



С. М. Ткач¹, А. Э. Дорофеев², Н. Н. Руденко²

¹Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

²Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Дисбиоз и синдром избыточного бактериального роста при синдроме раздраженной кишки: коррекция клинических и микробиологических изменений при помощи *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

Представлены данные о состоянии кишечной микробиоты в норме и при синдроме раздраженной кишки (СРК). Рассмотрены современные подходы к изучению роли кишечной микробиоты при СРК, а также даны клинические рекомендации относительно модуляции микробиоты кишечника у пациентов с СРК, включая применение антибиотиков, пробиотиков и пребиотиков. Представлены результаты собственного исследования, свидетельствующего о высокой клинической и микробиологической эффективности пробиотика, содержащего *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, в лечении СРК.

Ключевые слова: синдром раздраженной кишки, дисбиоз кишечника, синдром избыточного бактериального роста, пробиотики, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745.

Синдром раздраженной кишки (СРК) — одно из наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний, которое ассоциируется со значительным ухудшением качества жизни больных и значительными финансовыми затратами. Хотя уровень заболеваемости СРК точно не известен, ее пик приходится на трудоспособный возраст (40–60 лет), а средняя распространенность в западных странах составляет около 10–20% взрослой популяции [28]. СРК — одна из наиболее частых причин, заставляющих пациентов обращаться к семейным врачам, и один из наиболее частых диагнозов, устанавливаемых гастроэнтерологами в западных странах. Так, в США ежегодное количество визитов к врачам больных с диагнозом СРК составляет 2,4–3,5 млн, а количество врачебных назначений — около 2,2 млн [30]. Хотя большая часть (около 70–80%) пациентов с СРК за медицинской помощью не обращаются, больные с СРК используют на 50% больше медицинских

услуг, чем пациенты с другой патологией. Это связано с частыми повторными врачебными консультациями, проведением диагностических тестов, инвазивных процедур или необоснованных оперативных вмешательств, таких как холецистэктомия, аппендэктомия или гистерэктомия [8]. СРК является хроническим состоянием, которое после дебюта в большинстве случаев сохраняется длительное время, нередко — до конца жизни.

Точные причины и патогенез СРК до конца не известны и не понятны, поскольку при этом заболевании отсутствуют какие-либо специфические структурные и/или биохимические маркеры. СРК относится к группе клинически очерченных состояний, известных как «функциональные гастроинтестинальные расстройства», при которых имеющиеся клинические проявления нельзя объяснить структурными или биохимическими изменениями. Хотя механизмы, лежащие в основе нарушений функций кишечника, раскрыты не полностью, определенную роль играют нарушения кишечной моторики,

висцеральна гіперчувствителюність, змінення взаємодіяння між головним мозком і кишечником, психосоціальні порушення, постінфекційне мікрівоспалення в кишкє, імунна дисфункція, їщева алергія і їщева непереносимість, стан мікріобіоти кишечника, а також другі зовнішні і внутрішні тригерні фактори [8]. К сожаленню, у багатьох пацієнтів установити точний патофізіологічний механізм не представляється можливим. Крім того, сучасні технології не дозволяють точно виміряти патофізіологічні відхилення, тому не існує універсального тесту, який би дозволяв лікарю одразу точно поставити діагноз СРК.

В останні роки різко зростає інтерес до такого важливого патогенетичного фактору СРК, як змінення кишечної мікріобіоти. Во багатьох це пов'язано як з розвитком принципово нових молекулярно-генетических методів діагностики стану кишечної мікріобіоти, так і з успішною її модифікацією з допомогою пре- і пробіотиків, селективних кишеческих антибіотиків або трансплантації фекальної мікріобіоти.

Останні дослідження з використанням молекулярно-генетических методів продемонстрували складність складу мікріобіоти кишечника людини. З сотень філотипів 80% до сих пор не культивовані [9, 12]. Підраховано, що кишечна мікріобіота людини, яку зараз розглядають як самостійний «четвертий» орган їщеварительної системи, містить 10^{14} кліток, що в 10 разів перевищує кількість кліток людського тіла [12]. Кількість мікріорганізмів складає від 10^1 – 10^3 на 1 г їщємого шлунку і дванадцятиперстної кишкї до 10^{11} – 10^{12} на 1 г їщємого товстого кишечника [12, 17]. Крім відмінностей, пов'язаних з локалізацією в різних ділянках шлунково-кишечного тракту (ЖКТ), існують значні відмінності в складі мікріобіоти просвіта кишечника і мікріобіоти, що існує на слизовій оболонці кишкї [25]. Серед 10 бактеріальних типів, виявлених в кишечнику, переважають *Firmicutes* (найбільш поширений філотип), *Bacteroidetes* і *Actinobacteria*. В нинішнє час мікріобіоту ЖКТ людини пропонується ділити на три чіткі кластери, названі ентєротипами, які складаються з різних груп видів і спільно формують склад кишеческого співтовариства [1]. Ці ентєротипи не залежать від таких характеристик пацієнту як національність, стать або вік, хоча ці висновки ґрунтуються на відносно невеликій кількості спостережень.

Таким чином, мікріофлора кишечника кожної людини є унікальною: концентрація лакто- і бифідобактерій і інших мікріорганізмів змінюється в залежності від відділу ЖКТ, віку, змін зовнішнього середовища. Кількість і видовий співвідношення мікріорганізмів відрізняються у різних людей.

Оцінка мікріобіоти калу пацієнтів з СРК, зроблена за допомогою культуральних методів, показала зменшення кількості лактобацилл і бифідобактерій і збільшення кількості факультативних бактерій в основному за рахунок стрептококів і *Escherichia coli*, а також більшої кількості анаеробних організмів, таких як *Clostridium* [17]. Дослідження з використанням молекулярних методів виявили схожі змінення в складі фекальної мікріобіоти у пацієнтів з СРК порівняно з контролем. Результати декількох останніх комплексних аналізів мікріобіоти при СРК вказують на збільшення відносного кількості *Firmicutes*, головним чином формою — *Clostridium* групи XIVa і *Ruminococcaceae*, при зменшенні відносного кількості *Bacteroidetes* [4, 6]. В фекаліях і слизовій оболонці пацієнтів з СРК також встановлено зменшення кількості бифідобактерій, що підтверджує думку про помірний позитивний вплив додаткового використання *Bifidobacterium* з точки зору покращення основних симптомів СРК і зменшення вираженості болю, представленої в метааналізах по вивченню пробіотиків [2, 3, 5, 7, 14–16, 19, 20]. Отримані додаткові дані про зменшення різноманітності і підвищення нестабільності мікріобіоти у пацієнтів з СРК порівняно з контрольною групою, однак ці результати потребують додаткового підтвердження. З цією метою необхідно провести дослідження з більш глибоким аналізом мікріобіоти.

В дослідженнях виявлені також відмінності в складі кишечної мікріобіоти між підгрупами пацієнтів з СРК і здоровими людьми [21]. Порівняльно недавно Римська робоча група опублікувала клінічне керівництво, що стосується змін кишечної мікріобіоти у пацієнтів з СРК, в якому концепція кишеческого дисбіозу у цих пацієнтів була підтверджена наявністю високого рівня доказів [25–27].

Слід розуміти, що зразок калу не обов'язково відображає мікріобіоту в інших відділах ЖКТ. Це особливо важливо в контексті розгляду ролі синдрому надмірного бактеріального росту (СІБР) в тонкому кишечнику, оскільки його клінічне значення при СРК залишається незрозумілим. Во багатьох це пов'язано з тим,

что дыхательные тесты, используемые для диагностики СИБР, не валидизированы [10, 11]. Даже такой общепринятый золотой стандарт диагностики СИБР как культивирование аспирата тощей кишки сейчас считают сомнительным, поскольку норма концентрации бактерий (не более 10^5 колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл) была установлена с использованием образцов, полученных после хирургических вмешательств [11]. Предварительные исследования показывают, что если в качестве границы патологии использовать более низкие показатели ($> 10^3$ КОЕ/мл), то у большинства пациентов с СРК можно диагностировать СИБР, хотя необходимы дальнейшие исследования с релевантным дизайном [23]. Доступные в настоящее время работы с молекулярными методами исследования пока не позволяют сделать вывод о том, действительно ли СИБР играет роль в развитии СРК. Продолжаются исследования по расширению имеющихся в этой области знаний и разработке конкретных клинических рекомендаций.

Считается, что связь между кишечной микробиотой и СРК очевидна. Тем не менее результатов исследований пока недостаточно для окончательного вывода, а специфичный для СРК микробный фенотип остается неуточненным. Отсутствие подробной фенотипической характеристики пациентов, небольшие размеры групп, а также одномоментный (обеспечивающий только однократное описание микробиоты) дизайн большинства исследований приводят к тому, что микробные маркеры СРК, определенные в ряде исследований, не были подтверждены во всех когортах. Кроме того, не учитываются внешние факторы, в том числе питание, несмотря на доказанное влияние диеты на микробиоту. В настоящее время определены подгруппы пациентов с СРК с измененным и нормальным составом кишечной микробиоты. Это указывает на то, что нарушение микробиоты может иметь отношение к патологии только у части пациентов с СРК [21].

При СРК коррекцию дисбиоза можно осуществлять либо путем проведения антибактериальной терапии, либо назначением препаратов «полезных» бактерий [24]. И хотя применение антибиотиков само по себе может способствовать развитию симптомов СРК, невсасывающиеся «кишечные» антибиотики при СРК дают позитивный терапевтический эффект [18, 29]. Проведено несколько двойных слепых плацебо-контролируемых исследований рифаксимины у пациентов с СРК, свидетельствующих об улучшении симптомов, особенно вздутия живота, в

течение приблизительно 10 нед после проведенного лечения (эффект по сравнению с плацебо выше на 10%) рифаксимином в дозе от 600 до 2400 мг ежедневно в течение 7–14 дней.

Таким образом, короткий курс селективных кишечных антибиотиков может быть эффективным у некоторых пациентов с СРК, хотя необходимы исследования предикторов эффективности лечения, устойчивости к антибиотикам, эффективности и безопасности повторных курсов, а также оптимальных режимов дозирования [22].

Для лечения СРК значительно чаще применяются пробиотики. На сегодняшний день опубликовано 32 плацебоконтролируемых исследования эффективности пробиотиков при СРК [2, 3, 5, 7, 14–16, 19, 20]. К сожалению, их дизайн значительно отличается, некоторые исследования обладают низким качеством, и лишь в немногих из них пытались уточнить механизмы действия или оценить, насколько симптоматическое улучшение сопровождается изменением микробиоты. До сих пор неясно, какие пробиотические микроорганизмы являются наиболее эффективными. Например, одни в основном уменьшают вздутие живота и метеоризм, тогда как другие влияют на частоту дефекации, а некоторые дают суммарный положительный эффект [30]. В отдельных высококачественных исследованиях подтвержден позитивный эффект бифидобактерий: *Bifidobacterium infantis* 35624, *B. lactis* DN 173010 и *B. bifidum* MIMBb75 [17]. В других исследованиях показана польза при применении пробиотических смесей [19]. Только в одном исследовании отмечено усиление симптомов, а несколько крупных высококачественных исследований не обнаружили никаких эффектов [5].

Применение пробиотической терапии с целью заселения кишечной микробиоты (например, лакто- и бифидобактерий) не отвечает современным представлениям о взаимодействии микро- и макроорганизмов. Считают, что преимущественно в коррекции дисбиоза кишечника обладают пробиотики, эффективно подавляющие условно-патогенную и патогенную микрофлору и создающие условия для восстановления собственного уникального микробного пейзажа.

Этими качествами обладает пробиотик «Энтерол 250» компании «Биокодекс» (Франция), который содержит лиофилизированную форму *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745. «Энтерол» относится к группе самоэлиминирующихся пробиотиков — средств, содержащих живые микроорганизмы или продукты их жизнедеятельности, которые нормализуют микрофлору кишечника, не являясь при этом ее типичными постоян-

ними представителями. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 обладает особенными хорошо изученными механизмами действия, которые подтверждены клиническими и экспериментальными данными и важны для коррекции дисбиотических изменений кишечника:

- предупреждает рост и способствует выведению широкого спектра условно-патогенных и патогенных микроорганизмов и грибов, которые наиболее часто вызывают нарушения микрофлоры кишечника (*Clostridium difficile*, *Clostridium pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida albicans*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Vibrio cholerae*, а также *Entamoeba histolytica*, *Lamblia*, *Enterovirus*, *Rotavirus*);

- улучшает иммунную защиту и оказывает противовоспалительный эффект (повышает уровень IgA, снижает уровень провоспалительных цитокинов, регулирует сигнальные пути провоспалительного ответа);

- защищает и восстанавливает энтероциты (повышение синтеза полиаминов, дисахаридаз, короткоцепочечных жирных кислот);

- восстанавливает слизистую оболочку кишечника (нормализация проницаемости слизистой оболочки кишечника, сохранение плотных контактов).

Эксперты Всемирной организации гастроэнтерологов считают, что пробиотик должен иметь штамм-специфические доказательства клинической эффективности и безопасности. Именно «Энтерол» (лиофилизированная форма *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745) назван пробиотиком с уровнем клинических доказательств А в журнале «World Journal of Gastroenterology» (McFarland, 2010), зарегистрирован в Институте Пастера в г. Париже и имеет многочисленные доказательства эффективности и безопасности в оригинальных штамм-специфических исследованиях.

В обзоре двойных слепых плацебоконтролируемых исследований с пробиотиками для лечения СРК *Saccharomyces boulardii* рассматривают как препарат первого выбора при воспалительных заболеваниях кишечника и СРК благодаря высокой эффективности, продемонстрированной в экспериментальных и клинических исследованиях (табл. 1).

Цель исследования — изучить у больных с разными вариантами синдрома раздраженной кишки распространенность синдрома избыточного бактериального роста и кишечного дисбиоза; ме-

тодом полимеразной цепной реакции провести молекулярно-генетическое типирование основных флотипов кишечной микрофлоры при синдроме раздраженной кишки и сравнить их с микрофлорой у здоровых лиц; оценить клиническую и микробиологическую эффективность пробиотика на основе *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 («Энтерол») у больных с разными вариантами синдрома раздраженной кишки.

Материалы и методы

Обследованы 67 (33 мужчины и 34 женщины) пациентов в возрасте от 25 до 65 лет (средний возраст — (39 ± 17) лет): 32 больных с СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) и 35 пациентов с СРК с преобладанием запора (СРК-З). У всех больных органическая кишечная патология была исключена при проведении колоноскопии, а диагноз СРК был установлен в соответствии с Римскими критериями III [8]. У больных с СРК-Д не было клинических признаков лактазной недостаточности, а целиакия исключалась на основании негативных результатов на антитела к глиадину и трансглутаминазе. В качестве группы контроля обследованы 30 клинически здоровых лиц (средний возраст — (27 ± 7) лет).

Для изучения частоты дисбиотических расстройств и их особенностей всем обследованным проведено микробиологическое исследование кала на наличие кишечного дисбиоза по Р. В. Эпштейн-Литвак и Ф. Л. Вильшанской. Кроме того, у всех больных с СРК проведено молекулярно-генетическое изучение состава кишечной микробиоты (количество и соотношение основных флотипов — *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*) при помощи количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Для этого сначала проводили экстракцию ДНК из образцов кала (стандартным методом при помощи добавления фенола и хлороформа к водному раствору лизированных клеток, смешивания двух фаз и последующего их разделения путем центрифугирования). Для количественной идентификации флотипов при проведении ПЦР использовали праймеры для определения 16S рРНК-специфичных генов для *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*.

Также всем больным с СРК для диагностики возможного СИБР после трехдневной низкоуглеводной диеты натошак и после полоскания перед исследованием полости рта хлоргексидином выполняли H_2 -дыхательный тест с глюкозой (H_2 -ДТГ). Образцы выдыхаемого воздуха собирали до и после приема 50 г глюкозы в 250 мл воды с интервалом 15 мин в течение 2 ч. Измере-

Таблиця 1. **Обзор основных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований с пробиотиками для лечения синдрома раздраженной кишки [13]**

Пробиотик	Количество пациентов	Оцениваемые симптомы	Эффект пробиотика по сравнению с плацебо	Автор, год
<i>Lactobacillus plantarum</i>	60	Метеоризм Абдоминальная боль	Улучшение Без изменений	S. Nobaek и соавт., 2000
	12 (перекрестное исследование)	Метеоризм	Без изменений	S. Sen и соавт., 2002
	40	Абдоминальная боль	Улучшение	K. Niedzielin и соавт., 2001
<i>Lactobacillus GG</i>	24	Общие	Без изменений	M.A. O'Sullivan, C.A. O'Morain, 2000
	50 (дети)	Общие	Без изменений	M. Bausserman, S. Michail, 2005
	37 (дети)	Частота боли Интенсивность боли	Улучшение Без изменений	A. Gawronska и соавт., 2007
<i>Lactobacillus reuter</i>	54	Общие	Без изменений	E. Niv и соавт., 2005
	77	Общие	Улучшение	L. O'Mahony и соавт., 2005
<i>Bifidobacterium infantis</i>	362	Общие	Улучшение (только при фиксированной дозе)	P.J. Whorwell и соавт., 2006
	34	Общие Диарея	Улучшение Улучшение	J.L. Maupas и соавт., 1983
<i>Saccharomyces boulardii</i>	62	Общие Диарея Боль	Улучшение Улучшение Улучшение	A. Bennani, 1990
	VSL #3	48	Вздутие	Без изменений

VSL #3 — смесь пробиотиков, состоящая из *Bifidobacteria* — *B. longum*, *B. infantis* и *B. breve*; *Lactobacilli* — *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus* и *L. plantarum*; и *Streptococcus thermophilus*.

ние H_2 в выдыхаемом воздухе выполняли на газоанализаторе (EC60 Gastrolyzer 2, Bedford Scientific Ltd, Rochester, Великобритания), результаты оценивали в частях на миллион (ppm). Тест расценивали как положительный при повышении уровня водорода на 12 ppm и более.

Больных с СРК распределили на две группы. В 1-ю группу вошли 33 пациента (17 с СРК-Д и 16 с СРК-З), во 2-ю (группу сравнения) — 34 (15 и 19 соответственно). Всем больным 1-й группы назначали пробиотический препарат «Энтерол 250» («Биокодекс», Франция), каждая капсула которого содержит 250 мг лиофилизированных клеток *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 14 дней и спазмолитик по требованию (в случае возникновения болей). Больные 2-й группы принимали только спазмолитик по требованию. Обе группы

статистически значимо не отличались по соотношению полов и возрасту больных. Все пациенты находились на стандартной диете, назначаемой с учетом преобладающих симптомов.

Эффективность лечения оценивали по таким показателям:

1. Динамика клинических симптомов через 14 дней лечения по сравнению с исходными:

- оценка выраженности интенсивности боли, вздутия и общего самочувствия, определение болевого и диспепсического индексов с помощью 10-сантиметровой визуально-аналоговой шкалы;
- выраженность метеоризма с помощью коэффициента ультразвуковой доступности сонографически;
- частота дефекации и характер стула пациенты оценивали самостоятельно с помощью дневника, в котором указывали количество де-

фекацій і порівнювали консистенцію со стулом 3–5-го типу згідно Бристольської шкали.

2. Необхідність прийому спазмолітика в групах порівняння шляхом самостійної фіксації пацієнтом в щоденнику використання спазмолітика.

3. Оцінка впливу «Ентерола» на кишечний мікробіоценоз (зменшення вираженості кишечного дисбіозу, елімінація або зменшення вираженості СИБР) за даними H_2 -ДТГ і мікробіологічного дослідження кала.

Отримані результати були статистично оброблені за допомогою програм Excel 2010 (Microsoft) і Статистика 11.0 (StatSoft). Для оцінки результатів досліджень розраховували середнєарифметичні значення, середньквдратичні відхилення, довірительні інтервали і статистично значиме відміння результатів (критерій Стюдента).

Результати

Розповсюдженість синдрому надмірного бактеріального росту і кишечного дисбіозу у хворих з різними варіантами синдрому подразненої кишки

За результатами проведеного вихідно H_2 -ДТГ, наявність СИБР встановлено у 20 з 67 пацієнтів з СРК: у 12 з 32 хворих з СРК-Д, 8 з 35 хворих з СРК-З і 2 осіб з групи контролю (рис. 1). Серед хворих з СРК частота СИБР була статистично значимо вище, ніж в групі контролю ($p < 0,002$), а в групі СРК-Д — вище, ніж в групі СРК-З ($p < 0,01$), при цьому в групах СРК-Д і СРК-З статистично значимо ($p < 0,05$) вище, ніж в групі контролю.

При вихідному мікробіологічному дослідженні кала на наявність кишечного дисбіозу за Р.В. Епштейн-Литвак і Ф.Л. Вільшанської встановлено, що у хворих з СРК дисбіоз кишечника зустрічався статистично значимо ($p < 0,005$) частіше, ніж в контрольній групі. В підгрупі хворих з СРК-Д дисбіоз кишечника визначався статистично значимо ($p < 0,01$) частіше, ніж у хворих з СРК-З (рис. 2).

Таким чином, як за результатами H_2 -ДТГ для визначення наявності СИБР, так і за даними мікробіологічного дослідження кала на наявність кишечного дисбіозу, розповсюдженість порушень мікробіоти у пацієнтів з СРК була статистично значимо вище, ніж в контрольній групі. При порівнянні наявності СИБР і кишечного дисбіозу в групах СРК-Д і СРК-З відзначається статистично значимо більш висока частота даних показників в групі СРК-Д.

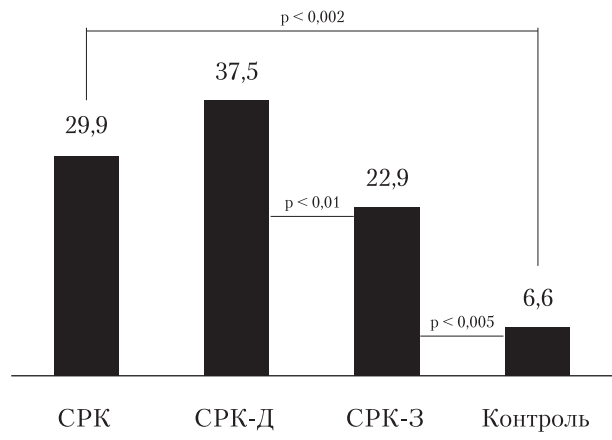


Рис. 1. Частота синдрому надмірного бактеріального росту у хворих з синдромом подразненої кишки за даними H_2 -дихательного тесту з глюкозою, %

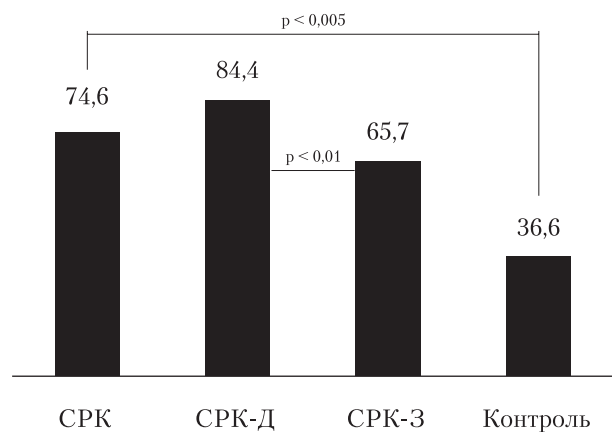


Рис. 2. Частота кишечного дисбіозу (за даними мікробіологічного дослідження кала) у хворих з синдромом подразненої кишки, %

Молекулярно-генетичне типізування основних філотипів кишечної мікрофлори при синдромі подразненої кишки методом полімеразної ланцюгової реакції

При молекулярно-генетичному дослідженні кишечних енетротипів у хворих з СРК і в контрольній групі спостерігаються статистично значимі відміння в кількості *Firmicutes*, *Bacteroidetes* і відношенні *Firmicutes/Bacteroidetes* порівняно з контрольною групою (табл. 2), тоді як вміст *Actinobacteria* у пацієнтів з СРК-Д і СРК-З статистично значимо не відрізнявся. Так, в групі СРК-Д вміст *Firmicutes* був статистично значимо вище, а *Bacteroidetes* — статистично значимо нижче, ніж у хворих з СРК-З і в контрольній групі. Відзначається статистично значимо більш високе значення відношення *Firmicutes/Bacteroidetes* у пацієнтів з СРК-Д і СРК-З порівняно з контрольною групою.

Таблиця 2. **Количество основных филоципов кишечной микробиоты у больных с синдромом раздраженной кишки, МЕ/мл**

Группа	Firmicutes	Bacteroidetes	Actinobacteria	Firmicutes/ Bacteroidetes
СРК-Д	48,1 ± 13,0*	31,3 ± 8,1*	7,2 ± 4,7	1,69 ± 0,78*
СРК-З	36,5 ± 11,2*	42,0 ± 10,8*	7,1 ± 4,4	0,95 ± 0,49*
Контрольная	32,4 ± 9,8	46,3 ± 10,3	4,8 ± 2,9	0,74 ± 0,33

Примечание. *Различия относительно контрольной группы статистически значимы ($p < 0,05$).

Оценка клинической и микробиологической эффективности «Энтерола» у больных с разными вариантами синдрома раздраженной кишки

При оценке влияния «Энтерола» на клинические симптомы установлено, что прием препарата значительно улучшил клинику СРК. Так, в группе пациентов, которым был назначен «Энтерол», болевой индекс статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшился на 49% по сравнению с исходным показателем, а диспепсический — на 57%. При терапии только спазмолитиками уменьшение выраженности болевого и диспепсического индексов было статистически незначимым и составило 34 и 11% соответственно ($p > 0,05$) (рис. 3).

Коэффициент ультразвуковой доступности у пациентов 1-й группы повысился на 59% ($p < 0,005$), что говорит о значительном статистически значимом уменьшении выраженности метеоризма у пациентов, которые принимали «Энтерол». В группе сравнения метеоризм не

уменьшился, так как коэффициент ультразвуковой доступности увеличился всего на 17% ($p > 0,05$) (см. рис. 3).

В группе пациентов, которые принимали «Энтерол», доля дефекаций со стулом 3–5-го типа (норма) составила 62% ($p < 0,05$), в группе сравнения — 47% и не достигло статистической значимости ($p > 0,05$).

Общее самочувствие в группе пациентов с СРК, которые принимали «Энтерол», улучшилось у 64,7% больных с СРК-Д и у 50% — с СРК-З ($p < 0,05$). В группе сравнения не удалось достичь значительного улучшения данного показателя.

При анализе количества приема спазмолитика при возникновении боли установлено, что в группе пациентов, которые принимали «Энтерол», статистически значимо на 39% уменьшилась необходимость приема спазмолитика ($p < 0,05$). Если до лечения среднее количество таблеток спазмолитика, принятых за одну неделю на одного пациента, составляло 23, то после лечения —

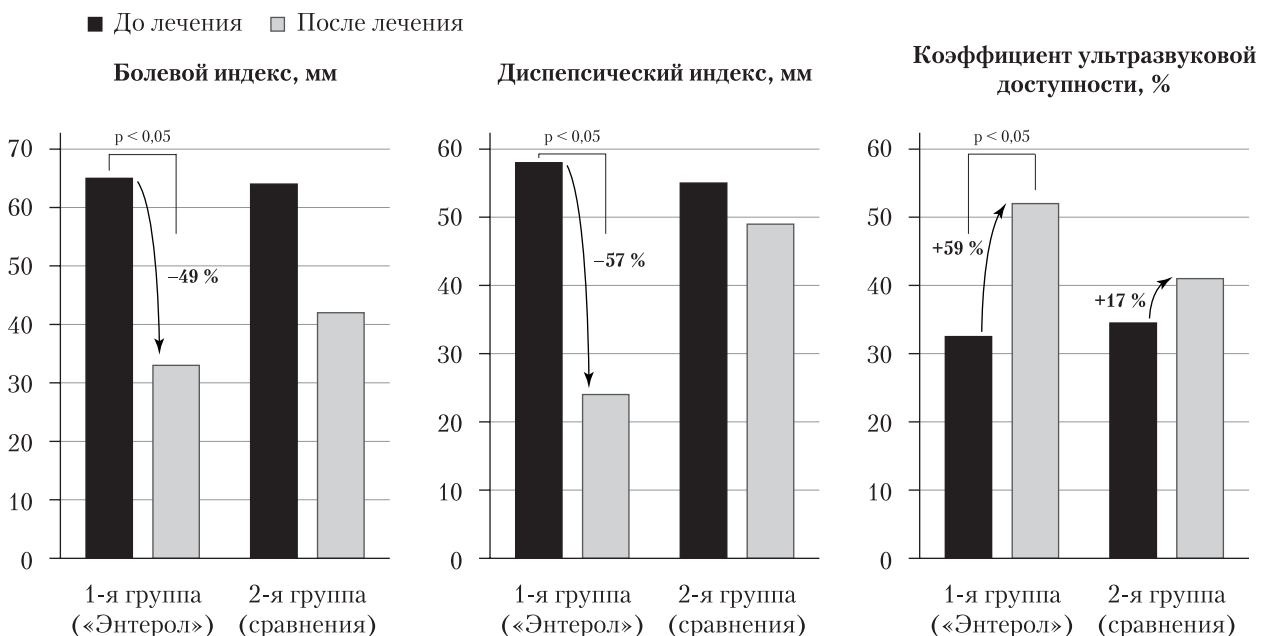


Рис. 3. **Выраженность болевого синдрома и диспепсии и коэффициент ультразвуковой доступности у больных с синдромом раздраженной кишки до и через 14 дней лечения**

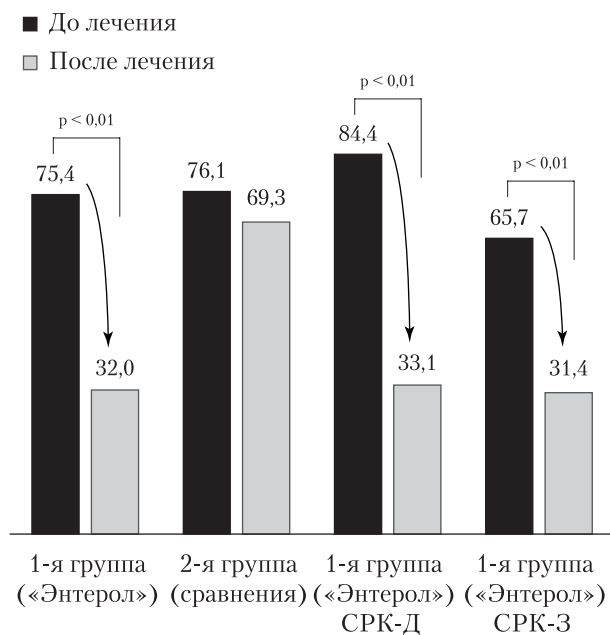


Рис. 4. Частота кишечного дисбиоза (по данным микробиологического исследования кала) у больных с синдромом раздраженной кишки, %

14, тогда как в группе сравнения — 22 и 19 соответственно (на 14 % меньше; $p > 0,05$).

При оценке микробиологической эффективности «Энтерола» у пациентов с СРК отмечено статистически значимое улучшение микробиологических характеристик кала по сравнению с исходными показателями. Так, до лечения дисбиоз имел место у 75,4 % пациентов, после лечения — у 32 %. Частота дисбиоза статистически значимо ($p < 0,01$) уменьшилась как в группе СРК-Д, так и в группе СРК-З (рис. 4). В группе сравнения статистически значимых изменений состава кишечной микрофлоры не отмечено.

Содержание основных флотипов кишечной микробиоты в обеих группах больных с СРК после лечения статистически значимо не изменилось, но у пациентов, получавших «Энтерол», статистически значимо реже, чем у больных 2-й группы, высевались *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Proteus*. Кроме того, у пациентов с СРК, которые получали «Энтерол», изменялись свойства облигатных бактерий. В этой группе статистически значимо реже высевалась *E. coli* с измененными ферментативными свойствами (лактозонегативная), а гемолизирующая кишечная палочка после терапии «Энтеролом» не была выявлена ни в одном случае.

При повторном проведении H_2 -ДТГ после 2-недельного приема «Энтерола» у 51,5 % больных результаты теста были отрицательные, то есть более чем в половине случаев после лечения

произошла эрадикация избыточного бактериального роста. В группе сравнения не отмечено статистически значимого изменения частоты выявления условно патогенной флоры. Частота выявления СИБР в этой группе также практически не изменилась.

Таким образом, у больных с СРК применение «Энтерола» сопровождалось статистически значимым повышением как клинической, так и микробиологической эффективности лечения. Все больные полностью закончили лечение, ни в одном случае не зафиксировано побочных эффектов, потребовавших отмены «Энтерола».

Проведенное исследование показало, что «Энтерол» (*Saccharomyces boulardii* CNCM I-745) является эффективным и безопасным препаратом для лечения пациентов с СРК как при преобладании диареи, так и запора.

Выводы

По результатам проведенного исходно H_2 -дыхательного теста с глюкозой частота синдрома избыточного бактериального роста у больных с синдромом раздраженной кишки составила 29,9 % и была статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p < 0,002$). У больных с синдромом раздраженной кишки с диареей синдром избыточного бактериального роста определялся статистически значимо чаще ($p < 0,01$), чем у больных с синдромом раздраженной кишки с запором (37,5 и 22,9 %) и в контрольной группе (6,6 %). По результатам анализа микробиологического исследования кала дисбиотические изменения встречались статистически значимо ($p < 0,005$) чаще у пациентов с синдромом раздраженной кишки, чем в контрольной группе — соответственно в 74,6 и 36,6 % случаев, а у пациентов с синдромом раздраженной кишки и диареей — статистически значимо ($p < 0,01$) чаще, чем у больных с синдромом раздраженной кишки с запором, — в 84,4 и 65,7 % случаев.

Молекулярно-генетическое изучение состава кишечной микробиоты с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени продемонстрировало, что у пациентов с синдромом раздраженной кишки повышено количество *Firmicutes* и снижено — *Bacteroidetes*, а также выше величина их соотношения по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). У больных с синдромом раздраженной кишки с диареей содержание *Firmicutes* было статистически значимо выше, а содержание *Bacteroidetes* — статистически значимо ниже, чем у больных синдромом раздраженной кишки с запором и в контрольной группе. Содержание *Actinobacte-*

ria в этих подгруппах практически не отличалось, а отличие от показателя контрольной группы было статистически незначимым. Содержание основных флотипов кишечной микробиоты после лечения статистически значимо не изменилось.

Применение «Энтерола» в дозе 250 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней обеспечило высокую клиническую и микробиологическую эффективность лечения больных с дисбиозом и синдромом избыточного бактериального роста при синдроме раздраженной кишки. Так, «Энтерол» эффективно уменьшает боли, вздутие и дискомфорт у пациентов с синдромом раздраженной кишки. По сравнению с исходными показателями болевой индекс уменьшился на 49 %, диспепсический — на 57 % ($p < 0,05$), статистически

значимое снижение метеоризма на 59 % определяли по коэффициенту ультразвуковой доступности ($p < 0,005$).

Установлено, что у пациентов, которые принимали «Энтерол», статистически значимо уменьшилась необходимость приема спазмолитика (на 39 %) по сравнению с пациентами группы сравнения.

Проведенное нами исследование и данные многочисленных международных исследований свидетельствуют о высокой эффективности «Энтерола» в уменьшении симптомов синдрома раздраженной кишки как с преобладанием диареи, так и с преобладанием запоров, что позволяет рекомендовать препарат для использования в комплексном лечении пациентов с синдромом раздраженной кишки.

Конфликта интересов нет.

Сбор материала, анализ результатов и написание статьи проводились авторами совместно.

Список литературы

- Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome // *Nature*. — 2011. — Vol. 473. — P. 174–180.
- Brenner D.M., Moeller M.J., Chey W.D. et al. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 1033–1049.
- Bron P.A., van Baarlen P., Kleerebezem M. Emerging molecular insights into the interaction between probiotics and the host intestinal mucosa // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2012. — N 10. — P. 66–78.
- Carroll I.M., Ringel-Kulka T., Keku T.O. et al. Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2011. — Vol. 301. — P. G799–807.
- Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G. et al. Review article: probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome—focus on lactic acid bacteria // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — N 35. — P. 403–413.
- 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. — Vol. 55. — P. 392–397.
- Cordina C., Shaikh I., Shrestha S. Probiotics in the management of gastrointestinal disease: analysis of the attitudes and prescribing practices of gastroenterologists and surgeons // *J. Dig. Dis.* — 2011. — N 12. — P. 489–496.
- Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // *Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1377–1390.
- Flint H.J. The role of the gut microbiota in nutrition and health // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — N 9. — P. 577–589.
- Ford A.C., Spiegel B.M., Talley N.J. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 7. — P. 1279–1286.
- Gasbarrini A., Corazza G.R., Gasbarrini G. et al. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 29 (suppl. 1). — P. 1–49.
- Gosalbes M.J., Durbán A., Pignatelli M. et al. Metatranscriptomic approach to analyze the functional human gut microbiota // *PLoS One*. — 2011. — Vol. 6. — P. 17–447.
- Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R. et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis // *JAMA*. — 2012. — N 307. — P. 1959–1969.
- Guslandi M. Probiotic agents in the treatment of irritable bowel syndrome // *J. Int. Med. Res.* — 2007. — 35. — P. 583–589.
- Hoveyda N., Heneghan C., Mahtani K.R. et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome // *BMC Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 9. — P. 15.
- Hungin A.P., Mulligan C., Pot B. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice — an evidence-based international guide // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2013. — N 38. — P. 864–886.
- 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. — Vol. 15. — P. 2887–2892.
- Koo H.L., DuPont H.L. Rifaximin: a unique gastrointestinal-selective antibiotic for enteric diseases // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 26. — P. 17–25.
- McFarland L.V., Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14. — P. 2650–2661.
- Moayyedi P., Ford A.C., Talley N.J. et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review // *Gut*. — 2010. — Vol. 59. — P. 325–332.
- Parkes G.C., Rayment N.B., Hudspith B.N. et al. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of subgroups of irritable bowel syndrome // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2012. — Vol. 24. — P. 31–39.
- Pimentel M., Lembo A., Chey W.D. et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364. — P. 22–32.
- Pyleris M., Giamarellos-Bourboulis E.J., Koussoulas B. et al. Small bowel culture confirms the presence of small intestinal bacterial overgrowth in a subset of IBS subjects // *Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 140. — P. S-152.

23. Quigley E.M. Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: antibiotics, prebiotics, probiotics, synbiotics, anti-inflammatory therapies // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 2011. — Vol. 40. — P. 207–222.
24. Rajilic-Stojanovic M., Biagi E., Heilig H.G. et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome // *Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 141. — P. 1792–1801.
25. Salonen A., de Vos W.M., Palva A. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: present state and perspectives // *Microbiol.* — 2010. — Vol. 156. — P. 3205–3215.
26. Simren M., Barbara G., Flint H. et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report // *Gut.* — 2013. — Vol. 62. — P. 159–176.
27. Spiegel B.M. The burden of IBS: looking at metrics // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2009. — Vol. 11. — P. 265–269.
28. Tack J. Antibiotic therapy for the irritable bowel syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364. — P. 81–82.
29. Whelan K. Probiotics and prebiotics in the management of irritable bowel syndrome: a review of recent clinical trials and systematic reviews // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* — 2011. — N 14. — P. 581–587.

С. М. Ткач¹, А. Е. Дорофеев², М. М. Руденко²

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Дисбіоз та синдром надлишкового бактеріального росту при синдромі подразненої кишки: корекція клінічних та мікробіологічних змін за допомогою *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

Представлено дані щодо стану кишкової мікробіоти в нормі та при синдромі подразненої кишки (СПК). Розглянуто сучасні підходи до вивчення ролі кишкової мікробіоти при СПК, а також надано клінічні рекомендації щодо модуляції кишкової мікробіоти при СПК, зокрема шляхом застосування антибіотиків, пробіотиків та пребіотиків. Наведено результати власного дослідження, які свідчать про високу клінічну та мікробіологічну ефективність пробіотика, який містить *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, у лікуванні СПК.

Ключові слова: синдром подразненої кишки, дисбіоз кишечника, синдром надлишкового бактеріального росту, пробіотики, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745.

S. M. Tkach¹, A. E. Dorofeev², M. M. Rudenko²

¹ Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

² O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Dysbiosis and bacterial overgrowth syndrome at the irritable bowel syndrome: correction with the use of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

The article presents data on the intestinal microbiota in the norm and at the irritable bowel syndrome (IBS). Modern approaches have been considered to the investigation of the role of intestinal microbiota at IBS, and clinical recommendation given for the module correction of intestinal microbiota at IBS, in particular with the use of antibiotics, probiotics and prebiotics. The results of own investigation have been presented, that showed the high clinical and microbiological efficacy of the probiotic, containing *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, in the IBS treatment.

Key words: irritable bowel syndrome, intestinal dysbiosis, bacterial overgrowth syndrome, probiotics, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745. □

Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13а

Стаття надійшла до редакції 17 червня 2016 р.