

Использование пробиотиков и пробиотических продуктов в лечении синдрома раздраженного кишечника

Д.В. Усенко

Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

Впервые, термин «irritable bowel syndrome» – синдром раздраженного кишечника (СРК) – был предложен и введен в Международную классификацию болезней (МКБ-10) в 1993 году международной рабочей комиссией под руководством W.G. Thompson.

Согласно данным эпидемиологических исследований, СРК относится к числу наиболее распространенных гастроэнтерологических проблем. Частота СРК среди взрослого населения в разных регионах мира варьирует: не превышает 5% в странах азиатского и африканского региона и превышает 20% в странах Европы, США и Австралии [1–5]. Пик заболеваемости приходится на молодой трудоспособный возраст – 30–40 лет, при этом СРК у женщин встречается в 1,5–2 раза чаще, чем у мужчин. Несмотря на то, что СРК не относится к числу тяжелых заболеваний, он существенно ухудшает качество жизни пациентов.

Одним из перспективных подходов в терапии СРК является использование пробиотиков. Так, в исследовании Halpern с соавт. использовался инактивированный пробиотический штамм *L. acidophilus* (штамм LB). В этом исследовании участвовали восемнадцать больных, которые в течение 6 недель получали пробиотик или плацебо с последующим двухнедельным периодом «вымывания» и повторением шестинедельного цикла терапии. Клиническое состояние больных оценивалось при помощи вопросника. Авторы этого исследования пришли к выводу о том, что пробиотический продукт продемонстрировал статистически значимый терапевтический эффект у 50% больных. В другом исследовании, проведенном с участием 40 больных в течение 4 недель, оценивался фруктовый напиток, содержащий *L. plantarum* (299V). Все больные, получавшие активный продукт, отмечали облегчение абдоминальных болей. Улучшение общих симптомов СРК наблюдалось у 95% больных в группе, получавшей лактобациллы, и у 15% больных в контрольной группе, получавшей плацебо. Тот же пробиотический штамм вводили в напиток из плодов шиповника, который на протяжении шести недель принимали больные СРК. Пятьдесят два больных соответствовали Римским критериям и регистрировали свои симптомы в период исследования, а также повторно через 12 месяцев после его окончания. Выраженность метеоризма уменьшилась в группе, получавшей пробиотик, а боли в животе – в обеих группах. У больных, получавших пробиотик, улучшение гастроинтестинальных симптомов сохранялось и через 12 месяцев. В другом исследовании *Lactobacillus plantarum* (299V) оценивался по эффекту ферментации содержимого ободочной кишки у больных с СРК в соответствии с Римскими критериями. Шестинедельное лечение не привело к усилению ферментации или к улучшению симптомов заболевания. Девятнадцать больных с клиническим диагнозом СРК, соответствовавших Римским критериям, были привлечены к участию в перекрестном исследовании (8-недельное двойное слепое лечение, 2-недельный период вымывания и заключительное 8-недельное двойное слепое лечение). В лечении был использован штамм *Lactobacillus GG*, который также не привел к значительному улучшению симптомов в обследованной выборке больных.

Большинство исследователей сходятся во мнении о том, что основные эффекты пробиотиков при СРК связаны, во-первых,

с коррекцией микробиологических нарушений кишечника, обеспечивающих нормализацию его перистальтики, висцеральной чувствительности и/или газообразования в кишечнике [6]. Следующим возможным механизмом действия пробиотиков является коррекция иммунологических сдвигов (в том числе нормализация профиля провоспалительных цитокинов), минимальных воспалительных изменений, сопровождающихся мышечной дисфункцией и нарушением нейрорегуляции кишечника [8].

В настоящее время пробиотики используются в клинической практике в трех основных формах: в виде лекарственных препаратов, биологически активных добавок к пище, пробиотических продуктов. Последние являются одним из основных компонентов в концепции функционального питания. Количество пробиотических продуктов увеличивается с каждым днем. В связи с этим научные доказательства их эффективности, полученные в качественно спланированных стандартизованных клинических исследованиях, позволят потребителям остановить свой выбор на наиболее эффективных и предназначенных для разных групп населения (дети, беременные женщины, спортсмены и др.) продуктах.

В 1987 году компанией «Данон» был выпущен на международный рынок ассортимент содержащих *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 (коммерческое название ActiRegularis) кисломолочных продуктов под торговой маркой «Активиа». За прошедшие годы проведены многочисленные исследования для оценки влияния «Активиа» и содержащейся в ней пробиотической культуры на регуляцию кишечного транзита и ее возможного применения в диетологии (при некоторых видах кишечных расстройств). Было показано, что *B. animalis* DN-173 010 сохраняют жизнеспособность на всех этапах желудочно-кишечного транзита [13–15], а регулярное употребление йогурта «Активиа» способствует сокращению времени прохождения пищи по всему желудочно-кишечному тракту и/или по кишечнику, особенно по сигмовидной кишке [9–12].

Ограниченное число научных исследований по оценке эффективности пробиотических продуктов при СРК побудили группу ученых под руководством D. Guyonnet провести в 2005 году крупномасштабное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование для оценки воздействия употребления пробиотического продукта «Активиа» на выраженность гастроинтестинальных симптомов и качество жизни взрослых с СРК и преобладанием запоров [26].

Исследование, в котором приняли участие 274 человек в возрасте от 18 до 65 лет, было проведено в 35 медицинских центрах во Франции. Все участники страдали установленным в соответствии с Римскими критериями II легкими и среднетяжелыми формами СРК с преобладанием запоров, что определялось по наличию менее трех опорожнений кишечника в неделю и/или по твердому стулу, и/или по затрудненной дефекации [7]. Помимо этого в течение 12 месяцев до исследования у пациентов наблюдались боль в животе, вздутие или дискомфорт. В исследовании не участвовали больные с органическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая воспалительные заболевания кишечника, а также системными заболеваниями с поражением ЖКТ.

В соответствии с дизайном исследования, методом рандомизации участники были разделены на две группы: основная (137 человек) и группа сравнения (137 человек), которые на протяжении 6 недель ежедневно употребляли по 2 стаканчика (по одному во время завтра и обеда) пробиотического продукта «Активиа» (содержание *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 – $1,25 \cdot 10^{10}$ КОЕ на один стаканчик) или термизированного йогурта, не содержащего пробиотиков. На время исследования запрещалось употреблять в пищу любые другие пробиотические или ферментированные молочные продукты, отруби или продукты из цельного зерна, а также пребиотики.

Основными критериями эффективности сравниваемых продуктов являлись динамика гастроинтестинальных симптомов СРК (вздутия, болей в брюшной полости, дискомфорта, частоты и характера стула) и качества жизни, которые оценивались с помощью вопросников перед включением в исследование, на 3-й и 6-й неделе употребления исследуемых продуктов. В окончательный анализ были включены данные 135 и 132 участников соответственно (7 исключены по причине преждевременного выбывания).

Как показали результаты исследования, доля участников, отметивших улучшение самочувствия по общему показателю абдоминального дискомфорта на 3-й неделе исследования оказалась значительно выше в группе, получавшей «Активиа», по сравнению с группой, получавшей плацебо (65,2% и 47,7% соответственно, $p = 0,003$). Аналогичная динамика наблюдалась при оценке повседневной активности и показателя тревожности – они улучшились на 3-й и 6-й неделе исследования по сравнению с начальным уровнем ($p < 0,001$) в обеих группах.

Как известно, наиболее частыми симптомами СРК являются вздутие живота и боли в брюшной полости (наблюдаются у 96% больных). В данном исследовании уже к 3-й неделе употребления «Активиа» в основной группе наблюдалось значительно более выраженное уменьшение вздутия живота ($p = 0,03$) по сравнению с контрольной группой (табл. 1). К концу исследования в обеих группах отмечалось значительное улучшение показателей вздутия и болей в брюшной полости ($p < 0,001$) по сравнению с началом исследования. Эти данные представляются особенно интересными, если учитывать, что улучшение балльной оценки вздутия при стандартной терапии значительно больше выражено при тяжелых формах СРК по сравнению со среднетяжелыми или легкими [16]. Впервые способность пробиотиков уменьшать вздутие живота была отмечена при использовании мультипробиотического препарата VSL#3 и *B. infantis* 35624, однако группы участников были немногочисленны – 35 и 77 больных соответственно [16, 23]. Можно предположить, что пробиотики оказывают положительное воздействие на выраженность вздутия и других симптомов СРК посредством восстановления нормального состава и метаболической активности кишечной микрофлоры, что обеспечивает улучшение пищеварения и уменьшение газообразования, нормализацию моторики кишечника. Не исключается и улучшение профиля провоспалительных цитокинов [16, 24, 25].

При анализе кратности стула исследователи не получили достоверных различий между сравниваемыми группами (рис. 1). Однако после выделения из общей выборки подгруппы ($n = 19$)

участников с СРК с выраженными запорами (кратность стула менее 3 раз в неделю) было показано, что уже к концу первой недели употребления «Активиа» наблюдается нормализация частоты дефекации ($p < 0,001$) (рис. 2). Данный результат оставался стабильным на протяжении последующих недель исследования. С полученными результатами согласуются данные предыдущих исследований о том, что пробиотический штамм *Bifidobacterium* ActiRegularis способствует сокращению времени кишечного транзита, особенно по ободочной и сигмовидной кишкам [9–12]. Большинство участников нашего исследования были отобраны из пациентов учреждений первичной медицинской помощи и страдали легкими и среднетяжелыми запорами (что в соответствии с Римскими критериями II чаще определялось по наличию твердого или «овечьего» кала и/или по затрудненной дефекации, чем просто по наличию менее трех опорожнений кишечника в неделю). Это, вероятно, объясняет относительно небольшой численный состав вышеупомянутой подгруппы. Заслуживает внимания тот факт, что благоприятный эффект пробиотика в этой подгруппе также состоял в значительном уменьшении вздутия живота и улучшении балльной оценки симптомов общего абдоминального дискомфорта.

Анализируя данные представленного исследования, нельзя не отметить высокий положительный эффект плацебо в контрольной группе. Ранее в ряде качественно спланированных исследований по СРК с плацебо-контролем доля лиц, ответивших на плацебо, составляла 40–45% [17, 18]. По некоторым показателям (повседневная активность, чувство тревожности и реакция на стресс) в контрольной группе наблюдалось более выраженное, на уровне статистической значимости, улучшение. В данном исследовании более выраженный эффект плацебо в контрольной группе с 3-й по 6-ю неделю исследования может быть объяснен незначительным влиянием опытного продукта на вздутие живота и долю ответивших по показателю абдоминального дискомфорта на 6-й неделе. Аналогичные результаты были получены в работах Armstrong D. (2006) и Su C. (2004) при функциональной диспепсии, других желудочно-кишечных заболеваниях [19] и болезни Крона [20]. Действительно, понимание ответной реакции на плацебо в клинических исследованиях по СРК представляет собой важную проблему, которая сейчас находится в центре внимания специального научного исследования [21].

Кроме того, использованный в настоящем исследовании в качестве плацебо контрольный продукт (термизированный йогурт) потенциально был способен влиять на результаты по основным и дополнительным оценочным критериям из-за собственных свойств, так как известно, что инактивированные пробиотические штаммы могут оказывать положительное влияние на симптомы СРК. Таким образом, все это могло привести к заниженной оценке наблюдаемого эффекта основного продукта. Однако, несмотря на это, пробиотический продукт «Активиа» показал преимущество перед контрольной группой на 17,5% по процентной доле ответивших лиц, определенной по показателю абдоминального дискомфорта. Это, в свою очередь, обеспечило высокие значения показателя NTT = 5,7 (NTT – необходимое число пролеченных больных для получения одного благоприятного или предупреждения одного не-

Таблица 1. Динамика выраженности гастроинтестинальных симптомов у больных СРК (в баллах)

	Основная группа (n = 135)			Группа сравнения (n = 132)		
	Начало исследования	3-я неделя	6-я неделя	Начало исследования	3-я неделя	6-я неделя
Вздутие живота	3,79 ± 1,09	3,27 ± 1,03	3,13 ± 1,12	3,73 ± 1,04	3,44 ± 0,95	3,06 ± 1,17
Боли в брюшной полости	3,47 ± 1,14	2,94 ± 1,10	2,80 ± 1,12	3,24 ± 1,09	2,85 ± 1,14	2,73 ± 1,19

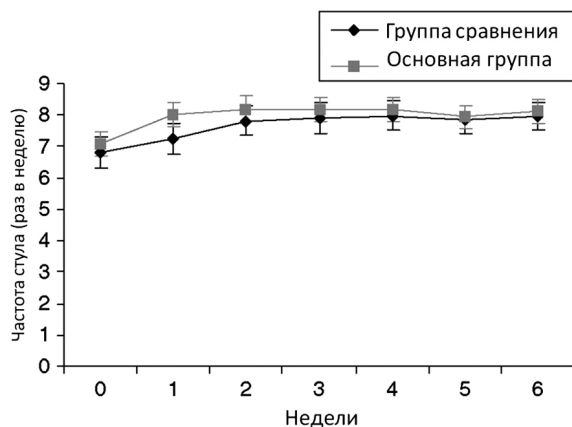


Рис. 1. Динамика частоты стула у пациентов без запоров

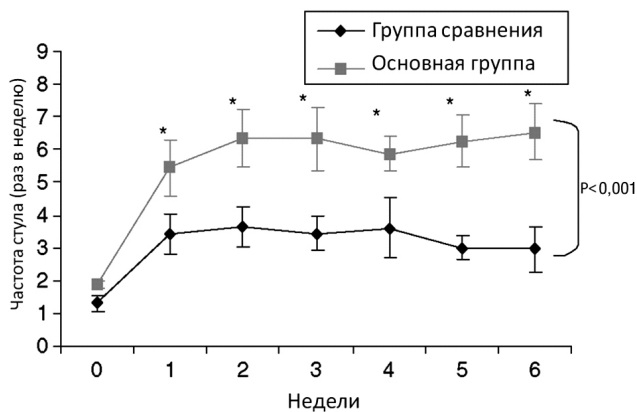


Рис. 2. Динамика частоты стула в подгруппе участников с выраженными запорами

благоприятного исхода), что сравнимо с представленными в систематическом обзоре Cochrane [22] данными по применению спазмолитических средств при СРК (NTT = 6).

В заключение следует отметить, что прием пробиотических продуктов, в том числе «Активиа», может быть эффективным способом улучшения самочувствия и повышения качества жизни пациентов с легкими и среднетяжелыми формами СРК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Drossman D.A., Camilleri M., Mayer E.A. et al. AGA technical review on irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 123. – P. 2108–2131.
2. Bommelaer G., Poynard T., Le Pen C. et al. Prevalence of irritable bowel syndrome (IBS) and variability of diagnostic criteria // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2004. – Vol. 28. – P. 554–561.
3. De Giorgio R., Barbara G., Stanghellini V. et al. Diagnosis and therapy of irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 20 (Suppl. 2). – P. 10–22.
4. Gwee K.A., Chua A.S. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, are they different entities and does it matter? // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12. – P. 2708–2712.
5. Tack J., Fried M., Houghton L.A. et al. Systematic review: the efficacy of treatments for irritable bowel syndrome – a European perspective // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 24. – P. 183–205.
6. Quigley E.M. The use of probiotics in functional bowel disease // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* – 2005. – Vol. 34. – P. 533–545.
7. Thompson W.G., Longstreth G.F., Drossman D.A. et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain // *Gut* – 1999. – Vol. 45 (Suppl. 2). – P. 1143–1147.
8. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P. et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 128. – P. 541–551.
9. Merance S., Cayuela C., Turchet P. et al. A fermented milk with a *Bifidobacterium* probiotic strain DN-173 010 shortened oro-fecal gut transit time in elderly // *Microb. Ecol. Health Dis.* – 2001. – Vol. 13. – P. 217–222.
10. Merance S., Cayuela C., Turchet P. et al. Recent advances in the use of functional foods: effects of the commercial fermented milk with *Bifidobacterium animalis* strain DN-173 010 and yoghurt strains on gut transit time in the elderly // *Microb. Ecol. Health Dis.* – 2003. – Vol. 15. – P. 15–22.
11. Marteau P., Cuillerier E., Merance S. et al. *Bifidobacterium animalis* strain DN-173 010 shortens the colonic transit time in healthy women: A double blind randomised controlled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16. – P. 587–593.
12. Bouvier M., Merance S., Bouley C. et al. Effects of consumption of a milk fermented by a probiotic *Bifidobacterium animalis* (strain DN-173 010) on colonic transit times in healthy humans // *Biosci Microflora*. – 2001. – Vol. 20. – P. 43–48.

13. Berrada N., Lemeland J.F., Laroche G. et al. Bifidobacterium from fermented milks: Survival during gastric transit // *J. Dairy. Sci.* – 1991. – Vol. 74. – P. 409–413.
14. Pochart P., Marteau P., Bouhnik Y. et al. Survival of *Bifidobacteria* ingested *via* fermented milk during their passage through the human small intestine: an in vivo study using intestinal perfusion // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1992. – Vol. 55. – P. 78–80.
15. Duez H., Pelletier C., Cools S. et al. A colony-immunoblotting method for quantitative detection of a *Bifidobacterium animalis* probiotic strain in human faeces // *J. Appl. Microbiol.* – 2000. – Vol. 88. – P. 1019–1027.
16. Wittehead W.E., Palsson O.S., Levy R.L. et al. Reports of «satisfactory relief» by IBS patients receiving usual medical care are confounded by baseline symptom severity and do not accurately reflect symptom improvement // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 1057–1065.
17. Enck P., Klosterhalfen S. The placebo response in functional bowel disorders: perspectives and putative mechanisms // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2005. – Vol. 17. – P. 325–331.
18. Pitz M., Cheang M., Bernstein C.N. Defining the predictors of the placebo response in irritable bowel syndrome // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 3. – P. 237–247.
19. Veldhuyzen van Zanten S.J.O., Armstrong D., Chiba N. et al. Esomeprazole 40 mg once a day in patients with functional dyspepsia: the randomized, placebo-controlled «ENTER» trial // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 2096–2106.
20. Su C., Lichtenstein G.R., Krok K. et al. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active Crohn's disease // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 126. – P. 1257–1269.
21. Conboy L.A., Wasserman R.H., Jacobson E.E. et al. Investigating placebo effects in irritable bowel syndrome: a novel research design // *Contemp. Clin. Trials*. – 2006. – Vol. 27. – P. 123–134.
22. Quartero A.O., Meineche-Schmidt V., Muris J. et al. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2005. – Vol. 2. – P. CD003460.
23. Kim H.J., Camilleri M., McKinzie S. et al. A randomized controlled trial of a pro-biotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 17. – P. 895–904.
24. King T.S., Elia M., Hunter J.O. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 1187–1189.
25. Pimentel M., Chow E.J., Lin H.C. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98. – P. 412–419.
26. Guyonnet D., Chassany O., Ducrotte P. et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* dn-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007. – Vol. 26. – P. 475–486.