

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА И ЕГО СВЯЗЬ С КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРОЙ

В последнее десятилетие наблюдается очень активное изучение огромного микробного сообщества, которое находится в кишечнике человека. Появилась концепция, объясняющая развитие и персистенцию симптомов при синдроме раздраженного кишечника за счет нарушения кишечного микробного пейзажа. Манипулирование микрофлорой кишечника представляет новую стратегию для лечения этого полиэтиологического заболевания. Модулирование кишечной бактериальной композиции – при этом увеличиваются полезные (*Lactobacilli* и *Bifidobacteria*) и сокращаются патогенные бактерии (*Clostridium*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella* и *Pseudomonas*) – должно уменьшать симптомы синдрома раздраженного кишечника. В этой концептуальной основе пробиотики являются оптимальным вариантом с точки зрения эффективности и безопасности, а также особое внимание специалистов привлекают пребиотики, синбиотики, антибиотики и фекальная трансплантация.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, кишечная микрофлора, «Римские критерии IV», пробиотики, висмута трикалия дигидрат.

E.Y. PLOTNIKOVA, MD, Prof., Y.V. ZAKHAROVA, PhD in medicine, A.S. SUKHIKH, PhD in medicine, T.Y. GRACHEVA, MD, Prof.
Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia
IRRITABLE BOWEL SYNDROME AND ITS RELATIONSHIP WITH INTESTINAL MICROFLORA

In the last decade there has been a very active study of large microbial community in the human gut. The concept appeared explaining the development and persistence of symptoms in irritable bowel syndrome due to disturbances of the intestinal microbial landscape. Manipulation of the intestinal microflora represents a new strategy for treatment of this polyetiologic disease. The modulation of the intestinal bacterial at which beneficial (*Lactobacilli* and *Bifidobacteria*) bacteria are increased and pathogenic bacteria (*Clostridium*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella* and *Pseudomonas*) are reduced - should reduce the symptoms of the irritable bowel syndrome. In this conceptual framework, probiotics are the optimal option in terms of efficacy and safety, and they attract the attention of specialists prebiotics, synbiotics, antibiotics and fecal transplantation.

Keywords: irritable bowel syndrome, intestinal microflora, Roman Criteria IV, probiotics, bismuth tripotassium dicitrate.

Глобальная картина распространения синдрома раздраженного кишечника (СРК) далека от полноты, поскольку нет доступных данных из некоторых регионов. В дополнение к этому сравнение данных из различных регионов часто проблематично из-за использования разных диагностических критериев (в целом чем «расплывчатей» критерий, тем выше распространенность), а также за счет влияния других факторов, таких как выбор популяции, включения или исключения сопутствующих расстройств (например, тревожности), доступа к медицинской помощи и культурных особенностей. СРК представляет собой заболевание, характеризующееся хронической болью в животе и дискомфортом, связанными с изменениями в кишечном статусе при отсутствии очевидной патологии [1]. СРК является распространенным расстройством желудочно-кишечного тракта в промышленно развитых странах с распространенностью 10–15% в общей популяции [2]. Эта высокая распространенность вместе с ассоциированными сопутствующими заболеваниями оказывает значительное влияние на пациентов и социум, особенно с точки зрения качества жизни и медицинских расходов [3].

СРК является гетерогенным функциональным расстройством, которое в зависимости от преобладающего кишечного статуса подразделяется на четыре подтипа: с запором (СРК-З), с диареей (СРК-Д), смешанный (СРК-М) и неклассифицированный (СРК-Н) [1]. Изменение кишечного статуса связано с нарушением вегетативной регуляции кишечника, в то время как симптомы боли в животе и дискомфорт являются следствием нарушения двунаправленной связи между кишечником и мозгом, известной как ось «кишка – мозг», которая вызывает модифицированное восприятие висцеральных событий по типу гипералгезии или аллодинии [4, 5]. Этиология СРК до конца не определена, растет число свидетельств того, что СРК может быть поствоспалительным и стресс-коррелируемым состоянием [6, 7]. Обе эти основные причины плюс факторы окружающей среды, включая диету, играют ключевую роль в иницировании симптомов СРК. Среди множества факторов сочетаются как центральные изменения (патологические реакции на стресс, психиатрическая коморбидность и когнитивные дисфункции), так и периферические нарушения (кишечная моторика, висцеральная гиперчувствительность, иммунная активации и изменение барьерной функ-

ции кишечника) [8]. Несмотря на значительные успехи исследований, лечение СРК остается серьезной проблемой, главным образом из-за его недостаточно определенной патофизиологии.

Человеческая микрофлора представляет собой сложную живую экосистему, состоящую из одноклеточных микробов, в основном бактерий, а также вирусов и эукариотов, которые обитают на всех слизистых оболочках и кожной поверхности нашего тела. Было подсчитано, что количество микробов, которые стабильно живут на/в человеческом теле достигает 100 трл клеток, что в десять раз превышает число человеческих клеток [9], и большинство их населяет кишечник, где кишечная микробиота широко рассматривается в качестве виртуального органа, который активно влияет и опосредует ряд физиологических функций хозяина. Эти живые микроорганизмы кодируют более 3 млн генов, т. н. микробиомы [10], превосходя человеческий геном примерно в 100 раз [11]. Кишечная микрофлора состоит из 17 семейств, 50 родов и более 1 000 видов бактерий: его состав варьируется между отдельными людьми, изменяется в течение жизни и зависит от факторов окружающей среды, в основном от образа жизни, питания, лекарств, стрессов и инвазивных медицинских процедур. Кишечная микрофлора представлена четырьмя доминирующими основными филами: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria и Proteobacteria. У взрослых людей, как правило, широко распространены Bacteroidetes и Firmicutes, в то время как Actinobacteria и Proteobacteria представлены в значительно меньших объемах.

У здоровых людей кишечная микрофлора находится с хозяином в мутуалистических отношениях: хозяин обеспечивает связь бактерий с окружающей средой для их роста, а бактериальная экосистема способствует поддержанию гомеостаза внутри организма хозяина путем модуляции ряда физиологических функций организма, таких как развитие кишечника [12], метаболизм питательных веществ и пищеварение [13, 14], развитие иммунных клеток и иммунные реакции [15, 16], устойчивость к патогенам [17], управление углеводным и липидным обменом [14, 18], а также развитие и функционирование головного мозга. Изменения в бактериальном количестве и составе при т. н. дисбактериозе могут вызывать нарушение регуляции этих сложных отношений и появление спектра заболеваний, включая метаболический синдром, диабет, рак, воспалительные состояния, неврологическую патологию и психические расстройства.

На протяжении всей связи с желудочно-эпителиальными, иммунными и нервными клетками микрофлора кишечника вырабатывает и высвобождает молекулы, которые могут «сигнализировать» в отдаленные органы. Сегодня признано, что значительная часть метаболитов, циркулирующих в крови млекопитающих, происходят от кишечного микробного сообщества [19–22] и что кишечная микробиота влияет на профиль обмена веществ в органах и системах, удаленных от кишки, например в головном мозге [23]. Кроме того, микробиота определяет факторы, которые нацелены на конкретные нейрональные системы, участвующие в оси «кишка – мозг», продуцирует нейротрансмит-

теры и нейромодуляторы – дофамин, норадреналин, ацетилхолин и гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) [24–27]. Прямой контакт некоторых пробиотиков (*Lactobacillus acidophilus*) с эпителиальными клетками индуцирует экспрессию опиоидных и каннабиноидных рецепторов в кишечнике и способствует модуляции и восстановлению нормального восприятия висцеральной боли [28]. И наконец, в результате кишечной микробной колонизации, обмена веществ и последующей ферментации человеческая микробиота производит значительную часть газов, присутствующих в кишечнике, в т. ч. углекислый газ (CO₂), водород (H₂), метан (CH₄) и сероводород (H₂S). Так как H₂S признан газообразным нейромодулятором/нейротрансмиттером, способным модулировать воспаление кишечника и его гиперчувствительность [29, 30], может быть выдвинута гипотеза о том, что кишечная микрофлора играет важную роль в модуляции висцеральной боли, производя этот газ-медиатор. Термин «ось «микробиота – кишка – мозг»» в настоящее время используется, чтобы показать глубокую корреляцию между этими тремя функциональными «органами». Таким образом, измененная кишечная флора препятствует нормальной кишечной функции на различных уровнях, действуя в качестве причины нарушений моторики кишечника, чувствительности и нейроиммунной трансмиссии, нарушая слизистый барьер и механизмы распознавания рецепторов экспрессии, а также приводя к дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГНО).

СРК является распространенным расстройством желудочно-кишечного тракта в промышленно развитых странах с распространенностью 10–15% в общей популяции

Аномальный состав микрофлоры кишечника играет ключевую роль в формировании СРК. Во-первых, имеются доказательства активации кишечной иммунной системы при СРК, которая приводит к микровоспалению, в исследованиях, демонстрирующих повышенные концентрации лимфоцитов в слизистых оболочках [31], тучных клетках [32, 33] и 5-гидрокситриптамин-секретирующих энтерохромаффинных клетках [34]. Исследования на животных подчеркивают критическую роль микрофлоры кишечника в балансе между иммуносупрессией и воспалением в желудочно-кишечном тракте, включая Toll-подобные рецепторы (TLRs) сигнальных путей [35]. Во-вторых, приблизительно у 10% пациентов с СРК симптомы начались после эпизода инфекционной диареи [36, 37], т. н. постинфекционный СРК (ПИ-СРК). Это состояние с четким инфекционным триггером, который может привести к изменению нормальной кишечной микрофлоры. В-третьих, существует тесная связь между СРК и предшествующим использованием антибиотиков [38]. В-четвертых, кишечная микрофлора активно взаимодействует с экзогенными факторами, в частности диетой, которые могут прямо или косвенно вызвать симптомы СРК [39]. В-пятых, хорошо

известно, что изменение микрофлоры кишечника может изменять поведение и настроение у человека [40, 41]; с другой стороны, психические расстройства, такие как тревога и депрессия, зачастую присутствуют в качестве сопутствующих заболеваний у лиц с СРК [42].

Увеличение соотношения Firmicutes/Bacteroides встречается у некоторых пациентов с СРК и коррелирует с депрессией и тревогой, в то время как в другом исследовании сообщалось, что у пациентов с СРК с клинически выраженной тревогой на фоне ежедневного введения пребиотического галактоолигосахаридов снижалась тревога и значительно улучшалось качество жизни [43]. В совокупности эти факторы поддерживают идею о том, что дисбаланс в кишечной микробиоте может прямо или косвенно мешать нормальной функции оси «микробиота – кишка – мозг», что приводит к развитию центральных и периферических изменений, а также к нарушениям моторики кишечника либо к висцеро-сенсорным нарушениям.

Связи между кишечником и мозгом включают в себя несколько интегрированных структур – от автономных по формированию сенсорной информации из периферической (кишечник) до центральных (ЦНС). Каждый стимул от чревных висцеральных афферентов (дистензионных, химических, термических, осмотических) проходит по всей кишечной внутренней энтеральной нервной системе (ЭНС), принимается в спинном дорсальном роге и передается по супраспинальным путям до окончательной интеграции по типу болезненного восприятия, происходящего в коре головного мозга [44]. Эти сложные связи подключаются к вегетативной нервной системе (ВНС), которая взаимодействует с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью, влияя на висцеральные сенсорные и моторные функции [45]. Вагусная активация афферентов играет регулируемую роль на спинальном пути висцеральной боли [46]. Висцеральная гиперчувствительность может развиваться на нескольких уровнях оси «мозг – кишка»: ЦНС, спинном мозге и супраспинальных путях [47] – и играет ключевую роль в патогенезе СРК, когда основные патофизиологические изменения представлены на фоне низкого порога болевой чувствительности к ректальному вздутию [48, 49]. Кроме того, при СРК имеются нарушения ректальной физиологии [50, 51] и/или повышенный сенсорно-ободочный ответ на кишечную липидную перфузию [52]. Нарушение центральной обработки кишечных раздражителей может быть причиной висцеральной гиперчувствительности, что было выявлено при изучении изображений головного мозга, которые показали измененную васкуляризацию некоторых областей центральной нервной системы в ответ на кишечную дистензию у пациентов с СРК, таких как передняя поясная кора, миндалина и спинномедиальная фронтальная кора головного мозга [53]. На супраспинальных путях взаимодействие с эмоциональными или стрессовыми стимулами может модулировать висцеральную чувствительность, что приводит к усилению восприятия боли [54]. Последние данные показали, что микрофлора кишечника может непосредственно модулировать несколько систем, участвующих в висцеральной гиперчувствительности. Действительно, антибиотик-инду-

цированный дисбактериоз кишечника модифицирует толстокишечные боли и моторные нарушения посредством повышающей регуляции TLRs4 и TLRs7 и понижающей регуляции антиноцицептивных каннабиноидных-1 и μ -опиоидных рецепторов у мышей [55]. Функциональный дисбактериоз вызывает висцеральную гиперчувствительность у пациентов, страдающих СРК (включая ПИ-СРК), СИБР и хроническими запорами, действуя на местную или системную активацию иммунной системы, изменяя кишечную ферментацию [56] и модулируя активацию чувствительных окончаний кишечника [57].

Двунаправленная связь между центральной и периферической регуляцией включает в себя центральную нервную систему, спинной мозг, вегетативную нервную систему и энтеральную нервную систему и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. Вегетативная система с помощью симпатического и парасимпатического отделов определяет афферентные и эфферентные сигналы, в то время как гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось модулирует адаптивные реакции организма к стрессовым факторам любого происхождения [58, 59]. Стрессовые события, а также повышение системных провоспалительных цитокинов активируют эту систему, которая через секрецию кортикотропин-рилизинг-фактора в гипоталамусе стимулирует секрецию адренкортикотропного гормона гипофиза, что, в свою очередь, приводит к освобождению кортизола из надпочечников. Этот механизм вызывает активацию нескольких эффекторных зон: клетки иммунной системы, эпителиальные клетки, кишечные нейроны, клетки гладких мышц, интерстициальные клетки Кахала и энтерохромаффинные клетки. После активации эти системы косвенно оказывают глубокое влияние на состав микрофлоры кишечника путем модуляции нескольких функций кишечника (моторика, клиренс, поддержание кишечной проницаемости и целостности иммунного ответа) непосредственно с помощью сигнальных молекул [60]. С другой стороны, эти системы находятся под влиянием состава микробиоты кишечника, взаимодействующей не только локально с клетками кишечника и энтеральной нервной системой, но и непосредственно в ЦНС через нейроэндокринный и метаболический путь [61–64].

Термин «пробиотик», по определению ВОЗ, означает «живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах приносят пользу здоровью хозяина» [65]. Тем не менее, для того чтобы быть полезным, пробиотические бактерии должны выжить в желудочно-кишечном тракте, противостоять желудочной кислоте, желчи и панкреатическому соку и продемонстрировать функциональную эффективность [66]. В настоящей работе были проанализированы метаанализ и обширные обзоры, опубликованные в течение последних 5 лет, которые включали рандомизированные и контролируемые испытания (РКИ), проведенные на пациентах СРК с использованием различных пробиотических штаммов [67].

Moayyedi и соавт. изучили 18 РКИ с участием 1 650 пациентов с СРК, и, хотя существовала значительная гетерогенность среди этих исследований, было обнаружено предпочтение в сторону лечения пробиотиками [68].

Действительно, введение пробиотика влияло значительно эффективнее, чем плацебо, на улучшение общих симптомов [69–78].

К тому же пробиотики показали статистически значимый эффект в улучшении отдельных симптомов, таких как боль, метеоризм и вздутие живота.

Молочнокислые бактерии (МБ) – наиболее часто используемые бактерии в пробиотических препаратах, которые включают такие типичные и нетипичные виды, как *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Streptococcus*; они широко используются в клинических испытаниях.

Несмотря на значительное изучение гетерогенности, 34 исследования позволяют говорить о благотворном воздействии по меньшей мере на одну из предварительно определенных конечных точек или симптомов (анализ 42 РКИ Clarke и соавт.) [79]. Действительно, 20 из 34 исследований с участием МБ сообщили об уменьшении абдоминальной боли/дискомфорта, 12 из 24 исследований сообщили об улучшении при вздутии живота/дистензии, 13 из 24 испытаний выявили преимущества пробиотиков с помощью индекса дефекации по сравнению с плацебо.

Более строго оценивали 16 РКИ Brenner и соавт. [80]. Эти авторы обнаружили, что только два из этих исследований – с участием *Bifidobacterium infantis* – показали значительные улучшения при абдоминальной боли/дискомфорте, вздутии живота/дистензии и/или дефекации по сравнению с плацебо [77, 81]. Тем не менее ни одно из исследований не предусматривало количественные данные о переносимости и побочных эффектах.

Систематический обзор Hungin и соавт. включил 19 исследований с участием 1 807 пациентов со всеми подтипами СРК. Представленные испытания были чрезвычайно различны для пробиотических штаммов (*Lactobacilli*, *Bifidobacteria*, *Streptococcus salivaris*, *Saccharomyces boulardii*) и пробиотических смесей (VSL # 3). Наряду с этим определен дизайн исследования с эффектом 18–80% в СРК-группе и 5–50% – в группе контроля. Этот обзор обнаружил несколько положительных эффектов пробиотиков на симптомы СРК и качество жизни. Пробиотики имели благоприятный профиль безопасности без каких-либо различий среди 23 конкретных пробиотиков и плацебо [82].

Еще один систематический обзор был недавно опубликован Didari и соавт, которые изучили 11 748 публикаций, а позднее использовали 15 пробиотиков для метаанализа. В него вошли 882 пациента с разными подтипами СРК, 9 из которых были рассмотрены достаточно подробно. Хотя исследования различались по бактериальным штаммам, используемым пробиотическим дозировкам, продолжительности лечения и последующего наблюдения и конечным точкам/результатам, пробиотики оказались более эффективны, чем плацебо, в уменьшении боли в животе после 8- и 10-недельного лечения; эффект был выше на 8-й неделе, что свидетельствует о снижении эффективности при длительном их использовании. Кроме того, введение пробиотиков улучшало общие симптомы СРК и уменьшало их тяжесть, хотя и не существенно, по сравнению с плацебо. Немногие нежелательные явления были зарегистрированы в обеих груп-

пах пробиотиков и плацебо [83]. Те же результаты были достигнуты с помощью обширного обзора других 9 исследований, в которые, в соответствии с критериями «Рим II» или «Рим III», были включены 324 пациента с различными типами СРК [84, 85].

В декабре 2014 г. на согласительной конференции в Риме новые критерии были приняты в целом, а осенью 2015 г. – впервые опубликованы. Официальная презентация «Римских критериев IV» состоялась 22 мая 2016 г. на соответствующем симпозиуме в рамках 52-й Американской гастроэнтерологической недели (Сан-Диего, США). Полностью все материалы «Римских критериев IV» опубликованы в большом двухтомном руководстве, а основные статьи – в специализированном выпуске журнала *Gastroenterology* [1].

Согласно «Римским критериям IV», лечение СРК включает следующие мероприятия:

- Уточняются обстоятельства, предшествующие началу заболевания, пациента информируют о необходимости обследования и видах лечения.
- Рекомендуются модификация стиля жизни – физическая активность, устранение стрессовых ситуаций, восстановление сна.
- Соблюдение диеты.
- Нормализация электролитного баланса, устранение дефицита микро- и макроэлементов.
- Назначение лекарственных средств.
- Применение методов психотерапии.

Существуют экспериментальные данные, подтверждающие роль висмута в ингибировании активности индуцируемой синтазы оксида азота в эпителиальных клетках кишечника, а также в индукции гемоксигеназы-1

Фармакотерапия основана на результатах РКИ и метаанализах относительно лекарственных средств, предлагаемых для лечения СРК (табл.).

«Римские критерии IV» представили метаанализ с 43 различными пробиотиками, которые выявили пользу их применения в отношении симптомов СРК: болей, вздутия, газообразования.

Приводятся некоторые препараты и методы лечения, которые имеют потенциал для терапии СРК: динатрия хромогликат и месалазин при СРК-Д, фекальные трансплантации, фитотерапия и акупунктура.

Психотерапевтические методы – когнитивно-поведенческая терапия, гипноз, методы релаксации – помогают уменьшать боли и усиливают эффект фармакотерапии.

В России в 2012 г. были утверждены стандарты диагностики и лечения двух вариантов СРК – с диареей и запорами [86, 87]. Фармакотерапию СРК проводят в зависимости от варианта течения по отечественным стандартам Минздрава.

В российских стандартах лечения СРК-Д включен висмута трикалия дицитрат (ВТД) в качестве антидиарейного антибактериального средства. Благодаря известным анти-

диарейным свойствам, соединения висмута широко используются для лечения эпизодических поносов у детей и взрослых на протяжении целого столетия. Ряд исследований подтвердили эффективность ВТД в профилактике и лечении диареи (*E. coli*-энтеротоксигенной) путешественников, которые принимали ВТД, по сравнению с теми, кто получал плацебо. Это свидетельствует о том, что ВТД предотвращает диарею, уменьшая количество и подавляя размножение энтеротоксигенной *E. coli*.

В дополнение к своим антибактериальным свойствам висмут также обладает противовоспалительными эффектами при прохождении по кишечнику. Существуют экспериментальные данные, подтверждающие роль висмута в ингибировании активности индуцируемой синтазы оксида азота в эпителиальных клетках кишечника, а также в индукции гемоксигеназы-1, тем самым обуславливая терапевтический эффект при воспалительных и окислительных реакциях, связанных с воспалительными заболеваниями кишечника. Еще одно экспериментальное исследование показало способность висмута поглощать кислород свободных радикалов в контексте химических повреждений слизистой желудка. Учитывая эти антибактериальные и противовоспалительные механизмы, следует, что висмут играет определенную роль в патогенетическом лечении острой и хронической диареи как антибактериальный и антитоксический агент. Сероводород, другие зловонные и токсичные соединения продуцируются бактериями толстой кишки при гниении белка. При умеренно тяжелой форме колита сероводород участвует в ингибировании окисления бутирата слизистой толстой кишки, что делает слизистую оболочку более уязвимой к воспалительным агентам. Висмут, соединяясь с сероводородом, образует нерастворимый безвредный сульфид висмута и окрашивает кал в черный цвет. Исследование, проведенное в Кемеровском медицинском университете (А.С. Сухих и соавт., 2016), выявило полную фармацевтическую эквивалентность исследованных нами препаратов Де-Нол® и Новобисмол® [88].

Согласно «Римским критериям IV» и требованиям Минздрава России, пробиотики входят в стандарты лечения СРК. Пробиотики как препараты на основе кишечных комменсалов способны осуществлять биологический контроль в организме и обладают регуляторными и триггерными свойствами.

Потенциальные эффекты пробиотиков:

- модуляция интестинального иммунитета, изменение воспалительных профилей цитокинов и снижение провоспалительных каскадов или активация регулирующих штамм-специфических механизмов;
- ингибирование патогенных газопroduцирующих и деконъюгирующих желчные соли бактерий, уменьшая их адгезии;
- изменение бактериальной флоры путем подкисления толстой кишки и ферментации питательного субстрата;
- повышение эпителиальной барьерной функции;
- индукция μ -опиоидных и каннабиноидных рецепторов в эпителиальных клетках кишечника;

Язва? Гастрит?

Новобисмол®

висмута трикалия дицитрат



- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- Хронический гастрит и гастро-дуоденит
- Эрадикация *Helicobacter pylori*¹
- Синдром раздраженного кишечника

Режим дозирования

| | |
|---|---|
| <p>Взрослым и детям старше 12 лет: 1 таб. 3 раза/сут. и 1 таб. на ночь или по 2 таб. 2 раза/сут.</p> <p>Детям в возрасте от 8 до 12 лет: 1 таб. 2 раза/сут.</p> <p>Препарат применяется за 30 минут до еды. Курс лечения 4-8 недель.</p> <p>¹ <i>Хеликобактер пилори</i></p> | <p>Детям в возрасте от 4 до 8 лет: 8 мг/кг/сут.; суточную дозу разделяют на 2 приема.</p> |
|---|---|

РУ: ЛП-001879 от 01.06.2016;
АО «ФП «Оболенское» www.obolenskoe.ru.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

■ уменьшение висцеральной гиперчувствительности, спинальной афферентации и реакции на стресс.

Современные пробиотики должны соответствовать следующим критериям:

■ содержать микроорганизмы, пробиотический эффект которых доказан в рандомизированных контролируемых исследованиях;

■ обладать стабильной клинической эффективностью;

■ быть фено- и генотипически классифицируемыми;

■ сохраняться живыми;

■ быть непатогенными и нетоксичными, не вызывать побочных эффектов при длительном применении;

■ оказывать положительное влияние на организм хозяина (например, увеличивать резистентность к инфекциям);

■ обладать колонизационным потенциалом, т. е. сохраняться в пищеварительном тракте до достижения максимального положительного эффекта (быть устойчивыми к высокой кислотности, органическим и желчным кислотам, антимикробным токсинам и ферментам, продуцируемым патогенной микрофлорой);

■ быть кислотоустойчивыми или заключенными в кислотоустойчивую капсулу;

■ быть стабильным и сохранять жизнеспособные бактерии при длительном сроке хранения.

Принципиальные требования предъявляются и к штаммам бактерий, на основе которых создаются пробиотики. Они должны:

■ быть выделены от здоровых людей и идентифицированы до вида по фено- и генотипическим признакам;

■ иметь генетический паспорт;

■ обладать широким спектром антагонистической активности в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов;

■ не должны угнетать нормальный микробиоценоз;

■ быть безопасными для людей, включая иммунологическую безопасность;

■ производственные штаммы должны быть стабильными по биологической активности и удовлетворять технологическим требованиям.

Всем приведенным выше требованиям отвечает Максилак® (производство Genexho Sp. z.o.o., Польша) – синбиотик, который содержит 9 культур кишечных бактерий в концентрации 4,5 млрд КОЕ. Содержащиеся в составе Максилак® лактобактерии подавляют рост патогенной микрофлоры, перерабатывают лактозу на простые сахара, что полезно для лиц с лактазной недостаточностью, непереносимостью молока и молочных продуктов.

Бифидобактерии, которые также входят в состав Максилака, поддерживают нормальные процессы пристеночного пищеварения, подавляют рост патогенной микрофлоры, способствуют стимулированию иммунитета, способствуют снижению рН пищевой массы. Олигофруктоза стимулирует быстрое размножение полезных бактерий и тормозит развитие болезнетворных бактерий внешнего происхождения, уменьшает загрязнение кишечника токсинами и улучшает его работу, стимулирует перистальтику, служит для профилактики запоров, диареи, улучшения функций ЖКТ.

Благодаря применению инновационной технологии производства MURE (Multi Resistant Encapsulation), бактерии, присутствующие в Максилаке, защищены от кислого содержимого желудочного сока, солей желчи и пищеварительных ферментов. Такая защита позволяет им адаптироваться и прижиться в просвете кишечника, сохранив высокую биологическую активность. Более того, благодаря данной технологии большая часть пробиотических бактерий попадает в кишечник, а не рас-


Таблица. Терапевтические опции при СРК, основанные на доминирующем симптоме («Римские критерии IV»)

| Симптомы | Лекарственные средства | Дозы |
|--------------------|---|--|
| Диарея | Опиоидные агонисты | Лоперамид 2–4 мг; при необходимости титрование до 16 мг/сут |
| | Диета | Низко-/безглютеновая, low-FODMAPs |
| | Секвестранты желчных кислот | Холестирамин 9 г 2–3 р/сут Холестипол 2 г 2 р/сут Солесвелам 625 мг 1–2 р/сут |
| | Пробиотики | Применимы многие препараты |
| | Антибиотики | Рифаксимин 550 мг 3 раза в сутки 14 дней |
| | 5-HT ₃ -антагонисты | Алосетрон 0,5–1 мг 2 р/сут Ондансетрон 4–8 мг 3 р/сут |
| | Смешанные опиоидные агонисты/антагонисты | Эуксадолин 100 мг 2 р/сут |
| Запор | Псиллиум | Более 30 г/сут, разделенные на несколько доз |
| | Полиэтиленгликоль | Линаклотид 8 мгк 2 р/сут |
| | Активаторы хлоридных каналов | Лубипростон 8 мгк 2 р/сут |
| | Агонисты гуанилатциклазы С | Линаклотид 290 мкг ежедневно |
| Абдоминальная боль | Спазмолитики гладкой мускулатуры | Дицикломин 10–20 мкг 4 р/сут Отилония бромид 40-80 мг 3–4 р/сут Мебеверин 135 мг 3 р/сут |
| | Масло мяты перечной | Кишечнорастворимые капсулы: 250–750 мг 2–3 р/сут |
| | Трициклические антидепрессанты | Дезипрамин 25–100 мг на ночь Амитриптилин 10–50 мг на ночь |
| | Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина | Пароксетин 10–40 мг/сут Сертралин 25–100 мг/сут Циталопрам 10–40 мг/сут |
| | Активаторы хлоридных каналов | Лубипростон 8 мгк 2 р/сут |
| | Агонисты гуанилатциклазы С | Линаклотид 290 мкг ежедневно 2 р/сут |
| | 5-HT ₃ -антагонисты | Алосетрон 0,5–1 мг 2 р/сут |

творяется в желудке, что положительно сказывается на восстановлении микрофлоры ЖКТ, т. к. концентрация колоний микроорганизмов возрастает от желудка к толстой кишке. Оригинальный состав БАД является результатом уникального процесса производства, обеспечивающего сохранение бактерий при их прохождении через желудок.

Максилак® характеризуется следующими микробиологическими признаками: содержание бактерий в 1 дозе

препарата составляет не менее $4,5 \times 10^9$ КОЕ/г, консорциум включает микроорганизмы рода *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* [89].

Фактические данные, касающиеся манипулирования кишечной микрофлорой в качестве эффективного лечения СРК, говорят о том, что на сегодняшний день пробиотики с антимикробной терапией представляют перспективное лечение этого серьезного заболевания, часто очень трудно поддающегося стандартной терапии. 

ЛИТЕРАТУРА

- Brian E, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1393-1407.
- Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10: 712-721.
- Simrén M, Svedlund J, Posserud I, Björnsson ES, Abrahamsson H. Health-related quality of life in patients attending a gastroenterology outpatient clinic: functional disorders versus organic diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4:187-195.
- Mayer EA, Gebhart GF. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterology*, 1994, 107: 271-293.
- Distrutti E, Salvioi B, Azpiroz F, Malagelada JR. Rectal function and bowel habit in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99: 131-137.
- De Giorgio R, Barbara G. Is irritable bowel syndrome an inflammatory disorder? *Curr Gastroenterol Rep*, 2008, 10: 385-390.
- Kiank C, Taché Y, Larauche M. Stress-related modulation of inflammation in experimental models of bowel disease and post-infectious irritable bowel syndrome: role of corticotropin-releasing factor receptors. *Brain Behav Immun*, 2010, 24: 41-48.
- Camilleri M, Lasch K, Zhou W. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303: G775-G785.
- Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol*. 1977, 31:107-133.
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010, 464: 59-65.
- International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*, 2004, 431: 931-945.
- Murgas Torrazza R, Neu J. The developing intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate. *J Perinatol*, 2011, 31(1): S29-S34.
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 2006, 444: 1022-1023.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 2006, 444: 1027-1031.
- Round JL, Lee SM, Li J, Tran G, Jabri B, Chatila TA, Mazmanian SK. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science*, 2011, 332: 974-977.
- Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U, Wei D, Goldfarb KC, Santee CA, Lynch SV, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*, 2009, 139: 485-498.
- Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, Tobe T, Clarke JM, Topping DL, Suzuki T, et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature*, 2011, 469: 543-547.
- Плотникова Е.Ю., Краснов О.А. Связь микробного пейзажа кишечника с метаболическим синдромом. *Фарматека*, 2015, 15: 11-21.
- Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, Siuzdak G. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 3698-3703.
- Antunes LC, Han J, Ferreira RB, Lolic P, Borchers CH, Finlay BB. Effect of antibiotic treatment on the intestinal metabolome. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55: 1494-1503.
- Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, 2012, 489: 242-249.
- Marcobal A, Kashyap PC, Nelson TA, Aronov PA, Donia MS, Spormann A, Fischbach MA, Sonnenburg JL. A metabolomic view of how the human gut microbiota impacts the host metabolome using humanized and gnotobiotic mice. *ISME J*, 2013, 7: 1933-1943.
- Matsumoto M, Kibe R, Ooga T, Aiba Y, Sawaki E, Koga Y, Benno Y. Cerebral low-molecular metabolites influenced by intestinal microbiota: a pilot study. *Front Syst Neurosci*, 2013, 7: 9.
- Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13: 701-712.
- Forsythe P, Kunze WA. Voices from within: gut microbes and the CNS. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70: 55-69.
- Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, Aiba Y, Kimura T, Yoshihara K, Koga Y, Sudo N. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303: G1288-G1295.
- Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol*, 2012, 113: 411-417.
- Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, Barnich N, Neut C, Dubuquoy L, Dubuquoy C, Merour E, Geboes K, Chamaillard M, et al. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med*, 2007, 13: 35-37.
- Medani M, Collins D, Docherty NG, Baird AW, O'Connell PR, Winter DC. Emerging role of hydrogen sulfide in colonic physiology and pathophysiology. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17: 1620-1625.
- Distrutti E. Hydrogen sulphide and pain. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2011, 10: 123-132.
- Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tie A, Wilson I. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2002, 122: 1778-1783.
- Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tie A, Wilson I. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2002, 122: 1778-1783.
- Gullarte M, Santos J, de Torres I, Alonso C, Vicario M, Ramos L, Martínez C, Casellas F, Saperas E, Malagelada JR. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut*, 2007, 56: 203-209.
- Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, Neal KR. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut*, 2000, 47: 804-811.
- He Q, Wang L, Wang F, Li Q. Role of gut microbiota in a zebrafish model with chemically induced enterocolitis involving toll-like receptor signaling pathways. *Zebrafish*, 2014, 11: 255-264.
- Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2009, 136: 1979-1988.
- Jalanka-Tuovinen J, Salojärvi J, Salonen A, Immonen O, Garsed K, Kelly FM, Zaitoun A, Palva A, Spiller RC, de Vos WM. Faecal microbiota composition and host-microbe crosstalk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut*, 2014, 63: 1737-1745.
- Villarreal AA, Aberger FJ, Benrud R, Gundrum JD. Use of broad-spectrum antibiotics and the development of irritable bowel syndrome. *WJM*, 2012, 111: 17-20.
- Rajilić-Stojanović M, Jonkers DM, Salonen A, Hanevik K, Raes J, Jalanka J, de Vos WM, Manichanh C, Golic N, Enck P, et al. Intestinal microbiota and diet in IBS: causes, consequences, or epiphenomena? *Am J Gastroenterol*, 2015, 110: 278-287.
- Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci*, 2014, 34: 15490-15496.
- Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, Guyonnet D, Legrain-Raspaud S, Trotin B, Naliboff B, et al. Consumption of fer-

- mented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*, 2013, 144: 1394–1401.
42. Fond G, Loundou A, Hamdani N, Boukouaci W, Dargel A, Oliveira J, Roger M, Tamouza R, Leboyer M, Boyer L. Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2014, 264: 651–660.
 43. Silk DB, Davis A, Vulevic J, Tzortzis G, Gibson GR. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29: 508–518.
 44. Guarino MP, Altomare A, Stasi E, Marignani M, Severi C, Alloni R, Dicuonzo G, Morelli L, Coppola R, Cicala M. Effect of acute mucosal exposure to *Lactobacillus rhamnosus* GG on human colonic smooth muscle cells. *J Clin Gastroenterol*, 2008, 42(3), Pt2: S185–S190.
 45. Mayer EA. Emerging disease model for functional gastrointestinal disorders. *Am J Med*, 1999, 107: 125–195.
 46. Grundy D, Al-Chaer ED, Aziz Q, Collins SM, Ke M, Taché Y, Wood JD. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science. *Gastroenterology*, 2006, 130: 1391–1411.
 47. Grundy D, Al-Chaer ED, Aziz Q, Collins SM, Ke M, Taché Y, Wood JD. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science. *Gastroenterology*, 2006, 130: 1391–1411.
 48. Ritchie JA, Ardran GM, Truelove SC. Observations on experimentally induced colonic pain. *Gut*, 1972, 13: 841.
 49. Mertz H, Naliboff B, Munakata J, Niazi N, Mayer EA. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 1995, 109: 40–52.
 50. Prior A, Maxton DG, Whorwell PJ. Anorectal manometry in irritable bowel syndrome: differences between diarrhoea and constipation predominant subjects. *Gut*, 1990, 31: 458–462.
 51. Zar S, Benson MJ, Kumar D. Rectal afferent hypersensitivity and compliance in irritable bowel syndrome: differences between diarrhoea-predominant and constipation-predominant subgroups. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 18: 151–158.
 52. Caldarella MP, Milano A, Laterza F, Sacco F, Balatsinou C, Lapenna D, Pierdomenico SD, Cucurullo F, Neri M. Visceral sensitivity and symptoms in patients with constipation- or diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome (IBS): effect of a low-fat intraduodenal infusion. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100: 383–389.
 53. Silverman DH, Munakata JA, Ennes H, Mandelkern MA, Hoh CK, Mayer EA. Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. *Gastroenterology*, 1997, 112: 64–72.
 54. Hertig VL, Cain KC, Jarrett ME, Burr RL, Heitkemper MM. Daily stress and gastrointestinal symptoms in women with irritable bowel syndrome. *Nurs Res*, 2007, 56: 399–406.
 55. Aguilera M, Cerdà-Cuellar M, Martínez V. Antibiotic-induced dysbiosis alters host-bacterial interactions and leads to colonic sensory and motor changes in mice. *Gut Microbes*, 2015, 6:10–23.
 56. Theodorou V, Ait Belgnaoui A, Agostini S, Eutamene H. Effect of commensals and probiotics on visceral sensitivity and pain in irritable bowel syndrome. *Gut Microbes*, 2014, 5: 430–436.
 57. Mao YK, Kasper DL, Wang B, Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. Bacteroides fragilis polysaccharide A is necessary and sufficient for acute activation of intestinal sensory neurons. *Nat Commun*, 2013, 4: 1465.
 58. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*, 2015, 28: 203–209.
 59. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res*, 2002, 53: 865–871.
 60. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 6: 306–314.
 61. Collins J, Borojevic R, Verdu EF, Huizinga JD, Ratcliffe EM. Intestinal microbiota influence the early postnatal development of the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26: 98–107.
 62. Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23: 255–264.
 63. Koloski NA, Jones M, Kalantar J, Weltman M, Zaguirre J, Talley NJ. The brain–gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut*, 2012, 61: 1284–1290.
 64. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*, 2014, 146: 1500–1512.
 65. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11: 506–514.
 66. Food and Agriculture Organization/World Health Organization. Evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food, including powder milk with the live lactic acid bacteria. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Available from: http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf.
 67. Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol*, 2016, Feb 21, 22(7): 2219–2241.
 68. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, Quigley EM. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*, 2010, 59: 325–332.
 69. Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 13: 1143–1147.
 70. Nobaek S, Johansson ML, Molin G, Ahrné S, Jeppsson B. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95: 1231–1238.
 71. Sinn DH, Song JH, Kim HJ, Lee JH, Son HJ, Chang DK, Kim YH, Kim JJ, Rhee JC, Rhee PL. Therapeutic effect of *Lactobacillus acidophilus*-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*, 2008, 53: 2714–2718.
 72. Long ZR, Yu CH, Yang Y, Wang HN, Chi XX. Clinical observation on acupuncture combined with microorganism pharmaceutical preparations for treatment of irritable bowel syndrome of constipation type. *Zhongguo Zhenjiu*, 2006, 26: 403–405.
 73. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, Kiely B, Shanahan F, Quigley EM. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101: 1581–1590.
 74. Gade J, Thorn P. Paraguth for patients with irritable bowel syndrome. A controlled clinical investigation from general practice. *Scand J Prim Health Care*, 1989, 7: 23–26.
 75. Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S, Lempke MB, Burton DD, Thomforde GM, Zinsmeister AR. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17: 895–904.
 76. Kajander K, Hatakka K, Poussa T, Färkkilä M, Korpela R. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22: 387–394.
 77. Lorenzo-Zúñiga V, Llop E, Suárez C, Alvarez B, Abreu L, Espadaler J, Serra J. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 8709–8716.
 78. Drouault-Holowacz S, Bieuevet S, Burckel A, Cazaubiel M, Dray X, Marteau P. A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin Biol*, 2008, 32: 147–152.
 79. Clarke C, Cryan JF, Dinan TG, Quigley EM. Review article: probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome—focus on lactic acid bacteria. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35: 403–413.
 80. Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD, Schoenfeld PS. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104: 1033–1049.
 81. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, Kiely B, Shanahan F, Quigley EM. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101: 1581–1590.
 82. Hungin AP, Mulligan C, Pot B, Whorwell P, Agréus L, Fracasso P, Lionis C, Mendive J, Philippart de Foy JM, Rubin G, Winchester C, de Wit N. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice – an evidence-based international guide. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38: 864–886.
 83. Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2015, 21: 3072–3084.
 84. Stevenson C, Blaauw R, Fredericks E, Visser J, Roux S. Randomized clinical trial: effect of *Lactobacillus plantarum* 299 v on symptoms of irritable bowel syndrome. *Nutrition*, 2014, 30: 1151–1157.
 85. Hong YS, Hong KS, Park MH, Ahn YT, Lee JH, Huh CS, Lee J, Kim IK, Hwang GS, Kim JS. Metabonomic understanding of probiotic effects in humans with irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45: 415–425.
 86. Приказ №774н от 9 ноября 2012 года «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при синдроме раздраженного кишечника (с диареей)». URL: <https://www.rosminzdrav.ru/>.
 87. Приказ №1420н от 24 декабря 2012 года «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при синдроме раздраженного кишечника (без диареи)». URL: <https://www.rosminzdrav.ru/>.
 88. Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Препараты висмуты в практике врача. *Лечащий врач*, 2016, 2:60–66.
 89. Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В., Грачева Т.Ю. Что общего между функциональной диспепсией и синдромом избыточного бактериального роста? *Лечащий врач*, 2016, 8: 6–14.