

В настоящее время много внимания уделяется вопросам оптимизации ведения пациентов с СРК, и в частности целесообразности включения пробиотиков в схему терапии. С этой целью проводятся клинические исследования для определения эффективности и безопасности пробиотиков с различным составом и сочетанием пробиотических штаммов у пациентов с СРК.

В 2017 г. завершилось большое клиническое исследование мультипробиотика Бак-Сет® Форте (Probiotics Int, Великобритания) у взрослых пациентов при СРК с диареей (в Великобритании Бак-Сет® Форте производится и продается под торговым наименованием Bio-Kult®). Представляем перевод оригинальной статьи по результатам одного из самых крупных клинических исследований мультипробиотика (14 пробиотических штаммов) у пациентов с СРК, опубликованной в международном интернет-журнале BMC Gastroenterology в 2018 г.

M.SH. ISHAQUE*, S.M. KHOSRUZZAMAN, D.S. AHMED, M.P. SAH
Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Дакка, Бангладеш

РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МУЛЬТИПРОБИОТИКА BIO-KULT®

ПРИ ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА С ПРЕОБЛАДАНИЕМ ДИАРЕИ

Справочная информация: накопление доказательств подтверждает мнение о том, что дисбаланс кишечных бактерий способствует СРК и что увеличение массы полезных видов может уменьшить количество патогенных бактерий и помочь облегчить симптомы заболевания.

Методы: в данном двойном слепом исследовании 400 взрослых пациентов с клинически выраженным СРК с диареей (СРК-Д) от умеренной до тяжелой степени были рандомизированы для лечения с использованием мультипробиотика Bio-Kult® (14 различных бактериальных штаммов) или плацебо в течение 16 недель. Первичным критерием эффективности было изменение степени тяжести и частоты абдоминальной боли. **Результаты:** лечение пробиотиком значительно улучшило степень тяжести боли в животе у пациентов с СРК-Д. Уменьшение боли на 69% для пробиотика в сравнении с 47% для плацебо ($p < 0,001$) соответствует 145-кратному снижению по системе оценки тяжести СРК-COT (СРК-COT). Доля пациентов, которые определили степень своих симптомов от умеренной до тяжелой, была снижена со 100% на исходном уровне до 14% для группы мультипробиотика при последующем наблюдении (5-й месяц) в сравнении с 48% для группы плацебо ($p < 0,001$). Кроме того, количество дефекаций в день со 2-го месяца было значительно меньше в группе мультипробиотика по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$). Помимо облегчения симптомов, пробиотик заметно улучшил все параметры качества жизни согласно опроснику СРК-качество жизни (СРК-КЖ) из 34 пунктов. О серьезных нежелательных явлениях не сообщалось. **Выводы.** Применение мультипробиотика с несколькими штаммами приводит к значительным улучшениям симптомов у пациентов с СРК-Д и хорошо переносится. Эти результаты дают основание полагать, что пробиотики приносят пользу пациентам с СРК-Д и заслуживают дальнейшего изучения. Регистрация исследования: [Clinicaltrials.gov NCT03251625; ретроспективно зарегистрировано 9 августа 2017 г.].

Ключевые слова: Bio-Kult®, диарея, здоровье желудочно-кишечного тракта, СРК, мультипробиотик, пробиотик, рандомизированное контролируемое исследование, качество жизни.

M.Sh. ISHAQUE, S.M. KHOSRUZZAMAN, D.S. AHMED, M.P. SAH
Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh

A RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF A MULTI-STRAIN PROBIOTIC FORMULATION (BIO-KULT®) IN THE MANAGEMENT OF DIARRHEAPREDOMINANT IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Background: Accumulating evidence supports the view that an imbalance of gut bacteria contributes to IBS, and that increasing the mass of beneficial species may reduce the numbers of pathogenic bacteria and help alleviate symptoms. **Methods:** In this double-blind trial 400 adult patients with moderate-to-severe symptomatic diarrhea-predominant IBS (IBS-D) were randomized to treatment with the multi-strain probiotic Bio-Kult® (14 different bacterial strains) or placebo for 16 weeks. The change in severity and frequency of abdominal pain was the primary outcome measure. **Results:** Probiotic treatment significantly improved the severity of abdominal pain in patients with IBS-D. A 69% reduction for probiotic versus 47% for placebo ($p < 0,001$) equates to a 145 point reduction on the IBS-severity scoring system (IBS-SSS). The proportion of patients who rated their symptoms as moderate-to-severe was reduced from 100% at baseline to 14% for the multi-strain probiotic at follow-up (month 5) versus 48% for placebo ($p < 0,001$). Also, the number of bowel motions per day from month 2 onwards was significantly reduced in the probiotic group compared with the placebo group ($p < 0,05$). In addition to relieving symptoms, the probiotic markedly improved all dimensions of quality of life in the 34-item IBS-Quality of Life (IBS-QoL) questionnaire. No serious adverse events were reported. **Conclusions:** The multi-strain probiotic was associated with significant improvement in symptoms in patients with IBS-D and was well-tolerated. These results suggest that probiotics confer a benefit in IBS-D patients which deserves further investigation. Trial registration: [Clinicaltrials.gov NCT03251625; retrospectively registered on August 9, 2017].

Keywords: Bio-Kult®, Diarrhea, Gastrointestinal well-being, IBS, Multi-strain probiotic, Probiotic, Randomized controlled trial, Quality of life.

*© Автор (-ы). 2018. Открытый доступ. Эта статья распространяется в соответствии с лицензией Creative Commons Attribution 4.0 International (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Ishaque et al. BMC Gastroenterology (2018) 18:71. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0788-9>.

Примечание. Bio-Kult® в Российской Федерации продается под наименованием Бак-Сет® Форте.

СПРАВочная информация

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является наиболее частым из широко распространенных функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которое накладывает огромное бремя на систему здравоохранения с ограниченными ресурсами [1, 2]. Он имеет гетерогенный клинический фенотип с различными комбинациями симптомов, включая боль в животе, вздутие живота и изменяющуюся частоту стула, в отсутствие каких-либо обнаруживаемых органических заболеваний с доступными клиническими исследованиями и обследованиями [3]. В Римских критериях III СРК определяется как периодическая боль в области живота или дискомфорт не менее 3 дней в месяц в течение последних 3 месяцев (появление симптомов не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза), связанные с двумя или более из следующих признаков: улучшением при опорожнении кишечника, появлением боли, связанным с изменением частоты стула, или появлением боли или дискомфорта, связанным с изменением формы (внешнего вида) стула. Распространенность СРК варьируется между географическими регионами и популяциями, а также зависит от используемых диагностических критериев [4]. Сообщалось о распространенности по всему миру примерно среди 10–20% взрослого населения [5], а в самом крупном исследовании на сегодняшний день (41 страна, 288 103 человека) средняя распространенность СРК в разных странах варьировалась от 1,1% (Франция и Иран) до 35,5% (Мексика) [1]. В трех исследованиях в Бангладеш было сообщено о показателях распространенности СРК, составляющих 24,4% (Римские критерии I), 7,7% (Римские критерии II) и 12,9% (Римские критерии III), с более высоким показателем у женщин [6–8]. Несмотря на то что синдром сильно проявлялся клинически и отрицательно влиял на качество жизни человека (КЖ), было отмечено, что только около трети пациентов сообщили о симптомах своим врачам общей практики [9].

Патогенез СРК является многофакторным, обусловленным в том числе такими факторами, как генетика, непереносимость режима питания, изменения микробиоты ЖКТ, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР), иммунная активация кишечника, повышенная кишечная проницаемость, висцеральная гиперчувствительность, нетипичное протекание боли, нарушение оси «мозг – кишечник», поведенческие факторы и измененная подвижность ЖКТ [10–12]. Диагностика СРК остается проблемой, при которой отсутствуют приемлемые биохимические, гистопатологические или радиологические тесты. В настоящее время он диагностируется с использованием основанных на симптомах критериев, первоначально предложенных Мэннингом, которые впоследствии были изменены и включены в различные версии Римских критериев [13–16]. Роль воспаления и иммунологических механизмов в патогенезе симптоматики СРК может быть особенно важна, поскольку во время наблюдения у пациентов с СРК имеется тенденция к большей насыщенности клетками слизистых оболочек и другим признакам повышенной воспалительной реакции [17–20].

Для лечения СРК были рекомендованы многие препараты, включая спазмолитические средства, объемобразующие препараты, психотропные препараты и антагонисты рецепторов 5-НТ. Однако в большинстве случаев данные средства не оправдали ожиданий для облегчения симптомов, возможно, из-за гетерогенного патогенеза заболевания. Пробиотики представляют собой «живые микроорганизмы, которые при приеме в достаточных количествах приносят пользу организму» [21]. Обоснованием использования пробиотиков в лечении СРК является их возможность корректирования дисбактериоза (качественные и количественные изменения в микробиоте) или для стабилизации микробиоты организма. Об уменьшении численности видов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [22], а также увеличении видов *Gamma-proteobacteria* (семейство, состоящее из многочисленных патогенов) [23] часто сообщается в исследованиях СРК. Кроме того, анализ ПЦР-электрофорезом в геле с изменяющейся концентрацией денатурирующего вещества (PCR-DGGE) образцов кала у пациентов с СРК показывает большую временную нестабильность микробиоты по сравнению со здоровыми контролями [24]. Наблюдаемый дисбактериоз, измененная функция мукозального барьера, активированные иммунные реакции и СИБР поддерживают потенциальную роль бактерий как в патогенезе, так и при лечении СРК [25–27]. Существует все возрастающее мнение о том, что дисбаланс кишечных бактерий способствует симптомам СРК.

Следовательно, увеличение массы полезных видов может помочь уменьшить отрицательное воздействие патогенных бактерий и облегчить симптомы [28]. Большинство исследований на сегодняшний день были экспериментальными [29–34], и это послужило стимулом для текущего клинического исследования, которое было проведено для оценки того, является ли применение мультипробиотика Bio-Kult® (14 различных бактериальных штаммов, 2 млрд колониеобразующих единиц на капсулу) более эффективным, чем плацебо, в плане уменьшения симптомов СРК (особенно боли в области живота и учащенного стула) и улучшении качества жизни у большого числа пациентов при СРК с преобладанием диареи (СРК-Д), диагностированной в соответствии с Римскими критериями III.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование было рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым, с одинаковым соотношением распределения, в параллельных группах, клиническим исследованием, проведенным в отделении гастроэнтерологии BSMMU в период с апреля 2014 г. по август 2016 г. Исследование было одобрено Советом по этике BSMMU, ЭСО (экспертный совет организации) BSMMU, Дакка, до его начала; идентификационный номер BSMMU/2015/1011. Все участники были проинформированы о задачах, методологии и цели исследования в понятной форме, и те, кто согласился участво-

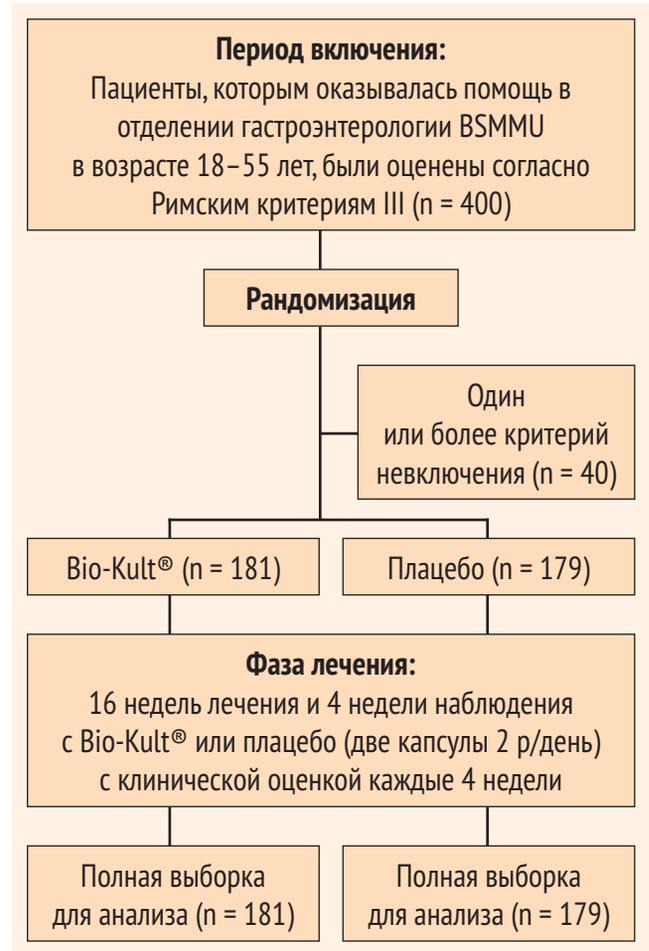
вать, должны были предоставить устное и письменное согласие до включения в исследование. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации и Согласованном трехстороннем руководстве Международной конференции по гармонизации по надлежащей клинической практике [Clinicaltrials.gov NCT03251625; ретроспективно зарегистрировано 9 августа 2017 г.].

Пациенты

Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 55 лет с СРК-Д от умеренной до тяжелой степени, диагностированным в соответствии с Римскими критериями III (периодическая боль в животе или дискомфорт (неприятное ощущение, не описанное как боль) не менее трех дней в месяц в течение последних трех месяцев, связанный с двумя или более из следующих признаков: улучшением при опорожнении кишечника; болью, возникновение которой связано с изменением частоты стула, или болью или дискомфортом, возникновение которого связано с изменением формы (внешнего вида) стула. Критерии должны быть соблюдены в течение последних трех месяцев с появлением симптомов не менее чем за шесть месяцев до постановки диагноза). Пациенты, классифицированные как пациенты с СРК-Д (преобладание диареи), имели > 25% стула с мягким/водянистым калом (Бристольская шкала формы кала 6–7) и < 25% стула с твердым/жестким калом (Бристольская шкала формы кала 1–2). Тяжесть СРК определялась системой оценки степени тяжести СРК (СРК-COT), как описано ниже.

Следующие тревожные признаки должны отсутствовать в составе скрининга, чтобы свести к минимуму риск пропустить важные органические болезни: ректальное кровотечение, анемия, необъяснимая потеря веса, ночной понос и генетическая предрасположенность к органическим заболеваниям ЖКТ (например, рак толстой кишки или воспалительное заболевание кишечника). Все пациенты согласились не начинать какое-либо другое лекарственное лечение, если к этому не возникнет клинических показаний. Критерии невключения охватывали: лечение пробиотиками в течение последних трех месяцев; одновременную тяжелую болезнь (рак, неконтролируемый сахарный диабет, печеночная, почечная или сердечная дисфункция, гипер- или гипотиреоз); предшествующая операция на органах ЖКТ; хронические органические расстройства стула (например, воспалительное заболевание кишечника, туберкулез, дивертикулез и т. д.); лечение антибиотиками в течение двух месяцев, предшествующих исследованию; беременность или лактация. Чтобы исключить другие диагнозы, пациенты, соответствующие критериям включения по СРК, были подвергнуты скринингу с использованием следующих тестов: полного анализа крови (FBC), скорости оседания эритроцитов (ESR), С-реактивного белка (CRP), анализа антител на целиакию (определение антител к эндомизию или тканевой трансглутаминазе).

Рисунок 1. Протокол исследования



Методика

Пациенты, удовлетворяющие критериям включения в отсутствие критериев невключения или альтернативного диагноза и которые предоставили письменную форму информированного согласия, были включены в исследование и составили группу рандомизации (рис. 1). Всем участникам было рекомендовано поддерживать свой обычный режим питания на протяжении всего исследования.

Задача состояла в том, чтобы набрать около 400 пациентов с СРК-Д (см. раздел «Статистический анализ»). Рандомизация в две группы (с равным соотношением) выполнялась независимым статистиком с использованием программного обеспечения для рандомизации (www.randomizer.org). Одна группа получала мультипробиотик Bio-Kult® (Probiotics International Ltd. (Protexin), Сомерсет, Великобритания), две капсулы два раза в день (рекомендованная производителем суточная доза), в то время как другая группа получала идентичные капсулы плацебо (наполнителем была микрокристаллическая целлюлоза в растительной капсуле, изготовленной из гидроксипропилметилцеллюлозы), две капсулы два раза в день. Bio-Kult® представляет собой препарат в форме капсул, содержащий 14 различных бактериальных штаммов (2 млрд КОЕ на капсулу), а доза двух капсул два раза в день

эквивалентна 8 млрд КОЕ/сут. В Bio-Kult® содержится 14 различных бактериальных штаммов: *Bacillus subtilis* PXN 21, *Bifidobacterium* spp. (*B. bifidum* PXN 23, *B. breve* PXN 25, *B. infantis* PXN 27, *B. longum* PXN 30), *Lactobacillus* spp. (*L. acidophilus* PXN 35, *L. delbrueckii* spp. *Bulgaricus* PXN39, *L. casei* PXN 37, *L. plantarum* PXN 47, *L. rhamnosus* PXN 54, *L. helveticus* PXN 45, *L. salivarius* PXN 57), *Lactococcus lactis* PXN 63 и *Streptococcus thermophilus* PXN 66. Капсулы принимались до или во время еды в общей сложности 16 недель; пациенты наблюдались в течение одного месяца по окончании этого периода.

С помощью независимого мониторинга данных были защищены рандомизационные коды лечения и распределения, которые были заблокированы до тех пор, пока все анализы не были завершены. Таким образом, клиническое исследование было выполнено двойным слепым методом со всеми пациентами и клиническим персоналом, не знающим, какое лечение было назначено.

Перед началом лечения для каждого пациента была проведена базовая оценка, в ходе которой были зарегистрированы демографические данные, симптомы СРК и данные о качестве жизни. Во время лечения пациенты должны были возвращаться в клинику один раз в месяц для переоценки симптомов СРК и КЖ и сообщать о любых случившихся нежелательных явлениях (НЯ).

Опросник СРК-оценка степени тяжести (СРК-СОТ) заполнялся на исходном уровне, при каждом ежемесячном посещении клиники и после последующего наблюдения в течение одного месяца. СРК-СОТ – это документ из 5 пунктов, используемый для измерения тяжести болей в животе, частоты боли в животе (количество дней с болью в животе за последние 10 дней), тяжести вздутия живота, неудовлетворенности частотой и характером стула и влияния на качество жизни, каждый по 100-балльной шкале [35]. Пункты суммируются, и, следовательно, общий балл может варьироваться от 0 до 500 баллов. Тяжесть СРК имеет следующие определенные диапазоны: легкий 75–174, умеренный 175–300 и тяжелый > 300. СРК-СОТ заполнялся врачом при каждом посещении клиники.

Опросник СРК-КЖ – это документ из 34 пунктов, специально предназначенный для оценки ухудшения качества жизни из-за симптомов СРК [36]. Каждый пункт оценивается по пятибалльной шкале (1 = совсем нет, 5 = в большей степени) и представляет собой одно из восьми нарушений (дисфория, нарушение активности, ощущение собственного тела, озабоченность здоровьем, избегание пищи, социальные реакции, сексуальные дисфункции и взаимоотношения). Пункты оцениваются для получения общей оценки качества жизни, связанной с СРК. Чтобы облегчить интерпретацию подсчета, общая суммарная оценка преобразуется в шкалу от 0 до 100, начиная с нуля (низкий уровень качества жизни) до 100 (максимальный уровень качества жизни). Опросник о качестве жизни был переведен на бенгальский язык и передан каждому пациенту до начала лечения; пациент заполнял форму каждый месяц, и все данные были зафиксированы и внесены в бланк данных.

Оценка эффективности и конечные точки

Цель данного исследования состояла в том, чтобы определить, является ли прием мультипробиотика более эффективным, чем плацебо, в отношении симптомов ЖКТ и улучшения КЖ у пациентов с умеренным и тяжелым СРК-Д.

Первичная конечная точка

■ Изменение тяжести и частоты абдоминальной боли в СРК-СОТ во время лечения мультипробиотиком или плацебо и по сравнению с исходным уровнем.

Вторичные конечные точки

■ Изменение других показателей тяжести симптомов ЖКТ (включая частоту и консистенцию стула, вздутие живота) в СРК-СОТ во время лечения с использованием мультипробиотика и плацебо и по сравнению с исходным уровнем.

■ Изменение параметров КЖ (с использованием утвержденного опросника СРК-КЖ) во время лечения с использованием мультипробиотика и плацебо и по сравнению с исходным уровнем.

■ Оценить любые НЯ, о которых сообщалось во время лечения с помощью мультипробиотика и плацебо.

Объем выборки

Размер выборки для данного исследования определяли по формуле:

$$n_1 = 2\sigma^2(Z_\beta + Z_\alpha)^2 / (\mu_1 - \mu_2)^2, \text{ где}$$

$Z_\beta = 0,84$ при статистической мощности исследования 80% и $Z_\alpha = 1,96$ при 95%-ном доверительном интервале. $\mu_1 - \mu_2$ представляет собой минимальную клинически значимую разницу, которая была установлена на уровне 30% (рекомендуется как минимальное клинически значимое преобразование для пробиотиков). Стандартное отклонение (σ), составляющее 87,77 для СРК-SSS, было сообщено Сиссоном и коллегами из аналогичного исследования и использовалось при расчете размера выборки [29]. Отталкиваясь от этих предположений, размер выборки был рассчитан исходя из 135 человек на группу лечения (всего 270). Учитывая возможность наличия пациентов, исключенных из исследования, и несоблюдения требований протокола, мы предположили, что размер выборки должен быть увеличен до примерно 384 пациентов (192 на группу). На практике первые 400 пациентов с СРК-Д, посещавших отделение гастроэнтерологии BSMMU в период с апреля 2014 г. по август 2016 г., которые предоставили письменное информированное согласие, были включены в исследование и рандомизированы на лечение.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Все анализы были выполнены на выборке пациентов без нарушений протокола (PP), то есть у пациентов, которые не имели серьезных нарушений протокола, отвечали минимальным требованиям протокола и которые могли быть оценены для первичной конечной точки. Показатели симптомов СРК-СОТ и оценки документа СРК-КЖ были выражены как среднее \pm стандартное отклонение (СО) и проанализированы с использованием непарного t-критерия Стьюдента. Качественные данные представлены

как частота/проценты и анализируются с использованием критерия хи-квадрат. Связь между различными переменными была исследована с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Все анализы выполнялись с использованием компьютерной программы SPSS (версия 13.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей сложности 400 пациентов с СРК-Д, которых диагностировали по Римским критериям III и которые соответствовали критериям включения, были рандомизированы до начала 16 недель лечения. В общей сложности исследование завершили 360 пациентов, составивших выборку пациентов без нарушений протокола (PP). Из них 181 пациент получил лечение с использованием мультипробиотика и 179 получили плацебо (рис. 1).

Демографические данные и исходные характеристики

Группы лечения были сопоставимы по среднему (\pm CO) возрасту ($32,2 \pm 10,1$ и $31,7 \pm 9,7$ года для групп пробиотика и плацебо соответственно) и полу (соотношение мужчин и женщин 3,7/1 с более высокой частотой в группе плацебо: 4,3/1 против 3,2/1 в группе мультипробиотика; $p = 0,179$) (табл. 1). Эти две группы были сопоставимы по доле пациентов с умеренным/тяжелым СРК-Д: 21,5/78,5% в группе пробиотика и 29,1/70,9% в группе плацебо ($p = 0,101$).

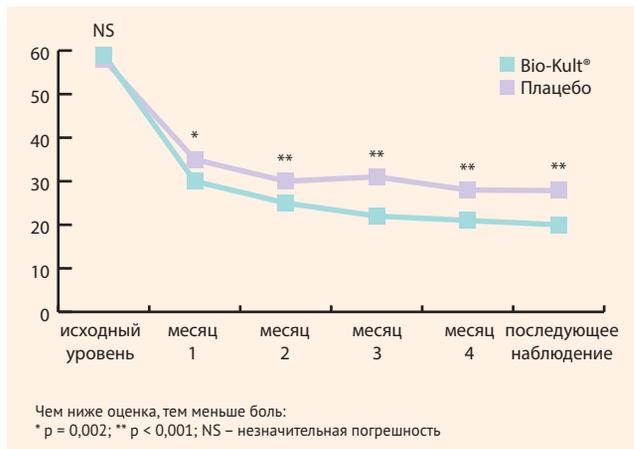
Изменения в показателях симптомов СРК

Результаты, относящиеся к изменениям показателей симптомов СРК, представлены в таблице 2. Для конечных точек СРК-СОТ с 5 пунктами (боль в животе; частота боли в животе: количество дней с болью в животе за последние

Таблица 1. Демографические данные пациентов

Параметр	Пробиотик (n = 181)	Плацебо (n = 179)	P-значение
Возраст (лет) [среднее \pm CO]	$32,2 \pm 10,1$	$31,7 \pm 9,7$	0,642
Пол (мужской/женский)	136/45	145/34	0,179
СРК-Д (Римские критерии III)	181 (100)	179 (100)	NS
Умеренная степень	39 (21,5)	52 (29,1)	0,101
Тяжелая степень	142 (78,5)	127 (70,9)	
Род занятий:			
Сфера обслуживания	59	50	0,043
Студент	51	38	
Предприниматель	19	23	
Домохозяйка	22	25	
Наемный рабочий (художник, портной, водитель, фермер)	30	43	

Рисунок 2. Оценка боли в животе СРК-СОТ с пробиотиком (Bio-Kult®) или плацебо (16 недель лечения и последующее наблюдение в течение 1 месяца)



10 дней; уровень тяжести вздутия живота; неудовлетворенность частотой и характером стула и влияние симптомов на жизнь), а также при общем балле СРК-СОТ различия между группой мультипробиотика и группой плацебо были статистически значимыми во все моменты времени. В группе пробиотика общий балл СРК-СОТ сократился на 145 пунктов в течение 30 дней (117 баллов в группе плацебо) и на 223 пункта к 5-му месяцу (157 баллов в группе плацебо). Это наглядно демонстрируется значительным снижением уровня абдоминальной боли (первичная оценка результата) в течение четырехмесячного лечения и при последующем наблюдении (рис. 2). На момент окончания наблюдения уровень абдоминальной боли уменьшился на 69% от исходного (уменьшение на 40 баллов) в группе мультипробиотика по сравнению с 47% (уменьшение на 27 баллов) в группе плацебо ($58,5 \pm 11,1$ до $18,1 \pm 15,2$ в сравнении с $57,2 \pm 10,6$ – $30,2 \pm 19,9$, $p < 0,001$).

В дополнение к улучшениям в оценках СРК-СОТ количество дефекаций в день значительно сократилось со 2-го месяца в группе мультипробиотика по сравнению с группой плацебо (табл. 2). В то же время выделение избыточной слизи было схожим в двух группах лечения.

На исходном уровне все пациенты оценивали свои симптомы от умеренной до тяжелой степени (табл. 3). Однако в конце последующего периода 52,5% пациентов в группе мультипробиотика оценивали свои симптомы как умеренные по сравнению с 39,1% в группе плацебо ($p < 0,001$). Более того, количество пациентов, не имеющих никаких симптомов, в конце исследования составляло 33,7% в группе мультипробиотика по сравнению с 12,8% в группе плацебо ($p < 0,001$).

Сравнение результатов оценки симптомов СРК по возрасту и полу в группе мультипробиотика не выявило статистически значимых различий к пятому месяцу. Напротив, в группе плацебо у пациентов в возрасте 30 лет и старше наблюдалось значительное улучшение по показателю боли ($p < 0,001$) и вздутия в области живота ($p = 0,041$) по сравнению с пациентами в возрасте < 30 лет.

Таблица 2. Показатели симптомов СРК на исходном уровне, в течение 16 недель лечения и последующего наблюдения на протяжении одного месяца

	Пробиотик (Bio-Kult®) (n = 181)	Плацебо (n = 179)	P-значение
Общая оценка СРК-СОТ			
До лечения	333,0 ± 40,4	332,9 ± 42,0	0,992
Месяц 1	187,9 ± 61,3	215,4 ± 75,0	<0,001
Месяц 2	146,5 ± 76,4	188,0 ± 92,0	<0,001
Месяц 3	122,0 ± 78,3	199,5 ± 104,1	<0,001
Месяц 4	115,2 ± 75,0	179,7 ± 100,2	<0,001
Месяц 5	110,0 ± 71,8	176,0 ± 100,0	<0,001
СРК-СОТ: показатель тяжести боли в животе			
До лечения	58,5 ± 11,1	57,2 ± 10,6	0,264
Месяц 1	30,3 ± 14,8	35,3 ± 15,9	0,002
Месяц 2	23,8 ± 16,2	31,1 ± 18,8	<0,001
Месяц 3	20,3 ± 15,8	33,1 ± 19,7	<0,001
Месяц 4	18,5 ± 16,2	30,4 ± 20,3	<0,001
Месяц 5	18,1 ± 15,2	30,2 ± 19,9	<0,001
СРК-СОТ: количество дней в последние 10 дней с болью			
До лечения	7,7 ± 2,3	8,1 ± 2,3	0,056
Месяц 1	3,6 ± 2,1	4,4 ± 2,5	0,001
Месяц 2	2,9 ± 2,3	3,8 ± 2,7	0,001
Месяц 3	2,5 ± 2,2	4,2 ± 2,8	<0,001
Месяц 4	2,4 ± 2,1	4,1 ± 3,2	<0,001
Месяц 5	2,2 ± 1,9	3,9 ± 3,0	<0,001
СРК-СОТ: показатель тяжести вздутия живота			
До лечения	58,5 ± 11,5	58,9 ± 12,0	0,695
Месяц 1	34,2 ± 16,2	38,4 ± 19,3	0,028
Месяц 2	25,7 ± 16,9	35,6 ± 20,2	<0,001
Месяц 3	21,1 ± 16,4	37,5 ± 22,3	<0,001
Месяц 4	20,1 ± 16,6	36,3 ± 23,3	<0,001
Месяц 5	19,6 ± 15,8	35,9 ± 23,5	<0,001
СРК-СОТ: оценка удовлетворенности кишечными симптомами			
До лечения	71,0 ± 9,7	69,6 ± 13,1	0,256
Месяц 1	44,9 ± 14,2	50,3 ± 16,9	0,001
Месяц 2	34,3 ± 17,2	43,0 ± 19,6	<0,001
Месяц 3	29,6 ± 18,3	45,5 ± 22,5	<0,001
Месяц 4	28,0 ± 18,9	43,3 ± 23,8	<0,001
Месяц 5	26,5 ± 19,1	42,2 ± 25,0	<0,001
Наибольшее количество дефекаций			
До лечения	6,1 ± 2,6	5,6 ± 1,8	0,024
Месяц 1	3,3 ± 1,4	3,3 ± 1,4	0,891
Месяц 2	2,9 ± 1,2	3,2 ± 1,3	0,043
Месяц 3	3,0 ± 1,5	3,6 ± 1,3	<0,001
Месяц 4	2,7 ± 1,5	3,5 ± 1,3	<0,001
Месяц 5	2,5 ± 1,4	3,4 ± 1,4	<0,001
Выделение излишней слизи (кол-во пациентов (%))			
До лечения	181 (100,0)	179 (100,0)	
Месяц 1	170 (93,9)	177 (98,9)	0,012
Месяц 2	175 (96,7)	175 (97,8)	0,748
Месяц 3	175 (98,9)	177 (98,9)	0,157
Месяц 4	171 (94,5)	174 (97,2)	0,195
Месяц 5	168 (92,8)	171 (95,5)	0,272
СРК-СОТ: баллы СРК, влияющие или затрагивающие жизнь			
До лечения	68,6 ± 12,6	66,1 ± 11,1	0,049
Месяц 1	42,5 ± 15,0	47,4 ± 16,6	0,004
Месяц 2	33,4 ± 17,2	40,6 ± 19,7	<0,001
Месяц 3	26,0 ± 17,9	41,8 ± 23,4	<0,001
Месяц 4	24,9 ± 16,5	29,1 ± 19,6	0,028
Месяц 5	23,4 ± 17,4	28,2 ± 20,1	0,015

Примечание. Непарный t-критерий использовался для определения уровня статистической значимости.

Изменения в оценках СРК-КЖ

Изменения в общем уровне качества жизни, оцениваемые по опроснику СРК-КЖ, показаны в *таблице 4*. Со 2-го месяца произошло статистически значимое улучшение КЖ в группе мультипробиотика по сравнению с группой плацебо. На *рисунке 3* представлены результаты для восьми отдельных нарушений в опроснике СРК-КЖ. Игнорирование пищи, сексуальная дисфункция и переживания, связанные со здоровьем, оказали наиболее отрицательное влияние на КЖ в начале исследования в обеих группах пациентов. Преимущества терапии мультипробиотиком были однородны для всех восьми нарушений с постоянным увеличением с течением времени. После 4-месячного лечения и последующего наблюдения оценки в группе пробиотика были статистически более высокими, чем в группе плацебо ($p < 0,001$ во всех случаях). Ни возраст, ни пол не имели статистически значимого влияния на баллы СРК-КЖ на 5-м месяце.

Переносимость и безопасность

Как мультипробиотик, так и плацебо хорошо переносились без нежелательных явлений, связанных с лечением (НЯ), сообщаемых во время исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основных результатов

В соответствии с Римскими критериями III, боль в животе или дискомфорт являются решающими факторами первоначального диагноза СРК, а изменения в дефекации определяют разные подтипы [16]. Как правило, боль или дискомфорт связаны с дефекацией, или ее начало связано с увеличением или уменьшением частоты или формы стула, что может быть дополнительно усугублено стрессовыми жизненными событиями. Таким образом, изменения в степени тяжести абдоминальной боли являются надежной мерой результатов лечения и оценивались в данной группе с использованием опросника СРК-СОТ, который включает в себя два связанных с болью пункта [29, 35, 37]. Снижение более чем на 50 баллов по шкале СРК-СОТ свидетельствует о клиническом улучшении [35], хотя было высказано предположение о необходимости минимального сокращения на 95 баллов, чтобы продемонстрировать клинически значимое изменение симптомов [37].

В текущем исследовании среднее снижение общего показателя СРК-СОТ составило 145 баллов, достигнутых в течение 30 дней воздействия, которое поднялось до более чем 200 баллов после 16 недель лечения. Эти уменьшения при приеме мультипробиотика являются клинически значимыми, и на них не оказывает значимого влияния возраст или пол. Более того, они значительно больше, чем ранее сообщавшиеся изменения в СРК-СОТ при приеме пробиотика с одним штаммом после 12 недель лечения (уменьшение 50 баллов через 12 недель) [38] и в исследовании с несколькими штаммами (снижение на 63 балла через 12 недель) [29]. Что касается первичного результата, 16 недель приема мультипроби-

Таблица 3. Тяжесть симптомов на исходном уровне, в течение 16 недель лечения и последующего наблюдения на протяжении одного месяца

Степень тяжести СРК-Д	Пробиотик (Bio-Kult®) (n = 181)	Плацебо (n = 179)	P-значение
Исходный уровень			
Умеренная	39 (21,5)	52 (29,1)	0,101
Тяжелая	142 (78,5)	127 (70,9)	
Месяц 1			
Период без симптомов	2 (1,1)	2 (1,1)	0,086
Легкая	78 (43,1)	58 (32,4)	
Умеренная	91 (50,3)	99 (55,3)	
Тяжелая	10 (5,5)	20 (11,2)	
Месяц 2			
Период без симптомов	16 (8,8)	18 (10,1)	<0,001
Легкая	112 (61,9)	61 (34,1)	
Умеренная	42 (23,2)	82 (45,8)	
Тяжелая	11 (6,1)	18 (10,1)	
Месяц 3			
Период без симптомов	54 (29,8)	20 (11,2)	< 0,001
Легкая	98 (54,1)	62 (34,6)	
Умеренная	23 (12,7)	57 (31,8)	
Тяжелая	6 (3,3)	40 (22,3)	
Месяц 4			
Период без симптомов	56 (30,4)	22 (11,2)	< 0,001
Легкая	99 (54,7)	68 (38,0)	
Умеренная	21 (11,6)	66 (36,9)	
Тяжелая	6 (3,3)	23 (12,8)	
Последующее наблюдение: месяц 5			
Период без симптомов	61 (33,7)	23 (12,8)	< 0,001
Легкая	95 (52,5)	70 (39,1)	
Умеренная	21 (11,6)	65 (36,3)	
Тяжелая	4 (2,2)	21 (11,7)	

Примечание. Непарный критерий Хи-квадрат использовался для определения уровня статистической значимости.

отика уменьшало уровень абдоминальной боли на 69% в сравнении с 47% в группе плацебо (с 58 баллов до 18 баллов в сравнении со снижением с 57 баллов до 30 баллов, $p < 0,001$). Более 85% пациентов в группе мультипробиотика сообщили об улучшении своей категории тяжести, тогда как почти половина (48%) группы плацебо не заметили улучшения в своей категории тяжести. Относительно высокий ответ на лечение в группе плацебо ранее сообщался в исследованиях функционального расстройства кишечника, что, как было показано, имеет

Таблица 4. Оценка параметров СРК-КЖ на исходном уровне, в течение 16 недель лечения и последующего наблюдения на протяжении одного месяца

	Пробиотик (Bio-Kult®) (n = 181)	Плацебо (n = 179)	P-значение
До лечения	22,6 ± 10,5	27,5 ± 13,0	<0,001
На 1-м месяце	46,5 ± 13,6	44,8 ± 15,8	0,270
На 2-м месяце	59,0 ± 18,9	48,7 ± 20,3	< 0,001
На 3-м месяце	66,4 ± 21,6	47,6 ± 22,9	< 0,001
На 4-м месяце	68,3 ± 21,8	48,4 ± 24,5	< 0,001
На 5-м месяце	72,0 ± 16,5	58,5 ± 16,8	< 0,001

Примечание. Непарный t-критерий использовался для определения уровня статистической значимости. В этой системе оценки более высокие баллы указывают на улучшение качества жизни.

отрицательную корреляцию с продолжительностью исследования [30]. Согласно Европейскому агентству по лекарственным средствам «Руководство по оценке лекарственных средств для лечения СРК», пациент, у которого достигнут лечебный эффект (респондер), должен продемонстрировать оценку абдоминальной боли, которая улучшилась как минимум на 30% по сравнению с исходным уровнем [39]. В текущем исследовании ключевые симптомы СРК были статистически значимо улучшены по сравнению с плацебо, причем изменение большинства параметров превышало 30%.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что некоторые пробиотики способны значительно уменьшить боль в животе, вздутие живота и метеоризм, в то же время увеличивая показатели, связанные со здоровьем, у пациентов с СРК по опроснику качества жизни [40]. Аналогичным образом в текущем исследовании, помимо облегчения симптомов, было продемонстрировано, что лечение мультипробиотиком значительно улучшает все показатели качества жизни, оцениваемые с использованием опросника СРК-КЖ по 34 пунктам. Благоприятные изменения были отмечены в течение одного месяца после начала лечения, и после 4-месячного лечения улучшения были статистически значимыми ($p < 0,001$) для всех восьми показателей, включенных в документ КЖ. В ходе данного клинического исследования лечение мультипробиотиком и плацебо одинаково хорошо переносилось, при этом не сообщалось о связанных с лечением НЯ.

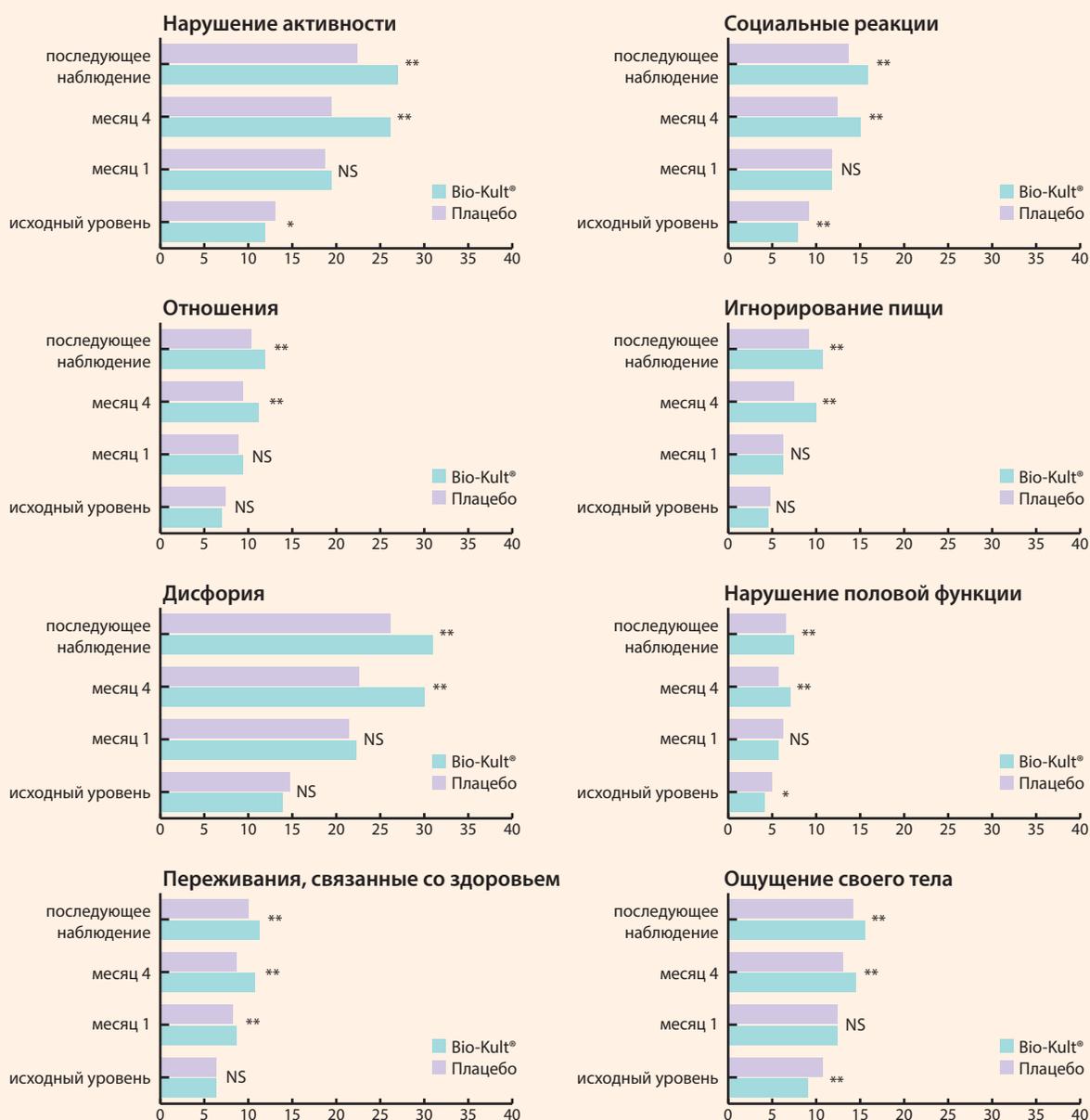
Сравнение с существующей литературой

Недавно опубликованный систематический обзор пробиотиков, проведенный Британской диетической ассоциацией (BDA), показал, что из 35 проанализированных РКИ, связанных с пробиотиками, почти три четверти были потенциально экспериментальными исследованиями со слишком маленьким размером выборки (<50 пациентов/группа) для разработки любых специфических для пробиотиков клинических рекомендаций [41]. Размер выборки ($n = 360$) текущего исследования осно-

вывался на надежных статистических анализах для достижения достаточной мощности исследования и представляет собой одно из самых крупных клинических исследований пробиотиков для лечения СРК на сегодняшний день. Более того, рекомендации исследования из обзора BDA предусматривают, что высококачественные РКИ пробиотиков должны использовать подтип СРК и проверенные оценки симптомов и качества жизни [41]. В этой связи наше исследование включало пациентов с СРК-Д, а оценки проводились с использованием проверенных инструментов СРК-COT и СРК-КЖ.

Еще один интересный вывод в обзоре BDA заключался в том, что исследования, в которых использовались пробиотики с несколькими штаммами, по всей видимости, дали лучшие клинические результаты, чем пробиотики с одним штаммом, с точки зрения общих симптомов (в 14 из 35 исследований было сообщено о статистически значимой пользе, и в 65% из них были использованы мультипробиотики с несколькими штаммами), абдоминальной боли (в 8 из 35 исследований было сообщено о статистически значимой пользе, а в 63% из них использовали пробиотики с несколькими штаммами), а также качества жизни (только в 2 из 16

Рисунок 3. Оценки индивидуального показателя для СРК-КЖ в течение 16 недель лечения с использованием пробиотика с несколькими штаммами (Bio-Kult® или плацебо)



* p < 0,05; ** p < 0,001; NS – незначительная погрешность
 В этой системе подсчета более высокие баллы указывают на улучшение качества жизни

исследований, которые измеряли уровень КЖ, было сообщено о статистически значимой пользе, и в обоих этих исследованиях были использованы мультипробиотики [41].

Исследовательские группы в нашем учреждении (BSMMU) также наблюдали переменные реакции, зависящие от бактериальных штаммов, используемых в качестве пробиотика. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования влияния пробиотика из одного штамма *S. boulardii* у пациентов с СРК-Д были не слишком перспективными [32]. Однако последующее исследование с использованием пробиотика с несколькими штаммами дало положительный результат, который являлся клинически и статистически значимым [33]. Ряд исследований показал уменьшение микробного разнообразия у пациентов с СРК в сравнении со здоровым контролем [42], в частности, в отношении *Bifidobacteria* и *Lactobacilli spp.* [12, 43]. Пробиотик с 14 штаммами, используемый в текущем исследовании (включая 7 *Lactobacilli* и 4 *Bifidobacteria spp.*), мог обеспечить улучшения клинических показателей за счет увеличения микробного разнообразия у данных пациентов, а также может помочь объяснить, почему исследование пробиотиков с одним штаммом не было столь же успешным в снижении симптомов у пациентов с СРК.

Не вызывает сомнения, что микробиота желудочно-кишечного тракта оказывает прямое и косвенное воздействие на иммунную систему и воспаление [44, 45]. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что у пациентов с СРК наблюдается более высокая насыщенность клетками слизистой оболочки и другие признаки повышенной воспалительной активности, которые могут способствовать развитию СРК [12, 46]. В данном исследовании маркеры воспаления измерены не были, однако в будущих исследованиях было бы полезно контролировать воспаление, чтобы исследовать влияние пробиотиков на общие и местные маркеры воспалительной реакции. В целом, несмотря на растущий интерес к этой области, наше понимание роли микробиоты кишечника в функциональных расстройствах ЖКТ, таких как СРК, остается ограниченным [12]. Результаты текущего исследования дают представление о преимуществах, которые могут быть получены с использованием мультипробиотика, но исследование не предназначалось для выяснения физиологических механизмов, лежащих в основе наблюдаемых клинических улучшений.

Преимущества и ограничения исследования

Сильные стороны данного клинического исследования связаны с его дизайном с участием большого числа пациентов с СРК-Д со строгим контролем для уменьшения факторов, которые могут оказать косвенное влияние на оценку (поддерживается двойным слепым методом с помощью независимого персонала) и вариации (большое количество пациентов с тяжелой формой СРК-Д в плацебо-контролируемом исследовании). Подавляющее большинство исследований пробиотиков

при СРК, проведенных до сих пор, страдают от небольших размеров выборки, что делает их выводы неубедительными. На этом фоне данное исследование, по-видимому, является одним из крупнейших опубликованных на сегодняшний день в «относительно» однородной группе пациентов с тяжелой формой СРК-Д. Исследование имело адекватную статистическую мощность для определения статистически-клинических различий между пробиотиком с несколькими штаммами и плацебо у пациентов с СРК-Д. Это ограничивает выводы, которые можно сделать из данных, полученных с аналогичными типами пациентов, получавших одни и те же виды мультипробиотиков.

Для исследования этого типа существует ряд важных ограничений, которые необходимо обозначить. Во-первых, соблюдение требований протокола проверялось только качественно и закреплялось при каждом посещении клиента посредством словесного опроса, тогда как измерения не сохранялись. Во-вторых, в то время как всем участникам было рекомендовано поддерживать обычные режимы питания на протяжении всего исследования и отслеживалось это произвольно при посещении клиентов, оценка питания для подтверждения соблюдения режима питания не проводилась. В-третьих, причины отказа пациентов от исследования не всегда были доступны. В связи с этим было решено провести анализ в соответствии с каждым протоколом, который представляет потенциальный предвзятый наилучший вариант имеющихся данных, поскольку выводы применимы только к «идеальным» пациентам, которые полностью привержены лечению, которое им было назначено. Другим потенциальным ограничением исследования является то, что не проводилась обычная колоноскопия для исключения наличия микроскопического колита (МК), как это бывает практически во всех исследованиях в этом плане лечения. Однако относительно молодой возраст нашей когорты пациентов (приблизительный средний возраст 32 года) с преобладанием мужчин (почти 80%) означает, что относительная частота МК будет низкой и вряд ли значительно повлияет на данные, полученные в результате исследования.

В результате продолжительность исследования (лечение в течение 4 месяцев в сочетании с последующим одномесечным наблюдением) согласуется с клиническими исследованиями в данном плане лечения, но она относительно коротка для заболевания, которое, возможно, является болезнью на всю жизнь. Следовательно, никаких заключений относительно долговечности реакции не может быть сделано.

Выводы

В данном большом контролируемом клиническом исследовании для пациентов с СРК-Д использовались хорошо проверенные методы системы оценки тяжести симптомов (СРК-СОТ) и качества жизни (СРК-КЖ). Мы обнаружили, что мультипробиотик Bio-Kult® (14 различных бактериальных штаммов, 8 млрд колониеобразующих

Бак-сет®

Английский мульти-пробиотик
нового поколения для взрослых
и детей **с 3-х лет**



Награда Королевы Великобритании
Елизаветы II в 2011 и 2016 гг.

Эффективность подтверждена
зарубежными исследованиями*



- ▼ Уменьшает выраженность абдоминальной боли на **70%** от исходного уровня
- ▼ Уменьшает частоту посещения туалета более чем на **50%**
- ▼ Повышает качество жизни пациентов с СРК



Probiotics International Ltd.
признан лучшей компанией
Великобритании 2013, 2016 г.

www.bac-set.ru, www.pharmamed.ru

A randomized placebo-controlled clinical trial of a multi-strain probiotic formulation (Bio-Kult®) in the management of diarrheapredominant irritable bowel syndrome
Shamsuddin M. Ishaque*, S. M. Khosruzzaman, Dewan Saifuddin Ahmed and Mukesh Prasad Sah



единиц в день) был безопасным и превосходил плацебо в улучшении симптомов ЖКТ в течение 4 месяцев лечения у пациентов с СРК-Д. Кроме того, улучшение симптомов было сопоставлено со статистически значимыми преимуществами во всех показателях качества жизни. Наконец, важно отметить, что полученные данные применимы только к пробиотику с несколькими штаммами и не должны быть обобщены с другими пробиотиками или подтипами пациентов с СРК.



Конфликт интересов: все авторы заявляют, что:

1. У них отсутствует нематериальная заинтересованность, которая может иметь отношение к представленной работе.
2. Все авторы подтверждают отсутствие каких-либо других отношений с компанией Probiotics International Ltd. (Protexin), чье участие в исследовании ограничивалось поставкой капсул пробиотика Bio-Kult® и капсул плацебо и проверкой проекта рукописи, а также финансовой поддержкой составления медицинских текстов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sperber AD, Dumitrascu D, Fukudo S, et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome foundation working team literature review. *Gut*, 2017, 66: 1075–82.
2. Canavan C, West J, Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40: 1023–34.
3. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA*, 2015, 313: 949–58.
4. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10: 712–21.
5. Thompson WG, Heaton KW, Smyth GT, Smyth C. Irritable bowel syndrome in general practice: prevalence, characteristics, and referral. *Gut*, 2000, 46: 78–82.
6. Masud MA, Hasan M, Azad Khan AK. Irritable bowel syndrome in a rural community in Bangladesh. Prevalence, symptom pattern and health seeking behavior. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96: 1547–52.
7. Perveen I, Hasan M, Masud MA, Bhuiyan MM, Rahman MM. Irritable bowel syndrome in a Bangladeshi urban community: prevalence and health care seeking pattern. *Saudi J Gastroenterol*, 2009, 15: 239–43.
8. Perveen I, Rahman MM, Saha M, Rahman MM, Hasan MQ. Prevalence of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia, overlapping symptoms, and associated factors in a general population of Bangladesh. *Indian J Gastroenterol*, 2014, 33: 265–73.
9. Jones R, Lydeard S. Irritable bowel syndrome in the general population. *BMJ*, 1992, 304: 87–90.
10. Chang JY, Talley NJ. An update on irritable bowel syndrome: from diagnosis to emerging therapies. *Curr Opin Gastroenterol*, 2011, 27: 72–8.
11. Bolino CM, Bercik P. Pathogenic factors involved in the development of irritable bowel syndrome: focus on a microbial role. *Infect Dis Clin N Am*, 2010, 24: 961–75.
12. Imperatore N, Tortora R, Morisco F, Caporaso N. Gut microbiota and functional diseases of the gastrointestinal tract. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2017, 63: 355–72.
13. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J*, 1978, 2: 653–4.
14. Drossman DA, Richter JE, Talley NJ. The functional gastrointestinal bowel disorders, pathophysiology and treatment: a multinational consensus. Boston: Little Brown, 1994.
15. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut*, 1999, 45(Suppl 2): II43–7.
16. Drossman DA, Chang L, Bellamy N, et al. Severity in irritable bowel syndrome: a Rome foundation working team report. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106: 1749–59.
17. Gwee KA, Graham JC, McKendrick MW, et al. Psychometric scores and persistence of irritable bowel after infectious diarrhoea. *Lancet*, 1996, 347: 150–3.
18. Gwee KA. Irritable bowel syndrome in developing countries—a disorder of civilization or colonization? *Neurogastroenterol Motil*, 2005, 17: 317–24.
19. Ghoshal UC, Park H, Gwee KA. Bugs and irritable bowel syndrome: the good, the bad and the ugly. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25: 244–51.
20. Gwee KA, Bak YT, Ghoshal UC. Asian Neurogastroenterology and Motility Association, et al. Asian consensus on irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25: 1189–205.
21. Joint FAO/WHO Working Group. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food London. Report of a joint FAO/WHO Working Group. Report on Drafting, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002. Available at: http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf [last accessed August 2017].
22. Staudacher HM, Whelan K. Altered gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome and its modification by diet: probiotics, prebiotics and the low FODMAP diet. *Proc Nutr Soc*, 2016, 75: 306–18.
23. Saulnier DM, Riehle K, Mistretta TA, et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2011, 141: 1782–91.
24. Mättö J, Maunuksele L, Kajander K, Palva A, Korpela R, Kassinen A, Saarela M. Composition and temporal stability of gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome—a longitudinal study in IBS and control subjects. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2005, 43: 213–22.
25. Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U, Gwee KA, Ng SC, Quigley EM. The gut microbiota and irritable bowel syndrome: friend or foe? *Int J Inflam*, 2012, 2012: 151085. <https://doi.org/10.1155/2012/151085>.
26. Quigley EM. Probiotics in irritable bowel syndrome: the science and the evidence. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49(Suppl 1): S60–4.
27. Quigley EM, Shanahan F. The future of probiotics for disorders of the brain-gut axis. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 817: 417–32.
28. Lee HR, Pimentel M. Bacteria and irritable bowel syndrome: the evidence for small intestinal bacterial overgrowth. *Curr Gastroenterol Rep*, 2006, 8: 305–11.
29. Sisson G, Ayis S, Sherwood RA, Bjarnason I. Randomised clinical trial: a liquid multi-strain probiotic vs. placebo in the irritable bowel syndrome—a 12 week double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40: 51–62.
30. Zhang Y, Li L, Guo C, Mu D, Feng B, Zuo X, Li Y. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol*, 2016, 16: 62. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0470-z>.
31. Zeng J, Li YQ, Zuo XL, Zhen YB, Yang J, Liu CH. Clinical trial: effect of active lactic acid bacteria on mucosal barrier function in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28: 994–1002.
32. Kabir MA, Ishaque SM, Ali MS, Mahmuduzzaman M, Hasan M. Role of Saccharomyces Boulardii in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. *Mymensingh Med J*, 2011, 20: 397–401.
33. Rahman MZ, Chowdhury MS, Rahman MA. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome—a randomized, double blind placebo controlled study. *BSMMU J*, 2013, 6: 21–8.
34. Roberts LM, McCahon D, Holder R, Wilson S, Hobbs FDR. A randomised controlled trial of a probiotic 'functional food' in the management of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13: 45. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-45>.
35. Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther*, 1997, 11: 395–402.
36. Drossman DA, Patrick DL, Whitehead WE, Toner BB, Diamant NE, Hu Y, Jia H, Bangdiwala SI. Further validation of the IBS-QOL: a disease-specific quality-of-life questionnaire. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95: 999–1007.
37. Spiegel B, Bolus R, Harris LA, Lucak S, Naliboff B, Esrailian E, Chey WD, Lembo A, Karsan H, Tillisch K, Talley J, Mayer E, Chang L. Measuring irritable bowel syndrome patient-reported outcomes with an abdominal pain numeric rating scale. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 30: 1159–70.
38. Lyra A, Hillilä M, Huttunen T, et al. Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo. *World J Gastroenterol*, 2016, 22: 10631–42.
39. European Medicines Agency. Guidance on the evaluation of medicinal products for the treatment of IBS. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500173457.pdf [last accessed June, 2017].
40. Bixquet Jimenez M. Treatment of irritable bowel syndrome with probiotics. An etiopathogenetic approach at last? *Rev Esp Dig*, 2009, 101: 553–64.
41. McKenzie YA, Thompson J, Gulia P, Lomer MC, (IBS Dietetic Guideline Review Group on behalf of Gastroenterology Specialist Group of the British Dietetic Association). British dietetic association systematic review of systematic reviews and evidence-based practice guidelines for the use of probiotics in the management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). *J Hum Nutr Diet*, 2016, 29: 576–92.
42. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Irritable bowel syndrome: a microbiome-gut-brain axis disorder? *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 14105–25.
43. Staudacher HM, Irving PM, Lomer MC, Whelan K. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11: 256–66.
44. Thaiss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature*, 2016, 535: 65–74.
45. Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*, 2016, 535: 75–84.
46. Gwee KA. Post-infectious irritable bowel syndrome, an inflammation-immunological model with relevance for other IBS and functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*, 2010, 16: 30–4.