

Уникальный штамм *Bifidobacterium longum* и его эффективность при синдроме раздраженного кишечника

Е.Ю. Плотникова, ORCID: 0000-0002-6150-1808, e-mail: eka-pl@rambler.ru

Кемеровский государственный медицинский университет; 650022, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

Резюме

Синдром раздраженного кишечника является одним из самых распространенных желудочно-кишечных заболеваний во всем мире, поражающим от 5 до 15% взрослого населения в целом. На протяжении многих лет измененная моторика, висцеральная гиперчувствительность, иммунные изменения и, как выяснено с недавних пор, нарушенная функция эпителиального барьера были призваны объяснить происхождение симптомов при СРК. Сегодня пришло понимание того, что СРК заслуживает серьезного клинического и научного изучения. Совсем недавно были расширены связи между кишечником и мозгом, чтобы включить нового участника – микробиоту, что привело к созданию концепции оси «микробиота – кишка – мозг».

Микробиота является фактором риска возникновения синдрома раздраженного кишечника. Пробиотики, определяемые как живые микроорганизмы, могут изменять кишечную флору и регулировать функции кишечника, такие как снижение висцеральной гиперчувствительности, улучшение барьерной функции слизистой оболочки, модулировать иммунитет и хроническое воспаление, влиять на центральную нервную систему, воздействовать на моторику желудочно-кишечного тракта и т. п. Правильность этого подхода подтверждает ряд исследований пробиотика *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624, широко используемого в лечении симптомов синдрома раздраженного кишечника. Биологически активная добавка *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 содержит 1×10^9 колониеобразующих единиц, что обеспечивает клинически эффективный уровень этих полезных бактерий. *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 также уменьшает воспаление в желудочно-кишечном тракте и продемонстрировал положительные результаты в отношении уменьшения абдоминальных симптомов (например, боль/дискомфорт в животе и вздутие живота), связанных с синдромом раздраженного кишечника и другими состояниями.

Ключевые слова: микробиота, синдром раздраженного кишечника, *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624, ось «кишка – мозг»

Для цитирования: Плотникова Е.Ю. Уникальный штамм *Bifidobacterium longum* и его эффективность при синдроме раздраженного кишечника. *Медицинский совет*. 2020;(21):144–150. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-144-150.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Unique strain of *Bifidobacterium longum* and its efficacy in irritable bowel syndrome

Ekaterina Yu. Plotnikova, ORCID: 0000-0002-6150-1808, e-mail: eka-pl@rambler.ru

Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most prevalent gastrointestinal disorders affecting between 5 and 15% of the general adult population worldwide. Over the course of many years altered intestinal motility, visceral hypersensitivity, immune changes and, as it has recently been found, impaired epithelial barrier function were meant to explain the origin of symptoms in the IBS. We have come to realize now that the IBS warrants serious clinical and scientific study. Not that long ago, the connections between the gut and the brain have been expanded to include a new entrant, the microbiota, resulting in the creation of a new concept of a microbiota-gut-brain axis.

Microbiota is a risk factor for the irritable bowel syndrome. Probiotics are defined as live microorganisms, which can alter the intestinal flora and regulate intestinal functions such as reduction of visceral hypersensitivity, improvement of mucosal barrier function, modulate immune responses and chronic inflammation, affect the central nervous system, gastrointestinal motility, etc. The correctness of this approach is confirmed by several studies of the probiotic *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624, which is widely used in the treatment of symptoms of irritable bowel syndrome. The dietary supplement *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 contains 1×10^9 colony-forming units, which provides a clinically effective level of these beneficial bacteria. *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 also reduces inflammation in the gastrointestinal tract and has positive results in reducing abdominal symptoms (e.g. abdominal pain / discomfort and bloating) associated with the irritable bowel syndrome and other conditions.

Keywords: microbiota, irritable bowel syndrome, *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624, gut-brain axis

For citation: Plotnikova E.Yu. Unique strain of *Bifidobacterium longum* and its efficacy in irritable bowel syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):144–150. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-144-150.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из самых распространенных желудочно-кишечных заболеваний во всем мире, поражающим от 5 до 15% взрослого населения в целом [1]. Биомаркеры, специфичные для СРК, до сих пор не идентифицированы [2], поэтому определение СРК остается полностью клиническим, основываясь на наличии боли/дискомфорта в животе, связанного с измененной дефекацией, часто сопровождающейся вздутием живота и кишечной дистензией [3]. Спектр тяжести симптомов при СРК широк: большинство пациентов никогда не обращаются за медицинской помощью, а самостоятельно принимают лекарства, используют диетические или прочие меры для контроля над симптомами. СРК обычно ассоциируется с другими желудочно-кишечными заболеваниями, такими как гастроэзофагеальный рефлюкс, функциональная диспепсия и функциональные внекишечные расстройства [4]. На протяжении многих лет измененная моторика, висцеральная гиперчувствительность, иммунные изменения и с недавних пор нарушенная функция эпителиального барьера были призваны объяснить происхождение симптомов при СРК. Независимо от того, рассматриваются ли они как отдельные симптомы или как синдром, эти факторы, несомненно, играют роль в возникновении и обострении симптомов при СРК, что является основной причиной СРК [5].

СРК чаще встречается среди подростков и молодых женщин [4, 6, 7]. Клиническое и социально-экономическое влияние СРК варьирует: для одних – это неприятные ощущения, для других болезнь нарушает все аспекты их повседневной жизни – работу, школу, личные и социальные отношения [8]. СРК не новое заболевание; новшеством является признание его легитимным и потенциально приводящим к недееспособности расстройством как медицинскими работниками, так и широкой общественностью. Эпоха, когда пациенты с СРК рассматривались как невротичные, погруженные в себя и нуждающиеся в хорошем отношении, где их поощряли «собрать себя», уходит в прошлое. Сегодня пришло понимание того, что СРК заслуживает серьезного клинического и научного изучения. Несмотря на то что был достигнут реальный прогресс и определены новые терапевтические цели, проблемы понимания этого расстройства остаются огромными. Главной среди них является хорошо документированная гетерогенность фенотипов СРК; представляется вероятным, что СРК – это не единое целое, а скорее спектр множества клинических проявлений с рядом основных причин и списком отягчающих факторов. Достигнутому прогрессу также препятствовало отсутствие проверенного и единого применимого биомаркера для типирования СРК – что неудивительно при его неоднородности. Следовательно, СРК по-прежнему определяется его доминирующими симптомами. Реальный прогресс в этом был достигнут благодаря постоянным усилиям

Римского процесса – теперь в его четвертом пересмотре [9]. В результате работы Римского комитета были опубликованы критерии, основанные на симптомах, для диагностики различных функциональных желудочно-кишечных расстройств, включая СРК. Они разрабатываются на фактических данных и согласуются с экспертами в процессе консенсуса и впоследствии подвергаются проверке на местах [10].

Концепция оси кишечника и мозга, двустороннего канала связи между «большим мозгом» в черепной коробке и «маленьким мозгом» (кишечной нервной системой), была введена для описания центральных и периферических эффектов пептидов кишечника и головного мозга. Например, холецистокинин и бомбезин [11] вовлечены в такое расстройство, как нервная анорексия [12]. По мере того как изучались морфология и функции энтеральной нервной системы (ЭНС), стало ясно, что ЭНС и центральная нервная система (ЦНС) имеют много общих черт. Помимо ряда биологически активных пептидов, исследователи определяют тонкости взаимодействия между этими нервными системами. Формальное описание оси «кишка – мозг» и его принятие в качестве парадигмы для понимания различных проявлений СРК сегодня служит ценной моделью не только для клинического исследователя в его поиске понимания расстройства, но и для пациента, которому это дает доступное и лично значимое объяснение развития и обострения его симптомов [13].

Совсем недавно появление ряда методов визуализации сенсорных систем облегчило исследование восприятия мозгом функции и дисфункции кишечника. Эти исследования в различной степени документировали аберрантные реакции мозга как на физиологические, так и на патологические висцеральные явления при СРК [14–16]. Взаимодействия между мозгом и кишечником выходят далеко за пределы стресса, тревоги или депрессии и должны также охватывать ситуации, когда мозг, кишечник и их связь через вегетативную нервную систему подвержены тому же патологическому процессу, например, при болезни Паркинсона, а также в тех случаях, когда неврологические симптомы являются следствием преимущественно желудочно-кишечной патологии, как при синдроме мальабсорбции [15].

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ В СРК

Важность микробиоты в патогенезе СРК стала изучаться в последнее время очень серьезно, поскольку изменения в составе микробиоты кишечника все чаще исследуются как фактор патогенеза и патофизиологии СРК. Микробиота человека представляет собой сложную экосистему, которая может содержать от 1000 до 1150 видов бактерий и от 10^{13} до 10^{14} микроорганизмов с наибольшей плотностью и разнообразием бактерий, обнаруживаемых в дистальной части тонкой кишки и толстой кишке [17]. Количество бактерий в кишечнике примерно в 10 раз превышает количество клеток в организме человека. Хотя данные остаются ограниченными,

очевидно, что пациенты с СРК имеют измененный кишечный микробный пейзаж по сравнению со здоровыми людьми. Бактериальное разнообразие уменьшается [18], более детальный анализ выявил различия на уровне видов и штаммов [19] среди детей и взрослых с СРК. Неудивительно, что, учитывая неоднородность фенотипа СРК, эти результаты не были последовательными и размеры участвующих в исследовании популяций не были достаточными, чтобы охватить весь симптоматический и демографический спектр СРК. Другие клинические данные также подтверждают роль микробиоты при СРК, включая роль кишечных инфекций, а также хорошо документированные реакции симптомов на антибиотики, такие как, например, рифаксимин, и некоторые пробиотики [20].

Совсем недавно были расширены связи между кишечником и мозгом, чтобы включить нового участника – микробиоту, что привело к созданию концепции оси «микробиота – кишка – мозг». Действительно, на животных моделях появились доказательства того, что бактерии, обитающие в кишечнике, могут воздействовать на «большой мозг» и даже способствовать развитию неврологических и психоневрологических заболеваний. Соответственно, микробиом стал потенциальной терапевтической мишенью при таких расстройствах, как СРК, болезнь Паркинсона и депрессия [21, 22].

Микробиота может быть фактором риска возникновения СРК [5, 23], когда СРК развивается *de novo* после острых кишечных бактериальных, вирусных и паразитарных инфекций [24]. Совсем недавно была применена современная технология секвенирования для изучения микробиоты фекалий толстой кишки при СРК в целом и взаимосвязи между различными клиническими и демографическими параметрами и исследуемой микробиотой. Хотя данные остаются ограниченными и не всегда последовательными, очевидно, что у пациентов с СРК кишечная микробиота отличается от таковой у здоровых людей [25]. Появились некоторые общие закономерности: пристеночная и просветная микробиота ободочной кишки различна при СРК [25], а просветная микробиота может не только прогнозировать степень тяжести заболевания [26], но и определяет чувствительность к низко ферментируемым олигосахаридам, дисахаридам, моносахаридам и полиолам (FODMAP-диета) [27].

Бактерии тонкой кишки также могут играть роль: были представлены доказательства, связывающие избыточный бактериальный рост в тонкой кишке (SIBO) с СРК [28, 29]. Какова бы ни была роль SIBO при СРК, в целом очевидно, что SIBO может вызывать симптомы, характерные для СРК. Также могут быть задействованы другие роли нарушенного микробиома или аберрантного ответа хозяина на микробиом, относящиеся к СРК, – генерация внутрипросветных молекул с биологическим воздействием на функцию кишечника, нарушение барьерной функции кишечника, активация иммунитета и, конечно, связь с центральной нервной системой. Каждое из этих явлений было продемонстрировано в той или иной популяции

СРК и, безусловно, может быть связано с генезом симптоматики СРК [30].

Важность эффективного лечения СРК очевидна. Тем не менее современные варианты лекарств, включая спазмолитики, антидиарейные, рифаксимин, антидепрессанты, слабительные и прокинетики, не обладают идеальной эффективностью и имеют побочные эффекты [31]. Пробиотики, определяемые как живые микроорганизмы, могут изменять кишечную флору и регулировать функции кишечника, такие как снижение висцеральной гиперчувствительности [32], улучшение барьерной функции слизистой оболочки, модулировать иммунитет и хроническое воспаление [33, 34], влиять на центральную нервную систему [10], воздействовать на моторику желудочно-кишечного тракта [35, 36] и т. п. Согласно данным многочисленных клинических испытаний различных пробиотических протоколов, исследователи утверждают, что конкретные штаммы могут облегчать желудочно-кишечные симптомы и рекомендуют пробиотики для пациентов с СРК из-за их безопасности и потенциальной пользы [37–39].

Наиболее клинически обоснованное доказательство роли кишечных бактерий в СРК происходит из клинических испытаний, связанных с двумя вмешательствами, которые модулируют микробиом, антибиотики и пробиотики, при СРК. Как именно эти вмешательства достигают нужного эффекта, не до конца ясно; для пробиотиков, в частности, было продемонстрировано влияние на передачу сигналов из кишечника и моторики, висцеральные ощущения, кишечный барьер и слизистые и системные воспалительные реакции на различных моделях на животных, и любой из этих эффектов или их комбинация могут иметь значение [40].

BIFIDOBACTERIUM LONGUM SUBSP. LONGUM 35624 В ЛЕЧЕНИИ СРК

Хотя полки наших аптек и супермаркетов стонут под тяжестью продуктов, которые обладают пробиотическими свойствами – по определению это означает, что они приносят пользу для здоровья [41], на самом деле, очень немногие из них могут подтвердить такие заявления высококачественными клиническими данными. Многие даже не соответствуют основным стандартам контроля качества. Благодаря прогрессу в технологии теперь можно охарактеризовать предполагаемый пробиотик, определив его геном, и, таким образом, начать прогнозировать его механизмы воздействия на организм человека. Правильность этого подхода подтверждается работами по изучению *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 [42], пробиотика, широко используемого в лечении симптомов СРК. При описании полного генома этой бактерии исследователи идентифицировали конкретный кластер генов, который кодировал механизм, необходимый для синтеза экзополисахаридной (EPS) оболочки, которая имеет противовоспалительную активность [43, 44]. Другим фундаментальным компонентом нынешнего определения пробиотика является

то, что это живой организм [45] и он выживает при транзите через желудочно-кишечный тракт [46]. После прекращения приема пробиотика через несколько недель его уже нельзя будет найти в кале; таким образом, для продолжения воздействия требуется достаточно длительное потребление *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 [47].

Ранее 35624 штамм был описан как *B. longum subsp. infantis* согласно самой современной информации, доступной в то время для классификации подвидов *Bifidobacteria*. Тем не менее после полного секвенирования бактериального генома и использования его основного генома для филогенетического описания таксона стало понятно, что эта бактерия должна быть переведена в категорию *B. longum subsp. longum* 35624. Очевидно, что реклассификация штамма не влияет на специфические для штамма полезные эффекты, ранее описанные для *B. infantis* 35624 [42]. И сегодня можно встретить работы и пробиотические продукты, в которых *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 называется *B. infantis* 35624 или *B. longum subsp. infantis* 35624. Ниже по тексту будут представлены те названия *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624, которые указывали авторы публикаций.

Включая более свежие данные в своем современном метаанализе, Y. Zhang et al. обнаружили, что пробиотические препараты, содержащие один пробиотический штамм, были эффективными в улучшении симптомов и качества жизни [48]. В систематическом обзоре D.M. Brenner et al. пришли к выводу, что *B. infantis* 35624 превосходит другие изученные до того времени штаммы, которые также были подвергнуты клиническим испытаниям [49].

Результаты трех рандомизированных контролируемых исследований *B. infantis* 35624 показали, что некоторые исходные симптомы СРК улучшились после 4- или 8-недельного курса ежедневной терапии *B. infantis* 35624 [50–52]. *B. infantis* 35624 в целом хорошо переносился пациентами с СРК. Чаще о нежелательных явлениях сообщали пациенты, получавшие плацебо (38%), по сравнению с 33 и 32% пациентами с СРК или здоровыми лицами, получавшими *B. infantis* 35624, соответственно [50].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с диапазоном доз *B. infantis* 35624, вводимых один раз в день (диапазон от 1×10^6 до 1×10^{10} КОЕ) в течение 4 нед., женщины с СРК ($n = 362$), которые получали *B. infantis* 35624 1×10^8 КОЕ ($n = 90$), испытывали значительное улучшение по сравнению с исходным уровнем боли/дискомфорта в животе после 4 нед. лечения ($p = 0,02$). Самочувствие пациенток, которые получали *B. infantis* 35624 1×10^8 КОЕ, значительно улучшилось по сравнению с исходным уровнем при вздутии живота/растяжении, ощущении неполной дефекации, метеоризме, напряжении по сравнению с плацебо [51]. В другом исследовании у пациентов с СРК, случайным образом выбранных для получения солодового напитка один раз в день, содержащего *B. infantis*

35624 (1×10^{10} КОЕ), уменьшались комплексные показатели симптомов боли/дискомфорта, вздутие живота и затрудненная дефекация в течение 8-недельного курса лечения по сравнению с пациентами, которым назначался прием напитка, содержащего либо *Lactobacillus salivarius* UCC4331, либо плацебо (т. е. только напиток солодового молока) [52]. В начале и в конце 8-недельного периода у всех пациентов определяли концентрации в плазме интерлейкина-10 (IL-10) и интерлейкина-12 (IL-12). IL-10 является цитокином, ответственным за противовоспалительные реакции у людей; а IL-12 – стимулирующим белком, связанным с иммунной системой, который стимулирует к росту и дифференцировке Т-клетки, отвечающие за иммунную функцию у людей. Таким образом, высокие концентрации IL-12 способствуют гиперактивации иммунной системы. L. O'Mahony et al. использовали соотношение IL-10/IL-12 для измерения воспалительного ответа в желудочно-кишечном тракте. Преобладание IL-10 по сравнению с IL-12 предполагает отсутствие или минимальное воспаление кишечника и, следовательно, более здоровую пищеварительную систему. Увеличение IL-12 по сравнению с IL-10 свидетельствует о более сильном воспалении в кишечнике, что делает кишечник проницаемым для патогенных токсинов. Патогенные микроорганизмы, которые используют скомпрометированный защитный барьер, например проницаемый кишечник, считаются оппортунистическими патогенами. В конечном итоге это приводит к гиперактивности иммунной системы, повышая вероятность развития аутоиммунных заболеваний. *Clostridium difficile* является известным условно-патогенным кишечным патогеном, который обычно вытесняет здоровую кишечную микробиоту, когда хозяину вводят антибиотики. Результаты этого эксперимента, проведенного L. O'Mahony et al., достаточно убедительны. *B. longum* 35624 оказался гораздо более полезным для здоровья пищеварительной системы, чем другой протестированный кишечный микроб (*L. salivarius*), как в отношении симптомов СРК, так и в отношении воспаления слизистой оболочки кишечника. *B. longum* 35624 уменьшал желудочно-кишечное воспаление у субъектов с СРК до сходных уровней цитокинов здоровых людей. Соотношение IL-10/IL-12 в другой группе лечения, учитывая *L. salivarius*, уменьшилось, но разница была не больше, чем погрешность [52]. Все результаты в совокупности указывают на более высокое качество жизни и уменьшение воспаления желудочно-кишечного тракта у людей с кишечной микробиотой, которая включает *B. longum*. Введение *B. longum* 35624 привело к возврату аномальных уровней цитокинов у субъектов с СРК к уровням цитокинов, наблюдаемым у здоровых людей. Это исследование показывает, что диеты и пробиотики, богатые *B. longum* 35624, способны улучшить жизнь пациентов, страдающих от ежедневного дискомфорта при СРК, и, возможно, принесет пользу еще пациентам, страдающим хроническими аутоиммунными заболеваниями.

Недавние исследования показали, что *B. longum* 35624 оказывает благотворное влияние на иммунный ответ

путем индукции регуляторных Т-клеток у человека как в кишечнике, так и за его пределами [53–55]. Ранее сообщалось, что добавление *B. longum* 35624 в течение шести-восьми недель увеличивает секрецию Т-клеток периферической крови здоровых людей, а также снижает системную циркуляцию провоспалительных биомаркеров TNF- α и IL-6 у клинических пациентов с диагнозом «синдром хронической усталости» [56].

D. Groeger et al. продемонстрировали, что пероральное введение *B. infantis* 35624 модулирует цитокиновую среду как при желудочно-кишечных, так и системных воспалительных расстройствах. *B. infantis* 35624 значительно снижал уровни СРБ в плазме во всех группах пациентов, TNF- α в плазме при системных заболеваниях, псориазе и синдроме хронической усталости, в то время как статистически значимые тенденции к снижению уровней IL-6 наблюдались у пациентов с синдромом хронической усталости и язвенным колитом. Кроме того, *B. infantis* 35624 изменял ответы на воспалительные стимулы в культурах ex vivo у здоровых добровольцев [53].

Здоровая пищеварительная и иммунная система – не единственные преимущества, которые *B. longum* 35624 дает людям. Следует отметить, что *B. longum* 35624 могут продуцировать нейроактивные соединения [57]. Из них серотонин представляет особый интерес, учитывая биопсию доказательств дефектов передачи сигналов серотонина в кишечнике у пациентов с СРК [58], а также доказательства того, что *B. infantis* 35624 может увеличить плазменную концентрацию триптофана, предшественника серотонина [59]. Метаанализ R. Rahimi et al. позволяет предположить, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина не всегда значительно улучшают симптомы СРК [60], серотонин, доставляемый локально бактериями [61], может быть более эффективным.

Глобальные практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации «Пробиотики и пребиотики», обновленные в 2017 г., включили штамм *Bifidobacterium infantis* (Longum) 35624 в дозе 10^8 КОЕ, прием один раз в день, при СРК. Уровень доказательности этой рекомендации – 2 [62].

Сегодня этот штамм можно использовать в лечении пациентов в России. Он представлен как БАД под названием Симбиозис *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 в дозировке $> 10^9$. Пробиотик *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 рекомендуют принимать при: дисбактериозе кишечника; болезни Крона; ЯК (язвенном колите); СРК; микроскопических колитах; запорах; диарее; кишечной колике; вздутии и повышенном газообразовании (метеоризме). Также *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 используют после антибиотикотерапии и применения цитостатических и иммуносупрессивных препаратов. Курс приема обычно составляет 4 нед., при необходимости его можно пролонгировать.

Автор статьи имеет опыт применения БАД *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 у пациентов с СРК. Данный пробиотик рекомендуется к приему в составе

комбинированной терапии при варианте СРК с диареей после деконтаминации кишечника, при хорошем эффекте прием БАД *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 рекомендуется продлить.

Клинический пример

Пациент К., 42 года, страдает СРК с диареей в течение 3 лет после тяжелого психологического стресса. Обострения частые, связаны со стрессами или с погрешностями в диете. Настоящее обострение в течение нескольких недель, беспокоит частый кашицеобразный стул до 5–7 раз в день, боли в животе, уменьшаются после дефекации, вздутие живота, страх дефекации (даже когда нет позывов), принимает лоперамид с незначительным эффектом. Данные лабораторных и инструментальных исследований в пределах возрастной нормы. По дыхательному водородному тесту с лактулозой – контаминация тонкой кишки сахаролитической флорой, ускоренный пассаж по тонкой кишке. Назначено лечение в соответствии с IV Римским консенсусом [7] – рифаксимин 400 мг х 2 раза в день в течение 2 нед., мебеверин 135 мг х 3 раза в день до 30 дней, флувоксамин 50 мг на ночь до 6 мес. и БАД *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 по 1 капсуле в день до 3 мес. Через две недели на повторном приеме жалоб не предъявляет, следующий визит назначен через 3 мес. Пациент К., 42 года, в течение 3 мес. принимал БАД *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 и антидепрессант флувоксамин в минимальной дозе. На фоне этого лечения он отмечает нормализацию стула, исчез страх дефекации, нет абдоминальных симптомов, качество жизни значительно улучшилось. Рекомендовано продолжить прием флувоксамина и БАД *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 еще в течение 3 мес. Была достигнута стойкая длительная ремиссия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624, запатентованные непатогенные бактерии человеческого происхождения с клиническими преимуществами, доступны в качестве пробиотической пищевой добавки (БАД *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 (Европа и другие страны за пределами Северной Америки) и Align® (Северная Америка). Эта биологически активная добавка содержит 1×10^9 колониеобразующих единиц *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624, что обеспечивает клинически эффективный уровень этих полезных бактерий. Различные составы для взрослых и детей удобны для приема (т. е. одна порция один раз в день) и не требуют охлаждения. Пищевая добавка *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 помогает поддерживать здоровый пищеварительный тракт. Она также уменьшает воспаление в желудочно-кишечном тракте и продемонстрировала положительные результаты в отношении уменьшения абдоминальных симптомов (например, боль/дискомфорт в животе и вздутие живота), связанных с синдромом

раздраженного кишечника и другими состояниями. В различных исследованиях выявлены положительные влияния на иммунную систему и нейротрансмиттерные отношения кишечника с головным мозгом. Профиль переносимости БАД *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 аналогичен таковому у плацебо. Продукт *Bifidobacterium*

longum subsp. longum 35624 имеет большую лечебную и профилактическую перспективу при различных заболеваниях.



Поступила / Received 19.08.2020
Поступила после рецензирования / Revised 14.09.2020
Принята в печать / Accepted 15.09.2020

Список литературы / References

- Choung R.S., Locke G.R. Epidemiology of IBS. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011;40(1):1–10. doi: 10.1016/j.gtc.2010.12.006.
- Clarke G., Quigley E.M., Cryan J.F., Dinan T.G. Irritable bowel syndrome: towards biomarker identification. *Trends Mol Med.* 2009;15(10):478–489. doi: 10.1016/j.molmed.2009.08.001.
- Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C. Functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1480–1491. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.061.
- Quigley E.M., Abdel-Hamid H., Barbara G., Bhatia S.J., Boeckxstaens G., De Giorgio R. et al. A global perspective on irritable bowel syndrome: a consensus statement of the World Gastroenterology Organisation Summit Task Force on irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(5):356–366. doi: 10.1097/MCG.0b013e318247157c.
- Quigley E.M. Bugs on the brain; brain in the gut – seeking explanations for common gastrointestinal symptoms. *Ir J Med Sci.* 2013;182(1):1–6. doi: 10.1007/s11845-012-0865-y.
- Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(7):712–721. doi: 10.1016/j.cgh.2012.02.029.
- Sperber A.D., Drossman D.A., Quigley E.M. The global perspective on irritable bowel syndrome: A Rome Foundation-World Gastroenterology Organization symposium. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(11):1602–1609. doi: 10.1038/ajg.2012.106.
- Sperber A.D., Videtlock E.J., Chang L. Irritable Bowel Syndrome. In: Podolsky D.K., Camilleri M., Fitz J.G., Kalloo A.N., Shanahan F., Wang T.C. (eds.). *Yamada's Textbook of Gastroenterology.* 6th ed. USA: John Wiley & Sons Ltd.; 2016, pp. 1495–1521.
- Mearin F., Lacy B.E., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016;S0016-5085(16)00222-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
- Quigley E.M. The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Clues to Pathophysiology and Opportunities for Novel Management Strategies in Irritable Bowel Syndrome (IBS). *J Clin Med.* 2018;7(1):6. doi: 10.3390/jcm7010006.
- Banks W.A. Evidence for a cholecystokinin gut-brain axis with modulation by bombesin. *Peptides.* 1980;1(4):347–351. doi: 10.1016/0196-9781(80)90013-3.
- Meguid M.M., Yang Z.J., Gleason J.R. The gut-brain brain-gut axis in anorexia: Toward an understanding of food intake regulation. *Nutrition.* 1996;12(1S):57–62. doi: 10.1016/0899-9007(95)00083-6.
- Omran Y., Aziz Q. The brain-gut axis in health and disease. *Adv Exp Med Biol.* 2014;817:135–153. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4_6.
- Rapps N., van Oudenhove L., Enck P., Aziz Q. Brain imaging of visceral functions in healthy volunteers and IBS patients. *J Psychosom Res.* 2008;64(6):599–604. doi: 10.1016/j.jpsychores.2008.02.018.
- Mayer E.A., Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Annu Rev Med.* 2011;62:381–396. doi: 10.1146/annurev-med-012309-103958.
- Mayer E.A., Gupta A., Kilpatrick L.A., Hong J.Y. Imaging brain mechanisms in chronic visceral pain. *Pain.* 2015;156(1 Suppl):50–63. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000106.
- Guarner F., Malagelada J.R. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003;361(9356):512–519. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12489-0.
- Codling C., O'Mahony L., Shanahan F., Quigley E.M., Marchesi J.R. A molecular analysis of fecal and mucosal bacterial communities in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2010;55(2):392–397. doi: 10.1007/s10620-009-0934-x.
- Jeffery I.B., Quigley E.M., Öhman L., Simrén M., O'Toole P.W. The microbiota link to irritable bowel syndrome: an emerging story. *Gut Microbes.* 2012;3(6):572–576. doi: 10.4161/gmic.21772.
- Quigley E.M. Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: antibiotics, prebiotics, probiotics, synbiotics, anti-inflammatory therapies. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011;40(1):207–222. doi: 10.1016/j.gtc.2010.12.009.
- Yarandi S.S., Peterson D.A., Treisman G.J., Moran T.H., Pasricha P.J. Modulatory effects of gut microbiota on the central nervous system: How the gut could play a role in neuropsychiatric health and disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(2):201–212. doi: 10.5056/jnm15146.
- Quigley E.M. Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(12):94. doi: 10.1007/s11910-017-0802-6.
- De Palma G., Collins S.M., Bercik P., Verdu E.F. The microbiota-gut-brain axis in gastrointestinal disorders: Stressed bugs, stressed brain, or both? *J Physiol.* 2014;592(14):2989–2997. doi: 10.1113/jphysiol.2014.273995.
- Klem F., Wadhwa A., Prokop L.J., Sundt W.J., Farrugia G., Camilleri M. et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017;152(5):1042–1054. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.039.
- Liu H.N., Wu H., Chen Y.Z., Chen Y.J., Shen X.Z., Liu T.T. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2017;49(4):331–337. doi: 10.1016/j.dld.2017.01.142.
- Tap J., Derrien M., Törnblom H., Brazeilles R., Cools-Portier S., Doré J. et al. Identification of an Intestinal Microbiota Signature Associated With Severity of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2017;152(1):111–123. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.049.
- Bennet S.M.P., Böhn L., Störsrud S., Liljebo T., Collin L., Lindfors P. et al. Multivariate modelling of faecal bacterial profiles of patients with IBS predicts responsiveness to a diet low in FODMAPs. *Gut.* 2018;67(5):872–881. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313128.
- Ford A.C., Spiegel B.M., Talley N.J., Moayyedi P. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(12):1279–1286. doi: 10.1016/j.cgh.2009.06.031.
- Ghoshal U.C., Gwee K.A. Post-infectious IBS, tropical sprue and small intestinal bacterial overgrowth: The missing link. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(7):435–441. doi: 10.1038/nrgastro.2017.37.
- Barbara G., Feinle-Bisset C., Ghoshal U.C., Quigley E.M., Santos J., Vanner S. et al. The Intestinal Microenvironment and Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;S0016-5085(16):00219–5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.028.
- Wu J.C. Complementary and alternative medicine modalities for the treatment of irritable bowel syndrome: facts or myths? *Gastroenterol Hepatol.* 2010;6(11):705–711. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3033541>.
- Rousseaux C., Thuru X., Gelot A., Barnich N., Neut C., Dubuquoy L. et al. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med.* 2007;13(1):35–37. doi: 10.1038/nm1521.
- Mangell P., Nejdfors P., Wang M., Ahrné S., Weström B., Thorlacius H., Jeppsson B. Lactobacillus plantarum 299 v inhibits Escherichia coli-induced intestinal permeability. *Dig Dis Sci.* 2002;47(3):511–516. doi: 10.1023/a:1017947531536.
- Rachmilewitz D., Katakura K., Karmeli F., Hayashi T., Reinus C., Rudensky B. et al. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *Gastroenterology.* 2004;126(2):520–528. doi: 10.1053/j.gastro.2003.11.019.
- Quigley E.M. Microflora modulation of motility. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(2):140–147. doi: 10.5056/jnm.2011.17.2.140.
- Butel M.J. Probiotics, gut microbiota and health. *Med Mal Infect.* 2014;44(1):1–8. doi: 10.1016/j.medmal.2013.10.002.
- Song K.H., Jung H.K., Kim H.J., Koo H.S., Kwon Y.H., Shin H.D. et al. Clinical Practice Guidelines for Irritable Bowel Syndrome in Korea, 2017 Revised Edition. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(2):197–215. doi: 10.5056/jnm17145.
- Hungin A.P.S., Mitchell C.R., Whorwell P., Mulligan C., Cole O., Agréus L. et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal

- nal symptoms – an updated evidence-based international consensus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(8):1054–1070. doi: 10.1111/apt.14539.
39. Liang D., Longgui N., Guoqiang Xu. Efficacy of different probiotic protocols in irritable bowel syndrome A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(27):e16068. doi: 10.1097/MD.00000000000016068.
 40. Quigley E.M. Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: The Science and the Evidence. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49 S1:S60–S64. doi: 10.1097/MCG.0000000000000348.
 41. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. 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(8):506–514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
 42. Altmann F., Kosma P., O'Callaghan A., Leahy S., Bottacini F., Molloy E. et al. Genome analysis and characterisation of the exopolysaccharide produced by *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* 35624. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162983. doi: 10.1371/journal.pone.0162983.
 43. Schiavi E., Gleinser M., Molloy E., Groeger D., Frei R., Ferstl R. et al. The surface-associated exopolysaccharide of *Bifidobacterium longum* 35624 plays an essential role in dampening host proinflammatory responses and repressing local TH17 responses. *Appl Environ Microbiol.* 2016;82(24):7185–7196. doi: 10.1128/AEM.02238-16.
 44. Giron F., Quigley E.M. Pharmabiotic Manipulation of the Microbiota in Gastrointestinal Disorders: A Clinical Perspective. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(3):355–366. doi: 10.5056/jnm18004.
 45. Dunne C., O'Mahony L., Murphy L., Thornton G., Morrissey D., O'Halloran S. et al. In vitro selection criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with in vivo findings. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(2S):386s–392s. doi: 10.1093/ajcn/73.2.386s.
 46. Charbonneau D., Gibb R.D., Quigley E.M. Fecal excretion of *Bifidobacterium infantis* 35624 and changes in fecal microbiota after eight weeks of oral supplementation with encapsulated probiotic. *Gut Microbes.* 2013;4(3):201–211. doi: 10.4161/gmic.24196.
 47. Collins J.K., Dunne C., Murphy L., Morrissey D., O'Mahony L., O'Sullivan E. et al. A Randomised controlled trial of a probiotic *Lactobacillus* strain in healthy adults: assessment of its delivery, transit and influence on microbial flora and enteric immunity. *Microb Ecol Health Dis.* 2002;14(2):81–89. doi: 10.1080/08910600260081720.
 48. 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(1):62. doi: 10.1186/s12876-016-0470-z.
 49. Brenner D.M., Moeller M.J., Chey W.D., Schoenfeld P.S. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(4):1033–1049. doi: 10.1038/ajg.2009.25.
 50. Yuan F., Ni H., Asche C.V., Kim M., Walayat S., Ren J. Efficacy of *Bifidobacterium infantis* 35624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(7):1191–1197. doi: 10.1080/03007995.2017.1292230.
 51. Whorwell P.J., Altringer L., Morel J., Bond Y., Charbonneau D., O'Mahony L. et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(7):1581–1590. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00734.x.
 52. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P., Hurley G., Luo F., Chen K. et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology.* 2005;128(3):541–551. doi: 10.1053/j.gastro.2004.11.050.
 53. Groeger D., O'Mahony L., Murphy E.F., Bourke J.F., Dinan T.G., Kiely B. et al. *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes.* 2013;4(4):325–339. doi: 10.4161/gmic.25487.
 54. Konieczna P., Akdis C., Quigley E., Shanahan F., O'Mahony L. Portrait of an immunoregulatory *bifidobacterium*. *Gut Microbes.* 2012;3(3):261–266. doi: 10.4161/gmic.20358.
 55. McKernan D.P., Fitzgerald P., Dinan T.G., Cryan J.F. The probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 displays visceral antinociceptive effects in the rat. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(9):1029–35. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01520.x.
 56. Groeger D., Groeger D., Ziegler M., Frei R., Ferstl R., Shanahan F. et al. *Bifidobacterium infantis* 35624 administration induces Foxp3 T regulatory cells in human peripheral blood: Potential role for myeloid and plasmacytoid dendritic cells. *Gut.* 2012;61(3):354–366. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300936.
 57. Wall R., Cryan J.F., Ross R.P., Fitzgerald G.F., Dinan T.G., Stanton C. Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics. *Adv Exp Med Biology.* 2014;817:221–239. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4_10.
 58. Coates M.D., Mahoney C.R., Linden D.R., Chen J., Blaszyk H., Crowell M.D. et al. Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2004;126(7):1657–1664. doi: 10.1053/j.gastro.2004.03.013.
 59. Desbonnet L., Garrett L., Clarke G., Bienenstock J., Dinan T.G. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: an assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res.* 2008;43(2):164–174. doi: 10.1016/j.jpsy- chires.2008.03.009.
 60. Rahimi R., Nikfar S., Abdollahi M. Selective serotonin reuptake inhibitors for the management of irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Med Sci.* 2008;4(1):71–76.
 61. Yano J.M., Yu K., Donaldson G.P., Shastri G.G., Ann P., Ma L. et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell.* 2015;161(2):264–276. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.047.
 62. Guarner F., Sanders M.E., Eliakim R., Fedorak R., Gangl A., Garisch J. et al. Probiotics and prebiotics. 2017. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf>.

Информация об авторе:

Плотникова Екатерина Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, постдипломной подготовки врачей и сестринского дела, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, Кемеровский государственный медицинский университет; 650022, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; e-mail: eka-pl@rambler.ru

Information about the author:

Ekaterina Yu. Plotnikova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Postgraduate training of doctors and nursing, Head of the Clinical Gastroenterology Course, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; e-mail: eka-pl@rambler.ru