

Новые представления о функциональных расстройствах кишечника И МЕСТО СОВРЕМЕННЫХ ПРОБИОТИКОВ В ИХ ЛЕЧЕНИИ

О.Н. МИНУШКИН

Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации: 121359, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, с. 1А

Информация об авторе:

Минушкин Олег Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ); тел.: +7 (499) 140-18-76

РЕЗЮМЕ

В статье представлены новые определения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (Римские критерии IV) и синдрома раздраженного кишечника (из раздела функциональных расстройств кишечника). Рассмотрены современные патогенетические звенья СРК и изменения кишечной флоры как одного из основных патогенетических механизмов. Рассмотрено использование пробиотиков в лечении СРК и представлены данные эффективного лечения 520 больных (СРК-диарея: 120 детей и 400 взрослых) новым мультипробиотиком Бак-Сет®.

Ключевые слова: функциональные расстройства ЖКТ, СРК, пробиотики, мультипробиотик Бак-Сет®

Для цитирования: Минушкин О.Н. Новые представления о функциональных расстройствах кишечника и место современных пробиотиков в их лечении. *Медицинский совет*. 2018; 21: 126-131. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-126-131>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

New ideas about functional intestinal disorders AND THE PLACE OF MODERN PROBIOTICS IN THEIR TREATMENT

Oleg N. MINUSHKIN

Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education «Central State Medical Academy» of the Presidential Administration of the Russian Federation: 121359, 19, Marshal Tymoshenko str., b.1A

Author credentials:

Minushkin Oleg Nikolaevich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Gastroenterology Department of the Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education «Central State Medical Academy» of the Presidential Administration of the Russian Federation (FSBI DPO «TSGMA» of the Russian Federation Presidential Administration); tel.: +7 (499) 140-18-76

ABSTRACT

The article presents new definitions of functional disorders of the gastrointestinal tract (Roman criteria IV) and irritable bowel syndrome (from the section of functional disorders of the intestine). Modern pathogenetic links of IBS and changes in intestinal flora as one of the main pathogenetic mechanisms are considered. The use of probiotics in the treatment of IBS is considered and the data of effective treatment of 520 patients (IBS-diarrhea: 120 children and 400 adults) with the new multiprobiotic Bac-Set are presented.

Keywords: functional disorders of gastrointestinal tract, IBS, probiotics, multiprobiotic Bac-Set

For citing: Minushkin O.N. New ideas about functional intestinal disorders and the place of modern probiotics in their treatment. *Meditinsky Sovet*. 2018; 21: 126-131. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-126-131>.

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

В 2016 году консенсусом Римские критерии IV (Рим IV) было дано новое определение функциональным расстройствам желудочно-кишечного тракта (ФРЖКТ), которое провозгласило, что ФРЖКТ являют собой нарушение кишечно-мозгового взаимодействия, которое включает группу расстройств, классификация которых основана на кишечных симпто-

мах, связанных между собой в любых сочетаниях: нарушение моторики, висцеральная гиперчувствительность, иммунная дисфункция, изменения функции слизистой кишечника, изменение микрофлоры кишечника, нарушение работы ЦНС.

Это определение заметно расширило круг патофизиологических механизмов, формирующих функциональ-

ные расстройства ЖКТ, и также функциональных расстройств кишечника. Так, если Римские критерии III давали следующее определение наиболее частого и наиболее сложного расстройства кишечника: СРК – функциональное расстройство кишечника, включающее боли в животе, изменение частоты и формы стула, то Рим IV определяет СРК как комплекс функциональных расстройств кишечника, включающих измененную моторику, висцеральную гиперчувствительность, иммунную дисфункцию, изменение бактериальной флоры и кишечного-мозговую дисфункцию. Причем эти расстройства могут быть представлены в разных сочетаниях и иметь разную степень выраженности.

Согласно этому определению новым патофизиологическим звеном в формировании СРК является измененная микрофлора кишечника. Причем возможность ее участия в развитии СРК была продемонстрирована развитием постинфекционного СРК, который формируется у 7–32% пациентов, перенесших острую инфекцию. Общая частота постинфекционного СРК составляет от 10 до 15% СРК. Это обстоятельство привлекло внимание к возможной роли кишечной микрофлоры в генезе СРК [1]. Кишечная микробиота оказывает катаболическое воздействие на многие экзогенные и эндогенные субстраты, способствует выработке газов и короткоцепочечных жирных кислот в результате кишечной ферментации. Она также оказывает прямое влияние на эпителиоциты и иммунокомпетентные клетки кишечника. Гипотеза о количественных отклонениях с размножением микробов в просвете кишечника открывает пути для новых терапевтических подходов, основанных на коррекции кишечного микробиоценоза.

И наконец, недавно опубликованная работа Rangan V. еще раз привлекла внимание к синдрому повышенной эпителиальной проницаемости, который объединяет органические и функциональные заболевания ЖКТ [2]. Этому положению предшествовало большое количество как зарубежных, так и отечественных публикаций, демонстрирующих связь между развитием синдрома повышенной эпителиальной проницаемости и повреждением плотных контактов с увеличением проницаемости через межэпителиальные щели повреждающих факторов (бактерии, токсины, короткоцепочечные жирные кислоты, повреждающие цитокины и др.). Это формирует воспаление низкой или высокой степени активности. Низкая степень воспалительной активности формирует висцеральную гиперчувствительность, нарушение моторики, развитие или нарастание кишечной бактериальной флоры с развитием дисбактериоза в толстой кишке или СИБР в тонкой кишке. По мнению большинства авторов, синдром повышенной эпителиальной проницаемости является ключевым звеном патогенеза функциональных и органических заболеваний. Возможность развития функциональной или органической патологии зависит от степени повреждения эпителиального барьера. Если говорить об уровне повреждения, то редко встречается изолированное повышение проницаемости только в одном отделе ЖКТ.

Об этом свидетельствует феномен перекреста патофизиологических механизмов или симптомов этих заболеваний. Это касается и СРК, который часто сочетается с функциональной диспепсией и функциональными билиарными расстройствами.

В целом патогенез СРК может быть представлен схематично, как на *рисунке 1*.

В современной классификации СРК выделяют четыре типа: СРК с запором, СРК с диареей, смешанный вариант, неклассифицируемый вариант. Характеризуя стул, принято решение подсчитывать процент дней с измененным стулом (твердый или жидкий); рекомендовано также внедрить количественное определение степени тяжести: легкая, средняя, тяжелая.

По-прежнему диагноз функциональных расстройств (болезней) является диагнозом исключения. При первичной обращаемости проводятся:

- гастроскопия с биопсией из двенадцатиперстной кишки для исключения целиакии;
- колоноскопия с биопсией для исключения микроскопических колитов;
- водородный дыхательный тест (исключение лактазной недостаточности и диагностика СИБР);
- при СРК с диареей – тест на эластазу;
- бактериологическое исследование кала;
- оценка функции щитовидной железы;
- УЗИ органов брюшной полости (для исключения органической патологии и вторичности функциональных расстройств).

Формулировка диагноза СРК (Рим IV):

- Синдром раздраженного кишечника (с запором, диареей, смешанный вариант, неклассифицируемый вариант); с висцеральной гиперчувствительностью; изменением бактериальной флоры (дисбактериоз, характер, выраженность; СИБР тонкой кишки, степень выраженности); иммунной дисрегуляцией, кишечного-мозговой дисрегуляцией; степень тяжести (легкая, умеренная, тяжелая).

Примеры формулировки диагноза СРК:

- 1) Синдром раздраженного кишечника, вариант с запором; висцеральная гиперчувствительность, дисбактериоз толстого кишечника 2-й степени тяжести, иммунная дисрегуляция (снижение активности гуморального иммунного ответа), выраженность симптомов умеренная.
- 2) Синдром раздраженного кишечника, вариант смешанный, висцеральная гиперчувствительность, СИБР тонкой кишки, иммунная дисрегуляция (снижение активности макрофагального звена иммунного ответа), выраженность симптомов умеренная.

Диагноз должен включать все факторы, участвующие в формировании СРК, так как это обеспечит максимально адекватное лечение, выбор препаратов, их дозы и продолжительность курсового и поддерживающего лечения.

Общие принципы лечения сведены к следующему:

1. Лечебное питание.
2. Психотерапия (в зависимости от тяжести СРК, при тяжелом течении – всегда).

3. Фармакотерапия моторных расстройств (выбор конкретного препарата, дозы, продолжительности лечения зависят от тяжести СРК).
4. Восстановление эубиоза (деконтаминация условно-патогенной флоры: пробиотики, антибактериальные средства).
5. Восстановление иммунных нарушений.

Некоторые лечебные подходы

1. Лечебное питание:

- а) В период обострения пища должна быть малошлаковой, не раздражающей, в мягком, теплом виде. Должны быть *исключены* продукты, содержащие лактозу (пресное молоко), многоатомные спирты, жирные кислоты; ограничены продукты, содержащие сырую растительную клетчатку.

Разрешаются и рекомендуются: нежирные сорта мяса, рыба, яйца, каши, белый хлеб, макаронные изделия, небольшое количество овощей и фруктов в кулинарной обработке.

- б) В период ремиссии: расширение диеты в пределах индивидуальной непереносимости.
- в) Диета Фудмап (Low FODMAP). Суть ее заключается в том, что ограничиваются продукты, содержащие олиго-, ди-, моносахариды и полиолы. Эти ограничения оказывают положительное влияние на все функциональные расстройства, в том числе на СРК.

- г) В периоды тяжелых обострений или тяжелого течения СРК исключаются продукты, содержащие глютен.

2. Фармакотерапия:

Так как в каждом конкретном варианте СРК участвуют разные патофизиологические механизмы, то и терапия должна быть направлена на купирование основного механизма (боль, расстройство моторики, нарушение микробиоты ЖКТ). Нарушение микробиоты и ее восстановление является важным компонентом лечения, так как при этом восстанавливаются метаболизм эпителиоцитов, иммунная защита, синтез биологически активных веществ. В целом лечение СРК по-прежнему носит симптоматический характер.

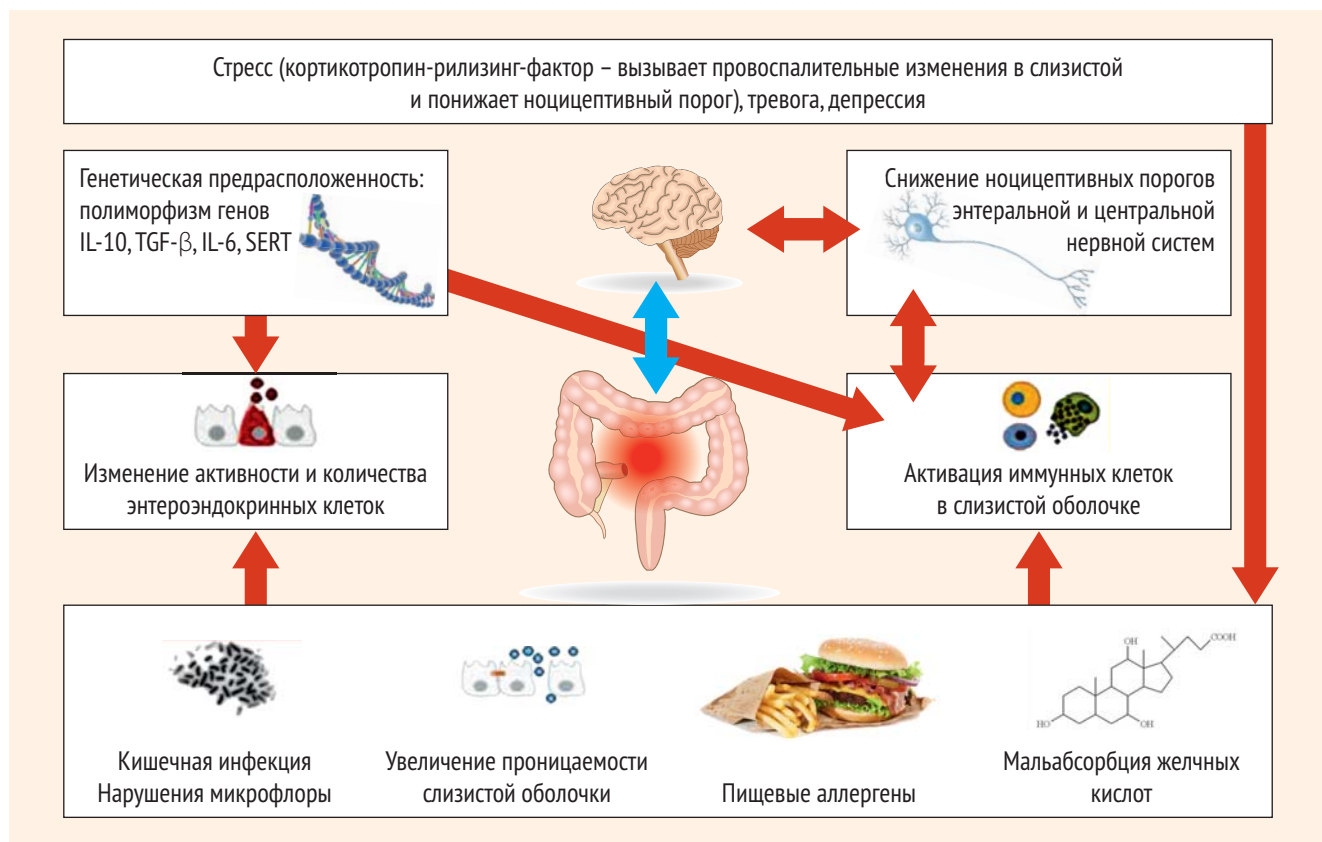
Терапевтические мишени, на которые можно воздействовать, представлены на *рисунке 2*.

В *таблице* представлены препараты, рекомендованные консенсусом Рим IV для купирования абдоминальной боли.

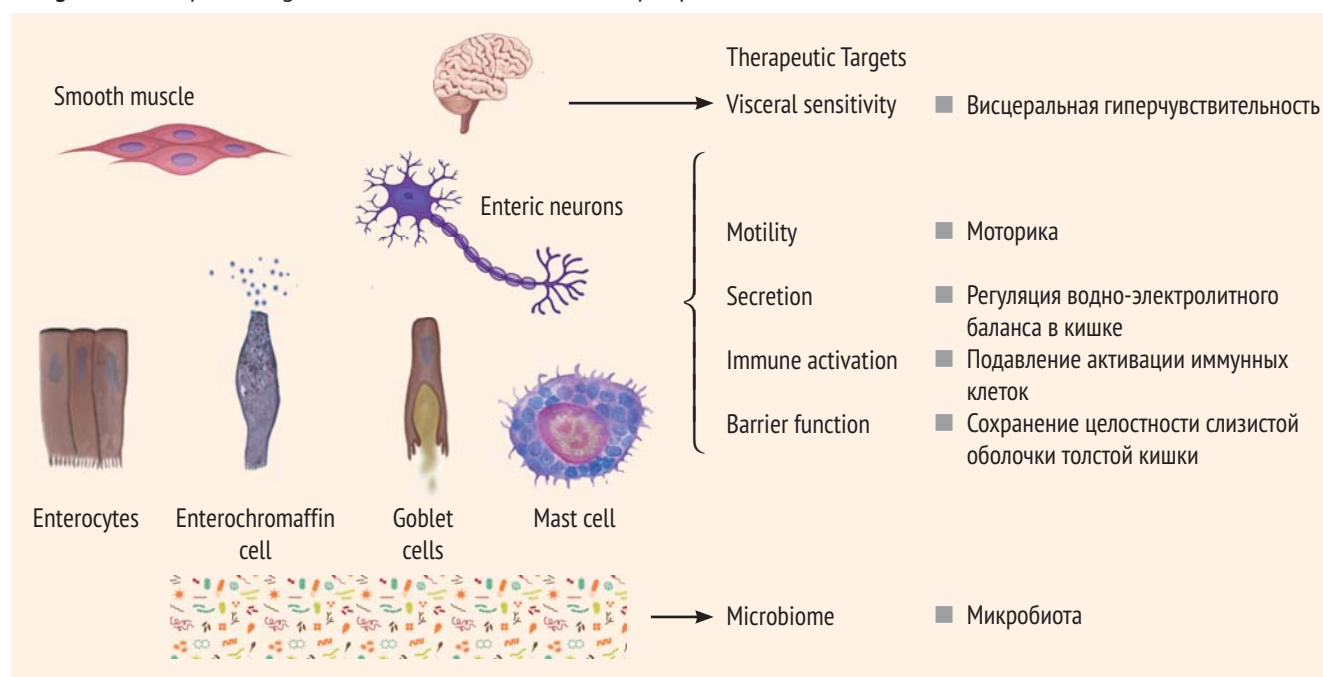
Основной группой препаратов, используемых для восстановления микробиоценоза кишечника, являются пробиотики. В отечественной литературе наиболее часто используется следующее определение: пробиотики – это живые микроорганизмы и вещества микробного и иного происхождения, оказывающие при естественном способе введения благоприятные эффекты на

● **Рисунок 1.** Предполагаемая схема развития СРК

● **Figure 1.** Assumed development scheme of the IBS



● **Рисунок 2.** Терапевтические мишени в лечении СРК с позиций Римских Критериев IV
 ● **Figure 2.** Therapeutic targets in the treatment of IBS from the perspective of Roman Criteria IV



физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма через оптимизацию его микробиологического статуса [3]. Пробиотики представляют собой возобновляемый извне агент, способный осуществить доставку активных факторов (метаболитов, регуляторов молекул и т.п.) к таргетным точкам ЖКТ и обеспечивать формирование источника регуляторных воздействий для внекишечных эффектов (таргетных точек). На сегодняшний день имеется колоссальная база научных публикаций, посвященных пробиотикам (так, только эффективности *S. boulardii* посвящено 637 ссылок на 28.08.2018). В настоящем сообщении мы хотели бы обратить внимание на новый английский мультипробиотик «Bio-Kult», в отечественной регистрации «Бак-Сет®»:

Бак-Сет® форте содержит 14 штаммов пробиотических бактерий, 2×10^9 КОЕ в 1 капсуле.

В состав пробиотика входят:

- *Lactobacillus casei* PXN 37
- *Lactobacillus plantarum* PXN 47
- *Lactobacillus rhamnosus* PXN 54
- *Lactobacillus acidophilus* PXN 35
- *Lactobacillus bulgaricus* PXN 39
- *Lactobacillus helveticus* PXN 45
- *Lactobacillus salivarius* PXN 57
- *Lactobacillus fermentum* PXN 44
- *Lactococcus lactis* ssp. *Lactis* PXN 63
- *Streptococcus thermophilus* PXN 66
- *Bifidobacterium bifidum* PXN 23
- *Bifidobacterium breve* PXN 25
- *Bifidobacterium longum* PXN 30
- *Bifidobacterium infantis* PXN 27

Важно отметить основные характеристики мультипробиотика Бак-Сет®:

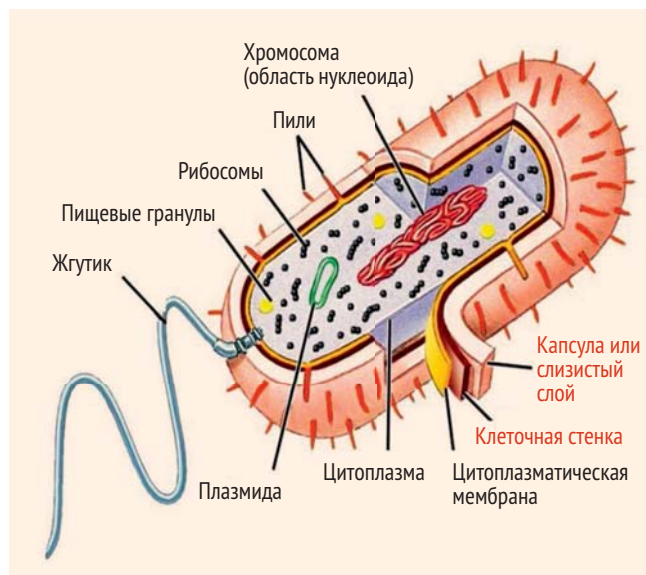
- 1) Высокая жизнеспособность и кислотоустойчивость штаммов;
- 2) Бактерии (рис. 3), входящие в его состав, сохраняют жизнеспособность, высокую активность и кислотоустойчивость в течение всего срока годности (2 года) при комнатной температуре!

● **Таблица.** Препараты, рекомендованные для купирования абдоминальной боли у пациентов СРК (Рим IV)

● **Table .** Drugs recommended for the management of abdominal pain in IBS patients (Rome IV)

Рим IV, 2016 (Brain E Lacy, 2016)	Комментарии
Гладкомышечные миорелаксанты: 1–4 раза в день	В РФ доступны для длительного применения: пинаверия бромид, гиосцина бутилбромид, тримебутин, альверина цитрат, мебеверин
Трициклические антидепрессанты	Антихолинергические побочные эффекты
Селективные блокаторы обратного захвата серотонина: начать с низких доз, затем повышать дозу по необходимости	Возможные побочные эффекты со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея
Масло мяты перечной: кишечнорастворимые капсулы 250–750 мг 2–3 раза в день	Не зарегистрированы в РФ
Любипростон 2 мг 2 раза в сутки	Не зарегистрирован в РФ
Линаклотид 290 мг 1 раз в сутки	Не зарегистрирован в РФ
Алесотрон 0,5–1 мг 2 раза в сутки	Не зарегистрирован в РФ

● **Рисунок 3.** Строение бактериальной клетки
 ● **Figure 3.** Bacterial cell structure



- 3) Щадящая технология производства – фильтрация вместо центрифугирования с последующим микрокапсулированием и лиофилизацией позволяет избежать разрушения естественной оболочки бактерий, что повышает устойчивость и выживаемость;
- 4) Основным показанием к назначению пробиотиков, в частности Бак-Сета, является изменение (восстановление) бактериальной флоры кишечника, что оказывает влияние на:
 - а) восстановление моторики
 - б) изменение висцеральной гиперчувствительности
 - в) восстановление иммунной функции
 - г) изменение кишечно-мозговой дисфункции
 - д) уменьшение выраженности воспаления
 - е) уменьшение выраженности эмоциональных расстройств
 - ж) изменение выраженности центральной и периферической сенситизации.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ МУЛЬТИПРОБИОТИКА БАК-СЕТ И ИХ РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Клиническое исследование мультипробиотика Бак-Сет® форте у детей от 3 до 12 лет с функциональными нарушениями ЖКТ и atopическим дерматитом (АтД):
 - В исследование были включены **120** детей в возрасте 3–12 лет с ФН ЖКТ и АтД.
 - Методом случайной выборки дети были разделены на 5 групп:

Основная **группа 1** (n = 30): дети с постинфекционной диареей и синдромом мальабсорбции.

Основная **группа 2** (n = 30): дети с запором на фоне смены рациона питания (путешествия, начало посещения детского организованного коллектива).

Основная **группа 3** (n = 30): дети с atopическим дерматитом (АтД).

Группа плацебо **1** (n = 15): дети с ФН ЖКТ (диарея, запор, неустойчивый стул) после перенесенных ОКИ, пищевых отравлений, курса антибиотикотерапии, смены привычного рациона питания).

Группа плацебо **2** (n = 15): дети с atopическим дерматитом (АтД).

Дизайн и результаты исследования

Дети 3 основных групп, помимо базис-терапии, получали пробиотик Бак-Сет® форте по 1 капсуле 1 раз в день в течение 14 дней.

Дети 2 контрольных групп на фоне базис-терапии получали плацебо по 1 капсуле 1 раз в день в течение 14 дней.

■ На фоне приема Бак-Сет® форте по всем клиническим симптомам отмечена положительная динамика – от 80 до 100% во всех трех основных группах.

■ У детей с запорами клинический эффект наступал в 1-е сутки от начала приема препарата.

■ У детей с АтД отмечалась значительная положительная динамика: более чем в 50% уменьшались раздражительность, повышенная возбудимость, боли в животе и нарушения стула; одновременно исчезали кожные проявления – сыпь, шелушение и зуд кожи.

■ В копрологическом исследовании – уменьшение примесей (слизь, кровь) в 70–100%; снижение показателей лейкоцитов в 5 раз, в 10 раз – нейтрального жира, в 1,5 раза – жирных кислот и внутриклеточного крахмала, что свидетельствует о нормализации процессов пищеварения и нивелировании аллергического и воспалительного процесса в кишечнике [4].

2. В 2017 году опубликованы результаты исследования с использованием мультипробиотика Бак-Сет® форте у взрослых, страдавших СРК, – вариант с диареей (Великобритания), в котором участвовало 400 взрослых пациентов, клиническая выраженность от умеренной до тяжелой степени. Больные были разделены на 2 группы, одна из которых получала Бак-Сет®, вторая – плацебо в течение 16 недель. Критерием эффективности было изменение степени тяжести боли в животе. Уменьшение выраженности абдоминальной боли зафиксировано у 69% получавших мультипробиотик и у 47% – плацебо (p<0,001). Доля пациентов, которые определили степень тяжести от умеренной до тяжелой, была снижена со 100% до 14% в исходе для группы пациентов, получавшей мультипробиотик, в группе получавших плацебо 48% пациентов по-прежнему оценивали боль как тяжелую. При этом заметно изменилось качество жизни. Нежелательных явлений зафиксировано не было. Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что мультипробиотик Бак-Сет® форте (Bio-Kult) приводит к статистически значимому улучшению состояния больных, снижению симптомов у пациентов СРК с диареей и хорошо переносится пациентами (регистрация исследования от 9.08.2017 года). Рекомендовано дальнейшее изучение эффективности мультипробиотика у больных СРК [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СРК – функциональное расстройство кишечника, включающее измененную моторику, висцеральную гиперчувствительность, иммунную дисфункцию, изменение бактери-

альной флоры и кишечно-мозговую дисфункцию. У больных с СРК при измененной микрофлоре в лечении целесообразно использование пробиотиков. Мультипробиотик нового поколения Бак-Сет® с успехом может быть использован у детей и взрослых, страдающих СРК с диареей. MC

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дичева Д.Т., Андреева Д.Н. Синдром раздраженного кишечника: новые аспекты патофизиологии и терапии. *Доктор.ру*. 2011;X. [D.T. Dicheva, D.N. Andreeva, Irritable bowel syndrome: new aspects of pathophysiology and therapy. *Doctor.ru*. 2011;X.] (In Russ).
2. Rangan V., Cremonini F. Rebamipide in Functional and Organic Dyspepsia: Sometimes the Best Offense Is a Good Defense. *Dig Dis Sci*. 2018 May;63(5):1089-1090.
3. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Суворов А.Н., Хавкин А.И., Шендеров Б.А. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;117(5):13-50. [Ardatskaya M.D., Belmer S.V., Dobritsa V.P., Zakharenko S.M., Lazebnik L.B., Minushkin O.N., Oreshko L.S., Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Suvorov A.N., Havkin A.I., Shenderov B.A. Intestinal dysbiosis (dysbacteriosis): current state of the problem, complex diagnostics and therapeutic correction. *[Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya]* *Experimental and clinical gastroenterology*. 2015;117(5):13-50.] (In Russ).
4. Харитонов Л.А., Кучеря Т.В. Применение пробиотика в педиатрической практике: результаты клинического исследования. *Доктор.ру. Педиатрия*. 2016;6(123). [Kharitonova L.A., Kucherya T.V. Application of probiotics in pediatric practice: results of clinical study. *[Doctor.ru. Pediatriya.] Doctor.ru. Pediatrics*. 2016;6(123).] (In Russ).
5. Ishaque M.SH. и др. Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование мультипробиотика «Бак-Сет Форте» при лечении синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи. *Мед. совет*. 2018;14:98-108. [Ishaque M.SH. et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of multiprobiotics «Bac-Set Forte» in the treatment of irritable bowel syndrome with predominance of diarrhea. *[Meditsinskij sovet]* *Medical advice*. 2018;14:98-108.] (In Russ).

Бак-сет®

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



Награда Королевы
Елизаветы II Великобритании
в 2011 и 2016 гг.



www.bac-set.ru; www.pharmamed.ru

Консультация специалиста: (495) 744-06-27

Реклама

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ