



# Связь синдрома раздраженного кишечника и синдрома избыточного бактериального роста: бактериальная гипотеза в основе функционального заболевания

К.В. Ивашкин, В.Р. Гречишникова, М.С. Решетова, В.Т. Ивашкин\*

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

**Цель обзора:** оценить взаимосвязь между синдромом раздраженного кишечника (СРК) и синдромом избыточного бактериального роста (СИБР).

**Основные положения.** К «периферическим» механизмам развития СРК кроме неспецифического воспаления, повышенной проницаемости эпителия, активации местной иммунной системы может относиться и СИБР. По данным разных методов, частота СИБР у пациентов с СРК составила 4–46%, в группе контроля — 0–13%. Ограничения методов диагностики СИБР затрудняют установление причинно-следственной связи СИБР и СРК. Нарушение моторики при СРК может предрасполагать к развитию СИБР. Провоспалительные цитокины и медиаторы при СИБР, в свою очередь, провоцируют развитие висцеральной гиперчувствительности и усиление моторики, которые являются ключевыми механизмами СРК. Оба состояния ассоциированы с качественным и количественным изменением микробиоты, что делает целесообразным применение пробиотиков, содержащих штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*.

**Вывод:** требуются дальнейшие исследования взаимосвязи СИБР и СРК, на основе которых возможна разработка оптимальных схем терапии, включающих пробиотики.

**Ключевые слова:** синдром избыточного бактериального роста, синдром раздраженного кишечника, кишечная микробиота, пробиотики, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*

**Конфликт интересов:** публикация выполнена при поддержке компании «Валента Фармацевтика».

**Для цитирования:** Ивашкин К.В., Гречишникова В.Р., Решетова М.С., Ивашкин В.Т. Связь синдрома раздраженного кишечника и синдрома избыточного бактериального роста: бактериальная гипотеза в основе функционального заболевания. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 31(1):54–63. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-1-54-63>

## Irritable Bowel and Bacterial Overgrowth Syndromes: a Bacterial Link Hypothesis of Functional Disease

Konstantin V. Ivashkin, Vasilisa R. Grechishnikova, Maria S. Reshetova, Vladimir T. Ivashkin\*

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Aim.** Assessment of the irritable bowel syndrome (IBS) and small intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBO) interlinkage.

**Key points.** SIBO may represent a "peripheral" mechanism of IBS, aside to nonspecific inflammation, increased epithelial permeability and local immune system activation. In various assays, the SIBO rate in IBS patients was 4–46% vs. 0–13% in an intact cohort. A limited diagnosability of SIBO obscures the SIBO–IBS causal interplay. Impaired motility in IBS may predispose to the SIBO development. Proinflammatory cytokines and mediators in SIBO, in turn, provoke visceral hypersensitivity and intense motility, the key IBS factors. Both conditions relate to qualitative and quantitative changes in microbiota, which warrants the application of probiotic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains.

**Conclusion.** Further research into the SIBO–IBS interface is required for developing optimal probiotic-based therapies.

**Keywords:** small intestinal bacterial overgrowth, irritable bowel syndrome, gut microbiota, probiotics, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*

**Conflict of interest:** the publication was supported by Valenta Pharmaceuticals.

**For citation:** Ivashkin K.V., Grechishnikova V.R., Reshetova M.S., Ivashkin V.T. Irritable Bowel and Bacterial Overgrowth Syndromes: a Bacterial Link Hypothesis of Functional Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(1):54–63. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-1-54-63>

Синдром раздраженного кишечника (СРК) входит в круг самых распространенных функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и ассоциирован с рецидивирующей абдоминальной болью, вздутием и нарушением моторно-эвакуаторной функции кишечника [1–3]. По данным различных источников, СРК наблюдается у 10–15% населения [4, 5], существенно влияет на качество жизни и несет значительное экономическое бремя для пациента и для системы здравоохранения в целом [6, 7]. В свою очередь, пациенты с синдромом избыточного бактериального роста (СИБР), диагностическим критерием которого является содержание бактерий  $\geq 10^5$  КОЕ/мл в аспирате из тонкой кишки или  $\geq 10^3$  КОЕ/мл, если колонии образованы толстокишечными бактериями, также испытывают боль в животе, дискомфорт, вздутие и другие симптомы, присущие СРК [8]. Оказалось, что у небольшой части пациентов, страдающих СРК, может быть обнаружен СИБР, что позволяет рассмотреть патогенез СРК с другой точки зрения и предположить участие в развитии этого синдрома и инфекционного компонента [9] кроме генетической предрасположенности и психосоциальных факторов [4]. Накопленные данные как раз свидетельствуют о существовании так называемых «периферических» механизмов развития СРК, к которым относят неспецифическое воспаление, увеличение экспрессии сигнальных рецепторов и белков плотных контактов, повышенную проницаемость эпителия, активацию местной иммунной системы, а также потенциально и СИБР [10, 11].

Стоит отметить, что на формулирование этой гипотезы многих авторов вдохновило открытие австралийских ученых В. Marshall и J. Warren: решающим этиологическим фактором в развитии язвы желудка и двенадцатиперстной кишки выступает *H. pylori* [12], а не психологический стресс [13, 14], с которым ранее считали ассоциированным это заболевание. В опубликованных в 2016 году Римских критериях IV пересмотра обсуждается вопрос о корректности использования термина «функциональное» в терминологии некоторых заболеваний, в том числе и СРК, и его замене на патологию оси «кишка – мозг» [15].

Цель данного обзора: на основании анализа современной литературы оценить взаимосвязь между синдромом раздраженного кишечника и синдромом избыточного бактериального роста.

## Частота СИБР при СРК

Потенциальная роль СИБР в патогенезе СРК впервые была описана в работе М. Pimentel et al. около 20 лет назад: в исследование входили 202 пациента с СРК, у 78% из них был диагностирован

СИБР при помощи водородного дыхательного теста с лактулозой. После проведения эрадикационной терапии у 48% СИБР-положительных пациентов более не возникало симптомов, соответствующих Римским критериям [16]. Несмотря на явные недостатки этого исследования (например, отсутствие контрольной группы), оно послужило отправной точкой для возникновения новой гипотезы, которая связывает СРК с нарушением качественного и количественного состава микробиоты. Было проведено немало исследований, в которых наличие СИБР у пациентов с СРК оценивалось по трем основным диагностическим методам: 1) культуральный («интестиноскопия» с аспирацией содержимого тощей кишки и посевом аспирата на питательную среду); 2) водородный дыхательный тест с глюкозой (ВДТГ); 3) водородный дыхательный тест с лактулозой (ВДТЛ). Результаты некоторых из них представлены в таблице 1.

Большинство исследований демонстрируют преобладание синдрома избыточного бактериального роста среди пациентов с СРК по сравнению с группой контроля, в то же время на себя обращает внимание большой разброс в результатах: от 4 до 46% в группе СРК, от 0 до 13% в группе контроля.

В систематическом обзоре, который включал 12 работ [32], группа пациентов с СРК включала совокупно 1921 человека, среди которых ВДТЛ и ВДТГ оказался положительным у 54% (95% ДИ, 32–76%) и у 31% (95% ДИ, 14–50%) соответственно. Культуральный метод с аспирацией содержимого тонкой кишки дал положительный результат только у 4% (95% ДИ, 2–9%) в группе СРК. В результате суммарное отношение шансов составляло от 3,45 (95% ДИ, 0,9–12,7) до 4,7 (95% ДИ, 1,70–12,95) в зависимости от диагностического метода. Авторы предположили, что связь СИБР и СРК обусловлена приемом ИПП, поскольку ингибирование секреции соляной кислоты является фактором, который предрасполагает к бактериальной колонизации верхних отделов тонкой кишки [33]. Однако данных, поддерживающих эту гипотезу, оказалось недостаточно для ее подтверждения.

Еще один систематический обзор включал уже 50 исследований и 8398 пациентов с СРК [34]: СИБР при СРК диагностирован у 38% пациентов (95% ДИ, 32–44), а в группе контроля количество выявленных случаев СИБР было достоверно ниже. Основным методом диагностики были дыхательные тесты. Выявлены факторы, предрасполагающие к развитию СИБР при СРК. Среди них оказались женский пол (ОШ 1,5; 95% ДИ, 1,0–2,1), пожилой возраст, вариант СРК с диареей (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,3–2,3). В то же время было доказано, что прием ИПП (ОШ 1,1; 95% ДИ 0,7–1,7) не был ассоциирован с увеличением риска развития СИБР.

Таблица 1. Частота СИБР при СРК в сравнении с контрольной группой

Table 1. SIBO rate in IBS vs. intact cohort

Исследование / Авторы Assay / Authors	Год Year	Страна Country	СИБР в группе СРК SIBO in IBS cohort	СИБР в группе контроля SIBO in intact cohort
СИБР верифицирован на основании наличия $\geq 10^5$ КОЕ/мл в тонкокишечном аспирате SIBO verified with $\geq 10^5$ CFU per mL of small intestinal aspirate				
Posserud et al. [17]	2007	Швеция Sweden	7/162 (4%)	1/26 (3,8%)
Kerckhoffs et al. [18]	2008	Нидерланды Netherlands	4/12 (33%)	0/9 (0%)
Pyleris et al. [19]	2012	Греция Greece	42/112 (37%)	НД ND
Ghoshal et al. [20]	2014	Индия India	15/80 (18%)	0/10 (0%)
Erdogan et al. [21]	2015	США USA	62/139 (45%)	НД ND
СИБР верифицирован на основании положительного ВДТЛ SIBO verified with positive lactulose hydrogen breath test				
Nucera et al. [22]	2005	Италия	64/98 (65%)	НД
Scarpellini et al. [23]	2009	Италия	28/43 (65%)	4/56 (7%)
Park et al. [24]	2010	Корея	34/76 (45%)	16/40 (40%)
Rana et al. [25]	2012	Индия	60/175 (34%)	45/150 (30%)
Zhao et al. [26]	2014	Китай	35/89 (39%)	1/13 (8%)
СИБР верифицирован на основании положительного ВДГГ SIBO verified with positive glucose hydrogen breath test				
Lupascu et al. [27]	2005	Италия Italy	20/63 (31%)	4/102 (4%)
Lombardo et al. [28]	2010	Италия Italy	49/200 (25%)	3/50 (6%)
Sachdeva et al. [29]	2011	Индия Italy	14/59 (24%)	1/37 (3%)
Moraru et al. [30]	2013	Румыния Romania	105/331 (32%)	7/105 (7%)
Abbasi et al. [31]	2014	Иран Iran	40/107 (37%)	14/107 (13%)

Примечание: НД – нет данных.

Note: ND – no data.

В систематическом обзоре [35] 25 исследований закономерность результатов оставалась прежней: среди пациентов с СРК распространенность СИБР выше, чем в среднем в популяции, и дыхательные тесты демонстрируют наличие этого синдрома существенно чаще, чем культуральный метод. Частота СИБР по данным ВДТЛ в 3,6 раза выше при СИБР и в 7,6 раза чаще в контрольной группе по сравнению с данными ВДГГ. Аналогичная тенденция наблюдается при сравнении дыхательного теста с лактулозой с культуральными методами. ОШ для СИБР у пациентов с СРК с преобладанием диареи по сравнению с СРК с преобладанием запора составило 1,86 (95% ДИ 1,83–2,8).

Примечательно, что авторы указанных обзоров единодушны в выводах: несмотря на выявленную ассоциацию СИБР и СРК, клинические данные гетерогенны по причине отсутствия четких критериев отбора пациентов в исследования и ограниченной чувствительности и специфичности диагностических методов. Причинно-следственная связь между этими патологическими состояниями остается не вполне очевидной. По мнению ряда авторов, СИБР является первичным по отношению к СРК, так как у некоторых пациентов дебюту СРК предшествует инфекционный гастроэнтерит (так называемый постинфекционный СРК) [36]. Существует и противоположная точка зрения: нарушение

моторики (в частности, ее замедление) при СРК может предрасполагать к развитию СИБР [37].

## Причины гетерогенности результатов

Разнородность данных, продемонстрированных в клинических исследованиях, может быть объяснена рядом причин.

- Фенотип СРК. Ряд исследований свидетельствует о том, что СИБР преимущественно встречается у пациентов с диарейным вариантом СРК [17, 24, 29]. В то же время обнаружена связь между продукцией метана и развитием функциональных запоров [20, 38], следовательно, проведение метанового дыхательного теста, несмотря на ограниченность его применения, имеет практический смысл для верификации СИБР среди пациентов СРК с преобладанием запоров. Стоит также учитывать, что высокая частота выявления СИБР в группе контроля связана в том числе с тем, что пациенты могут скрывать полную информацию о всех симптомах или иметь недостаточное количество симптомов для верификации СРК [39].

- Методы диагностики. Несмотря на то что культуральный метод признан «золотым стандартом» диагностики СИБР, он имеет ряд ограничений. Ключевым среди них является то, что аспирация содержимого тонкой кишки осуществляется в проксимальном отделе тонкой кишки. Аспирация из дистальных отделов остается недоступной [39, 40]. Ограничения описаны для интерпретации ВДТГ. Глюкоза абсорбируется в проксимальных отделах тонкой кишки и в отсутствие нарушений моторики практически никогда не достигает толстой кишки, поэтому отрицательный результат теста не исключает наличие СИБР в дистальных отделах кишечника [35, 41]. Лактулоза — это дисахарид, который метаболизируется нормальной флорой в толстой кишке. В случае ускоренной моторики кишечника возникновение водородного пика может быть связано с расщеплением лактулозы в слепой и ободочной кишке [35]. Получается, что ВДТГ является более специфичным методом, а ВДТЛ — более чувствительным.

## Патогенез симптомов СРК у пациентов с СИБР

Патогенез СРК остается до конца не разгаданным. Некоторые исследования свидетельствуют в пользу того, что нарушение состава микробиоты вносит вклад в развитие симптомов СРК, по крайней мере у части пациентов [10, 42, 43]. Изменение состава микробиоты может быть не только качественным, но также и количественным, что лежит в основе избыточного бактериального роста [44]. Характерным явлением при СИБР служит избыточная продукция микробиотой в процессе пищеварения водорода, метана и угле-

кислого газа, что способствует развитию таких симптомов, как абдоминальная боль и вздутие [37]. Образование метана, как было упомянуто выше, ассоциировано с замедлением моторики и возникновением запоров [45].

Известно, что бактерии участвуют в утилизации ряда компонентов пищи, параллельно с этим образуют метаболиты, которые влияют на местный и системный обмен веществ. При СИБР образуется ряд токсических соединений: аммиак, пептидогликаны и D-лактат. Они и способствуют повреждению щеточной каемки энтероцитов, увеличению проницаемости кишечного эпителия, активации кишечной иммунной системы, что ведет к развитию неспецифического воспаления [46, 47]. В ряде исследований было обнаружено, что число энтерохромаффинных клеток в слизистой оболочке тонкой и толстой кишки пациентов с СРК выше, чем в группе контроля [48, 49]. В то же время воспалительный инфильтрат при СИБР содержит значительное число лимфоцитов, тучных клеток, зафиксировано увеличение энтерохромаффинных клеток. В результате при высвобождении медиаторов представленных клеток происходит стимуляция рецепторов нервных окончаний, что приводит к развитию висцеральной гиперчувствительности и усилению моторики, которые являются ключевыми механизмами в основе СРК [50, 51].

При исследовании цитокинового профиля пациентов с СРК было выявлено, что у пациентов с СРК и СИБР (по данным анализа аспириата) уровень провоспалительных IL-1 $\alpha$  и - $\beta$  был выше, чем у пациентов с СРК, но без СИБР. Повышенный уровень IL-1 $\beta$  ассоциирован со вздутием и неустойчивым стулом [52]. У пациентов с СРК и преобладанием диареи наблюдался более высокий уровень IL-6 и TNF- $\alpha$  по сравнению со здоровыми лицами [53]. При СИБР выявлено повышение провоспалительных цитокинов, хемокинов и синтеза эндогенного этанола [37].

Сульфатредуцирующие бактерии, в норме присутствующие в составе толстокишечной микробиоты, поглощая водород, образуют сульфид водорода (H<sub>2</sub>S). Этот токсичный газ в случае развития СИБР скапливается в тонкой кишке, провоцируя воспаление и повреждение эпителиальных клеток [54]. В ряде источников он рассматривается как медиатор, регулирующий не только воспалительный ответ, но и висцеральную гиперчувствительность [55, 56]. Более того, ранее было выдвинуто предположение, что сульфид водорода участвует в развитии и поддержании СРК [54].

## Микробиологические аспекты СИБР и СРК

Установлено, что при СИБР происходит заселение тонкой кишки толстокишечной флорой. СИБР характеризуется не одним, а несколькими

бактериальными штаммами. У. Bouhnik et al. при анализе аспирата из тощей кишки у 63 пациентов с диареей и синдромом мальабсорбции установили СИБР у 55 человек. Авторам удалось идентифицировать 141 штамм микроаэрофилов (*Streptococcus* 60%, *Escherichia coli* 36%, *Staphylococcus* 13%, *Klebsiella* 11% и др.) и 117 штаммов анаэробов (*Bacteroides* 39%, *Lactobacillus* 25%, *Clostridium* 20% и др.) [57]. Еще одно исследование продемонстрировало, что среди 42 пациентов с СРК и СИБР самыми выявляемыми были штаммы *E. coli*, *Enterococcus* и *K. pneumonia* [19].

При СРК состав микробиоты определяет его фенотип [58]. Так, при СРК с преобладанием запоров характерной особенностью служит количественное увеличение в составе толстокишечной микробиоты метанпродуцирующих бактерий, в частности *Methanobrevibacter smithii*. Метан-продуцирующая флора утилизирует водород, образованный в процессе пищеварения, и синтезирует метан, который замедляет моторику кишки и может быть ассоциирован с запором [59, 60]. В ряде исследований при СРК вне зависимости от фенотипа демонстрируется увеличение числа представителей *Firmicutes*, главным образом за счет кластера *Clostridium* XIVa, и уменьшение представителей *Bacteroides* [61, 62]. У большинства пациентов с СРК в составе пристеночной и фекальной микробиоты снижено число представителей рода *Bifidobacterium* [63]. Это обстоятельство объясняет эффективность приема пробиотиков, содержащих штаммы *Bifidobacterium*, в уменьшении выраженности симптомов СРК [64]. В исследовании J. Sundin et al. анализ состава микробиоты продемонстрировал уменьшение числа бактерий семейства *Ruminococcaceae*, что в соответствии с ранее опубликованными источниками приводит к усилению иммунного ответа посредством гиперактивации толл-подобного рецептора 2 (TLR-2) и уменьшению образования короткоцепочечных желчных кислот, которые поддерживают целостность эпителиального барьера и обладают противовоспалительными свойствами. Авторы пришли к выводу о том, что фенотип СРК и выраженность симптомов были ассоциированы с различным составом микробиоты [65].

## Терапевтические подходы

В настоящее время конкретные схемы лечения СИБР находятся в процессе изучения, что можно объяснить тем, что указанный синдром нередко является вторичным по отношению к другим нозологиям (в частности, СРК), поэтому лечение главным образом основано на терапии основного заболевания [8]. Многофакторный патогенез и разнообразие клинических проявлений, ассоциация СИБР с различными заболеваниями делает

необходимым персонализированный и комплексный подход к ведению пациентов. Несмотря на отсутствие уверенной доказательной базы, ключевую роль в лечении СИБР всегда занимало применение антибиотиков широкого спектра (например, рифаксимин, амоксициллин, ципрофлоксацин, метронидазол, тетрациклин и др.) с эмпирическим подходом к выбору конкретного препарата, дозировки и продолжительности приема [66]. При сочетании СИБР с хроническим панкреатитом назначают заместительную ферментную терапию по схеме, указанной в рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению хронического панкреатита [67]. Для элиминации эндотоксинов назначают адсорбенты на непродолжительное время с последующим курсом пробиотиков [8].

В соответствии с клиническими рекомендациями РГА по диагностике и лечению СРК терапия этого состояния комплексная, зависит от фенотипа и включает спазмолитические препараты для купирования боли, антибиотики (рифаксимин) при преобладании диареи, слабительные средства разных групп наряду с рекомендациями модификации образа жизни, диетотерапией и назначением психотропных препаратов [4].

Принимая во внимание тот факт, что при СИБР и СРК происходит изменение в составе микробиоты, помимо базисной терапии целесообразно применение препаратов, направленных на восстановление микробиоты. Ведущая роль в этом вопросе принадлежит пробиотикам [4, 15], которые и рекомендованы в терапии обоих состояний.

Большинство пробиотических штаммов представлено бактериями из рода *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, грамположительных бактерий, которые составляют подавляющую часть нормальной кишечной флоры и обладают способностью вытеснять толстокишечные бактерии [68]. Неудивительно, что именно эти штаммы наряду с *Saccharomyces boulardii* являются наиболее рекомендуемыми (УДД 2) для применения при СРК [69]. *Bifidobacterium infantis* обладает способностью уменьшать выраженность абдоминальной боли и вздутия при условии применения в составе мультиштаммового пробиотика, однако никак не влияет на моторику кишечника [64]. На моторику кишечника могут оказывать влияние *L. rhamnosus* [70]. *Bifidobacterium bifidum*, в свою очередь, облегчают симптомы СРК даже в режиме монотерапии и улучшают качество жизни [71]. *Bifidobacterium longum* в составе двухштаммового пробиотика уменьшал висцеральную гиперчувствительность и проницаемость эпителиального барьера [72].

Показательным является исследование *K. Leventogiannis et al.* с оценкой эффективности мультиштаммового пробиотика в терапии СРК. Отобранные для исследования участники были разделены на две группы: СРК

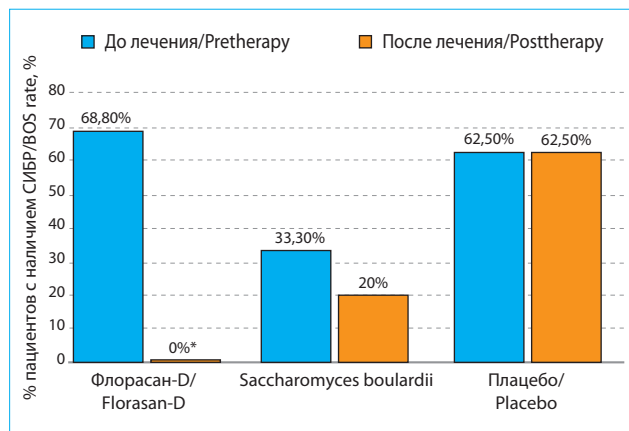


Рис. 1. Процент пациентов с наличием СИБР до и после лечения

\* — разница между показателем до и после лечения статистически значима,  $p = 0,002$ .

Fig. 1. Pre- and posttherapy SIBO rates

\* — pre- vs. posttherapy difference statistically significant,  $p = 0.002$ .

в сочетании с СИБР и СРК без СИБР. По результатам 30-дневной терапии применение пробиотика оказалось эффективнее в группе СРК и СИБР, чем в группе СРК [68]. Ряд других исследований свидетельствуют в пользу назначения мультиштаммовых препаратов, содержащих бифидобактерии и лактобактерии, при СРК и СИБР [73, 74]. Комбинация высокоактивных штаммов бифидобактерий и лактобактерий представлена в пробиотическом комплексе Флорасан®-D. В каждой капсуле содержится не менее  $1 \times 10^9$  КОЕ/г каждого из 4 компонентов: *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*. В состав комплекса не входят искусственные красители, консерванты, сахара, глютен и лактоза, что позволяет применять его у лиц с непереносимостью этих веществ. Способность Флорасан®-D облегчать симптомы СРК и устранять СИБР была наглядно продемонстрирована в исследовании, в которое вошли 3 группы пациентов с СИБР и диарейным вариантом СРК: одна из групп получала Флорасан®-D, другая — препарат на основе дрожжей *Saccharomyces boulardii*, группа контроля принимала плацебо. По окончании 28-дневного курса лечения в группах пациентов, принимавших Флорасан®-D и препарат на основе *Saccharomyces boulardii*, в отличие от группы приема плацебо, регистрировалось статистически значимое снижение выраженности симптомов заболевания, а также наблюдалось улучшение уровня качества жизни. До начала исследования СИБР был выявлен у 68,8% пациентов в группе Флорасан®-D, у 33,3% в группе *Saccharomyces boulardii* и у 62,5% пациентов в группе плацебо.

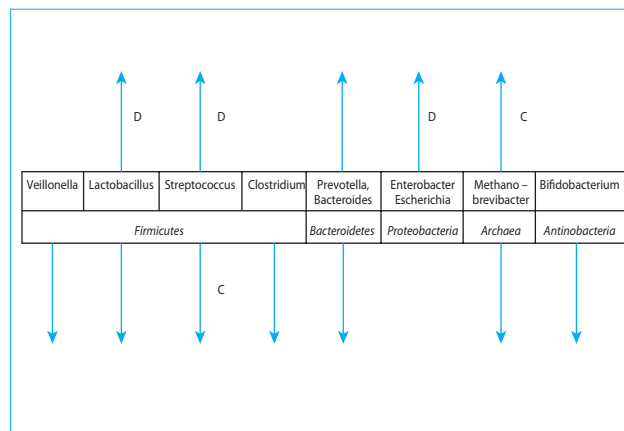


Рис. 2. Изменения состава микробиоты при СРК относительно группы контроля. ↑ — увеличение, ↓ — уменьшение. D — вариант с преобладанием диареи, C — вариант с преобладанием запоров

Fig. 2. Microbiotic profile dynamics in IBS vs. intact cohort. ↑ — increase, ↓ — decrease. D — diarrhoea type, C — constipation type

В соответствии с данными ВДТЛ по окончании 28-дневного курса лечения в группе Флорасан®-D удалось добиться ликвидации СИБР у всех пациентов, разница между показателем до и после лечения была статистически значимой,  $p = 0,002$ . В группе плацебо, напротив, СИБР сохранялся у всех пациентов. В группе *Saccharomyces boulardii* у 20% пациентов, несмотря на клинический эффект проводимой терапии, СИБР сохранялся, разница между показателем до и после лечения в этой группе не достигла статистической значимости [75] (рис. 1).

В простом слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании была подтверждена способность Флорасан®-D облегчать симптомы и устранять СИБР у пациентов с обстипационным вариантом СРК [76].

Состав пробиотического комплекса Флорасан®-D включен в клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника [4].

Рисунок 2 суммирует изменения в составе микробиоты у пациентов с СРК в сравнении со здоровыми лицами [77–81], что позволяет прогнозировать эффективность мер, направленных на нормализацию микробиоты, в комплексной терапии данного заболевания.

## Заключение

Несмотря на то что причинно-следственная связь СИБР и СРК полностью не раскрыта, нельзя недооценивать само ее наличие, так

как оба состояния ассоциированы с нарушением количественного и качественного состава микробиоты. Требуются дальнейшие исследования в этой области, позволяющие создать доказательную базу, на основе которой возможна разработка оптимальных схем терапии, включающих

пробиотики. Частое сочетание СИБР и СРК делает рациональным назначение пробиотиков, содержащих штаммы бифидобактерий и лактобактерий, эффективных в отношении восстановления и поддержания нормального состава микробиоты.

### Литература / References

1. Drossman D.A., Camilleri M., Mayer E.A., Whitehead W.E. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2002; 123(6):2108–31. DOI: 10.1053/gast.2002.37095
2. Li B., Liang L., Deng H., Guo J., Shu H., Zhang L. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2020;11:332. DOI: 10.3389/fphar.2020.00332
3. Laskaratos F.M., Goodkin O., Thoua N.M., Murray C.D. Irritable bowel syndrome. *Med (United Kingdom)*. 2015; 43(5):266–70. DOI: 10.1016/j.mpmed.2015.02.010
4. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Бениашвили А.Г., Васильев С.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнт гепатол колопрокт.* 2017;27(5):76–93. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Ye.K., Belousova Ye.A., Beniashvili A.G., Vasiliev S.V., et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2017;27(5):76–93 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93
5. 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):712–21. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029
6. Buono J.L., Carson R.T., Flores N.M. Health-related quality of life, work productivity, and indirect costs among patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):1–8. DOI: 10.1186/s12955-017-0611-2
7. Tack J., Stranghellini V., Mearin F., Yiannakou Y., Lamer P., Coffin B., Tack J., et al. Economic burden of moderate to severe irritable bowel syndrome with constipation in six European countries. *BMC Gastroenterol*. 2009;19(1):69. DOI: 10.1186/s12876-019-0985-1
8. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Ивашкина Н.Ю. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: клиническое значение, критерии диагностики и терапевтическая тактика. *Инфекц бол: новости, мнения, обучение*. 2016; 3:118–25. [Maev I.V., Kucheryaviy Yu.A., Andreev D.N., Ivashkina N.Yu. Small bowel bacterial overgrowth syndrome: clinical relevance, criteria of therapeutic management. *Infectious Diseases: News Opinions Training*. 2016;3:118–25 (In Russ.)].
9. Ghoshal U.C., Shukla R., Ghoshal U. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: A bridge between functional organic dichotomy. *Gut Liver*. 2017;11(2):196–208. DOI: 10.5009/gnl16126
10. Barbara G., Feinle-Bisset Ch., Ghoshal U., Santos J., Vanner S., Vergnolle N., et al. The intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1305–18. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.028
11. 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):435–41. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.37
12. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., Королев М.П., Андреев Д.Н., Баранская Е.К. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации, Российского Общества Колоректальных Хирургов и Российского Эндоскопического Общества). *Рос журн гастроэнт гепатол колопрокт.* 2020;30(1):49–70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Tsar'kov P.V., Korolev M.P., Andreev D.N., Baranskaya Ye.K. Diagnosis and Treatment of Peptic ulcer in Adults (Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2020;30(1):49–70 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70
13. Alp M.H., Court J.H., Grant K., Australia S. Personality pattern and emotional stress in the genesis of gastric ulcer. *1970;11:773–7.*
14. Jones M.P. The role of psychosocial factors in peptic ulcer disease: Beyond Helicobacter pylori and NSAIDs. *J Psychosom Res*. 2006; 60(4):407–12. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2005.08.009
15. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–79. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032
16. Pimentel M., Chow E.J., Lin H.C. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(12):3503–6. DOI: 10.1016/S0002-9270(00)02161-4
17. Posserud I., Stotzer P.O., Bjornsson E.S., Abrahamsson H., Simren M. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2007;56(6):802–8. DOI: 10.1136/gut.2006.108712
18. Kerckhoffs A.P.M., Visser M.R., Samson M., Van Der Rest M.E., De Vogel J., Harmsen W., et al. Critical evaluation of diagnosing bacterial overgrowth in the proximal small intestine. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(10):1095–102. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31818474d7
19. Pylaris E., Tzivras D., Barbatas C., Giamarellos-Bourboulis E.J., Koussoulas V., Pimentel M. The prevalence of overgrowth by aerobic bacteria in the small intestine by small bowel culture: Relationship with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2012;57(5):1321–9. DOI: 10.1007/s10620-012-2033-7
20. Ghoshal U.C., Srivastava D., Ghoshal U., Misra A. Breath tests in the diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome in comparison with quantitative upper gut aspirate culture. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(7):753–60. DOI: 10.1097/MEG.000000000000122
21. Erdogan A., Rao S.S.C., Gulley D., Jacobs C., Lee Y.Y., Badger C. Small intestinal bacterial overgrowth: Duodenal aspiration vs glucose breath test. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(4):481–9. DOI: 10.1111/nmo.12516
22. Nucera G., Gabrielli M., Lupascu A., Lauritano E.C., Santoliquido A., Cremonini F., et al. Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(11):1391–5. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02493.x
23. Scarpellini E., Giorgio V., Gabrielli M., Lauritano E.C., Pantanella A., Fundaro C., et al. Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Children with Irritable Bowel Syndrome: A Case-Control Study. *J Pediatr*. 2009;155(3):416–20. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.03.033
24. Park J.S., Yu J.H., Lim H.C., Kim J.H., Yoon Y.H., Park H.J., et al. Usefulness of lactulose breath test for

- the prediction of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome Korean J Gastroenterol. 2010;56(4):242–8. DOI: 10.4166/kjg.2010.56.4.242
25. Rana S.V., Sharma S., Kaur J., Sinha S.K., Singh K. Comparison of lactulose and glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Digestion*. 2012;85(3):243–7. DOI: 10.1159/000336174
  26. Zhao J., Zheng X., Chu H., Zhao J., Cong Y., Fried M., et al. A study of the methodological and clinical validity of the combined lactulose hydrogen breath test with scintigraphic oro-cecal transit test for diagnosing small intestinal bacterial overgrowth in IBS patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(6):794–802. DOI: 10.1111/nmo.12331
  27. Lupascu A., Gabrielli M., Lauritano E.C., Scarpellini E., Santoliquido A., Cammarota G., et al. Hydrogen glucose breath test to detect small intestinal bacterial overgrowth: A prevalence case-control study in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(11–12):1157–60. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02690.x
  28. Lombardo L., Foti M., Ruggia O., Chiecchio A. Increased Incidence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth During Proton Pump Inhibitor Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(6):504–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.12.022
  29. Sachdeva S., Rawat A.K., Reddy R.S., Puri A.S. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in irritable bowel syndrome: Frequency and predictors. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(3):135–8. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06654.x
  30. Moraru I.G., Portincasa P., Moraru A.G., Diculescu M., Dumitrascu D.L. Small intestinal bacterial overgrowth produces symptoms in irritable bowel syndrome which are improved by rifaximin. A pilot study. *Rom J Intern Med*. 2013;51(3–4):143–7.
  31. Abbasi M.H., Zahedi M., Moghadam S.D., Shafieipour S., Abbasi M.H. Small bowel bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome: the first study in iran. *Middle East J Dig Dis*. 2015;7(1):36–40.
  32. Ford A.C., Spiegel B.M.R., Talley N.J., Moayyedi P. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(12):1279–86. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.06.031
  33. Spiegel B.M.R., Chey W.D., Chang L. Bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: Unifying hypothesis or a spurious consequence of proton pump inhibitors? *American Journal of Gastroenterology*. 2008;103(12):2972–6. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01992.x
  34. Chen B., Kim J.J.W., Zhang Y., Du L., Dai N. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol*. 2018;53(7):807–18. DOI: 10.1007/s00535-018-1476-9
  35. Shah A., Talley N.J., Jones M., Kendall B.J., Koloski N., Walker M.M., et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):190–201. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000504
  36. Spiller R., Garsed K. Infection, inflammation, and the irritable bowel syndrome. *Digestive and Liver Disease*, 2009;41(12):844–9. DOI: 10.1016/j.dld.2009.07.007
  37. Bures J., Cyrany J., Kohoutova D., Forstl M., Rejchrt S., Kvetina J., et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol*. 2010;16(24):2978–90. DOI: 10.3748/wjg.v16.i24.2978
  38. Kunkel D., Basseri R.J., Makhani M.D., Chong K., Chang C., Pimentel M. Methane on breath testing is associated with constipation: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis and Sci*. 2011;56(6):1612–8. DOI: 10.1007/s10620-011-1590-5
  39. Pimentel M. Evaluating a bacterial hypothesis in ibs using a modification of Koch's postulates: Part 1. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(4):718–21. DOI: 10.1038/ajg.2009.678
  40. Khoshini R., Dai S.C., Lezcano S., Pimentel M. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci*. 2008;53(6):1443–54. DOI: 10.1007/s10620-007-0065-1
  41. Pimentel M. Breath testing for small intestinal bacterial overgrowth: Should we bother? *American Journal of Gastroenterology*. 2016;111(3):307–8. DOI: 10.1038/ajg.2016.30
  42. Shukla R., Ghoshal U., Dhole T.N., Ghoshal U.C. Fecal Microbiota in Patients with Irritable Bowel Syndrome Compared with Healthy Controls Using Real-Time Polymerase Chain Reaction: An Evidence of Dysbiosis. *Dig Dis Sci*. 2015;60(10):2953–62. DOI: 10.1007/s10620-015-3607-y
  43. Malinen E., Rinttilä T., Kajander K., Mättö, Kassinen A., Krogius L., et al. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(2):373–82. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40312.x
  44. Choi C.H., Chang S.K. Role of small intestinal bacterial overgrowth in functional gastrointestinal disorders. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22(1):3–5. DOI: 10.5056/jnm15196
  45. Ghoshal U.C., Srivastava D. Irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth: Meaningful association or unnecessary hype. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2482–91. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2482
  46. DiBaise J.K., Young R.J., Vanderhoof J.A. Enteric microbial flora, bacterial overgrowth, and short-bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(1):11–20. DOI: 10.1016/j.cgh.2005.10.020
  47. Bures J., Cyrany J., Kohoutova D., Forstl M., Rejchrt S., Kvetina J., et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol*. 2010;16(24):2978–90. DOI: 10.3748/wjg.v16.i24.2978
  48. Schmulson M., Bielsa M.V., Carmona-Sánchez R., Hernández A., López-Colombo A., López Vidal Y., et al. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: An evidence-based review. *Revista de Gastroenterología de México*. 2014;79(2):96–134. DOI: 10.1016/j.rgm.2014.01.004
  49. Guilarte M., Santos J., De Torres I., Alonso C., Vicario M., Ramos L., et al. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut*. 2007;56(2):203–9. DOI: 10.1136/gut.2006.100594
  50. Hasler W.L. Traditional Thoughts on the Pathophysiology of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2011;40(1):21–43. DOI: 10.1016/j.gtc.2010.12.004
  51. Barbara G., Stanghellini V., De Giorgio R., Cremonese C., Cottrel G.S., Santini D., et al. Activated Mast Cells in Proximity to Colonic Nerves Correlate with Abdominal Pain in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2004;126(3):693–702. DOI: 10.1053/j.gastro.2003.11.055
  52. Srivastava D., Ghoshal U., Mittal R.D., Ghoshal U.C. Associations between IL-1RA polymorphisms and small intestinal bacterial overgrowth among patients with irritable bowel syndrome from India. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(10):1408–16. DOI: 10.1111/nmo.12399
  53. Rana S.V., Sharma S., Sinha S.K., Parsad K.K., Malik A., Singh K. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine response in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome patients. *Trop Gastroenterol*. 2012;33(4):251–6. DOI: 10.7869/tg.2012.66
  54. Banik G.D., De A., Som S., Jana S., Daschakraborty S.B., Chaudhuri S., et al. Hydrogen sulphide in exhaled breath: A potential biomarker for small intestinal bacterial overgrowth in IBS. *J Breath Res*. 2016;10(2):26010. DOI: 10.1088/1752-7155/10/2/026010
  55. Medani M., Collins D., Docherty N.G., Baird A.W., O'Connell P.R., Winter D.C. Emerging role of hydrogen sulfide in colonic physiology and pathophysiology.



- Inflamm Bowel Dis. 2011;17(7):1620–5. DOI: 10.1002/ibd.21528
56. Weinstock L.B., Klutke C.G., Lin H.C. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with interstitial cystitis and gastrointestinal symptoms. *Dig Dis Sci*. 2008;53(5):1246–51. DOI: 10.1007/s10620-007-0022-z
  57. Bouhnik Y., Alain S., Attar A., Flourie B., Raskine L., Sanson-Le Pors M.J., Rambaud J.C. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(5):1327–31. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01016.x
  58. Jeffery I.B., O'Toole P.W., Öhman L., Claesson M.J., Deane J., Quigley E.M.M., et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut*. 2012;61(7):997–1006. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301501
  59. Kim G., Deepinder F., Morales W., Hwang L., Weitsman S., Chang Ch., et al. Methanobrevibacter smithii is the predominant methanogen in patients with constipation-predominant IBS and methane on breath. *Dig Dis Sci*. 2012;57(12):3213–8. DOI: 10.1007/s10620-012-2197-1
  60. Salem A.E., Singh R., Ayoub Y.K., Khairy A.M., Mullin G.E. The gut microbiome and irritable bowel syndrome: State of art review. *Arab J Gastroenterol*. 2018;19(3):136–41. DOI: 10.1016/j.ajg.2018.02.008
  61. Salonen A., De Vos W.M., Palva A. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: Present state and perspectives. *Microbiology*. 2010; 156(11): 3205–3215. DOI: 10.1099/mic.0.043257-0
  62. Rajilić-Stojanović M., Jonkers D.M., Salonen A., Hanevik K., Raes J., Jalanka J., et al. Intestinal microbiota and diet in IBS: Causes, consequences, or epiphenomena? *American Journal of Gastroenterology*. 2015;110(2):278–87. DOI: 10.1038/ajg.2014.427
  63. Kerckhoffs A.P.M., Samson M., van der Rest M.E., Knol J., Ben-Amor K., Akkermans L.M.A. Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol*. 2009;15(23):2887–92. DOI: 10.3748/wjg.15.2887
  64. 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):1191–7. DOI: 10.1080/03007995.2017.1292230
  65. Sundin J., Aziz I., Nordlander S., Polster A., Hu Y.O.O., Hugerth L.W., et al. Evidence of altered mucosa-associated and fecal microbiota composition in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–13. DOI: 10.1038/s41598-020-57468-y
  66. Pimentel M., Saad R.J., Long M.D., Rao S.S.C. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):165–78. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000501
  67. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С., Шептулин А.А. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2014;4:70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Okhlobystin A.V., Kucheryavyy Yu.A., Trukhmanov A.S., et al. Guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnostics and treatment of a chronic pancreatitis. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2014;4:70–97 (In Russ.)].
  68. Leventogiannis K., Gkolfakis P., Spithakis G., Tsatali A., Pistiki A., Sioulas A., et al. Effect of a Preparation of Four Probiotics on Symptoms of Patients with Irritable Bowel Syndrome: Association with Intestinal Bacterial Overgrowth. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2019;11(2):627–34. DOI: 10.1007/s12602-018-9401-3
  69. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Ивашкина Н.Ю., Корочанская Н.В. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2020;30(2):76–89. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Abdulganieva D.I., Alexeenko S.A., Ivashkina N.Yu., Korochanskaya N.V., et al. Practical clinical guidelines of the NSOIM and Russian gastroenterological association on probiotics use for treatment and prevention of gastroenterological diseases. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2020;30(2):76–89 (In Russ.)] DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-76-89
  70. Guarino M.P.L., Altomare A., Stasi E., Marignani M., Severi C., Alloni R., et al. Effect of acute mucosal exposure to *Lactobacillus rhamnosus* GG on human colonic smooth muscle cells. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(3, no. September):16–8. DOI: 10.1097/mcg.0b013e31817e1cac
  71. Guglielmetti S., Mora D., Gschwendner M., Popp K. Randomised clinical trial: Bifidobacterium bifidum MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life – A double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(10):1123–32. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04633.x
  72. Bonfrate L., Di Palo D.M., Celano G., Albert A., Vitellio P., De Angelis M., et al. Effects of Bifidobacterium longum BB536 and *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in IBS patients. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(3):1–10. DOI: 10.1111/eci.13201
  73. Sisson G., Ayis S., Sherwood R.A., Bjarnason I., Valley Hospital D. 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. DOI: 10.1111/apt.12787
  74. Dale H.F., Rasmussen S.H., Asiller Ö.Ö., Lied G.A. Probiotics in irritable bowel syndrome: An up-to-date systematic review. *Nutrients*. 2019;11(9): 2048. DOI: 10.3390/nu11092048
  75. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю. и др. Сравнительная эффективность композиции Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium infantis, Lactobacillus rhamnosus и Saccharomyces boulardii в лечении больных с диарейным вариантом синдрома раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2015;25(2):10–21. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Poluektova Ye.A., Kuchumova S.Yu., et al. Comparative assessment of Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium infantis, Lactobacillus rhamnosus and Saccharomyces boulardii efficacy at diarrheal variant of irritable bowel syndrome. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2015;25(2):10–21 (In Russ.)].
  76. Ivashkin V., Drapkina O., Poluektova Ye., Kuchumova S., Sheptulin A., Shifrin O. The Effect of a Multi-strain Probiotic on the Symptoms and Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Simple-blind, Placebo-controlled Trial. *American Journal of Clinical Medicine Research*. 2015;3(2):18–23. DOI: 10.12691/ajcmr-3-2-1
  77. Jeffery I.B., O'Toole P.W., Öhman L., Claesson M.J., Deane J., Quigley E.M.M., et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut*. 2012;61(7):997–1006. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301501
  78. Rajilić-Stojanović M., Biagi E., Heilig H.G., Kajander K., Kekkonen R.A., Tima S., et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1792–801. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.043
  79. Simreñ M., Barbara G., Flint H.J., Spiegel B., Spiller R.C., Vanner S., et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: A Rome foundation report. *Gut*. 2013;62(1):159–76. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302167

80. *Krogius-Kurikka L., Lyra A., Malinen E., Aarnikunas J., Tuimala J., Paulin L., et al.* Microbial community analysis reveals high level phylogenetic alterations in the overall gastrointestinal microbiota of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome sufferers. *BMC Gastroenterol.* 2009. DOI: 10.1186/1471-230X-9-95
81. *Tana C., Umesaki Y., Imaoka A., Handa T., Kanazawa M., Fukudo S.* Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(5). DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01427.x

### Информация об авторах

**Ивашкин Константин Владимирович\*** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ivashkin\_k\_v\_1@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

**Гречишниковая Василиса Романовна** — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации

Контактная информация: k.vasilis@mail.ru; 119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3851-626X>

**Решетова Мария Сергеевна** — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: maria.reshetova@icloud.com; 119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9276-6924>

**Ивашкин Владимир Трофимович\*** — доктор медицинских наук, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: 2135833@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

### Information about the authors

**Konstantin V. Ivashkin\*** — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ivashkin\_k\_v\_1@staff.sechenov.ru; 119435, Russian Federation, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

**Vasilisa R. Grechishnikova** — Clinical Resident, Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: k.vasilis@mail.ru; 19435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3851-626X>

**Maria S. Reshetova** — Clinical Resident, Chair of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: maria.reshetova@icloud.com; 19435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9276-6924>

**Vladimir T. Ivashkin\*** — Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Chair of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Director, Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: 2135833@mail.ru; 19435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 09.11.2020 Принята: 27.01.2021 Опубликовано: 28.02.2021

Submitted: 09.11.2020 Accepted: 27.01.2021 Published: 28.02.2021

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author