

¹ Московский
клинический научно-
практический центр
имени А.С. Логинова

² Российский
университет
медицины, Москва

³ Тверской
государственный
медицинский
университет

Эффективность пробиотиков в лечении пациентов с синдромом раздраженного кишечника: фокус на *Bifidobacterium longum* 35624

Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}, И.В. Маев, д.м.н., проф., академик РАН²,
С.В. Черемушкин, к.м.н.², Д.Н. Андреев, к.м.н.²

Адрес для переписки: Дмитрий Николаевич Андреев, dna-mit8@mail.ru

Для цитирования: Бордин Д.С., Маев И.В., Черемушкин С.В., Андреев Д.Н. Эффективность пробиотиков в лечении пациентов с синдромом раздраженного кишечника: фокус на *Bifidobacterium longum* 35624. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (30): 50–54.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-30-50-54

*Исследования, проведенные за последние 15 лет, демонстрируют, что дисбиотические изменения состава и функции кишечной микробиоты – неотъемлемая часть патогенеза синдрома раздраженного кишечника (СРК). Назначение пробиотиков с доказанной эффективностью и отвечающих современным требованиям – обоснованная стратегия оптимизации лечения таких больных. Последние метааналитические работы подтвердили положительное влияние пробиотиков на симптоматику СРК, однако этот эффект зависит от входящих в состав пробиотиков штаммов. Одним из наиболее изучаемых пробиотических штаммов при лечении СРК является *Bifidobacterium longum* 35624 (ранее *B. infantis* 35624). В экспериментальных исследованиях было показано, что *B. longum* 35624 способен напрямую связываться со слизистой оболочкой толстой кишки и редуцировать нарушения барьерной функции кишечника, наблюдаемые при СРК. Помимо этого, показано, что данный штамм приводит к регрессу висцеральной гиперчувствительности, в том числе поствоспалительного характера. Клинические исследования подтвердили, что использование *B. longum* 35624 у пациентов с СРК, особенно пролонгированный курс приема длительностью до трех месяцев, способствует регрессу симптомов заболевания и улучшению качества жизни. Представленные результаты позволяют рассматривать данный пробиотический штамм как важный компонент комплексной терапии СРК в реальной клинической практике.*

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, дисбиоз, пробиотики, *Bifidobacterium longum* 35624

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – это функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), проявляющееся периодической болью в животе, связанной с изменением кратности дефекаций и/или изменением консистенции стула [1–3]. СРК относится к распространенным функциональным заболеваниям ЖКТ, характеризующимся преимущественным поражением лиц трудоспособного возраста, что опосредует существенное социально-экономиче-

ское бремя [4, 5]. Последний метаанализ, обобщивший результаты 57 исследований (более 400 тыс. участников), продемонстрировал, что общемировая распространенность СРК при использовании критериев Рим-IV среди взрослого населения составляет около 3,8% (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 3,1–4,5) [6]. Эти эпидемиологические данные фактически совпадают с результатами недавнего мультинационального исследования, полученными при использовании интернет-опроса респондентов (n = 54

127) и показавшими, что общемировая частота СРК составляет 4,1% (95% ДИ 3,9–4,2) [7]. Важным для клиницистов с точки зрения эпидемиологической структуры является частое сочетание СРК с другими функциональными заболеваниями ЖКТ, включая функциональную диспепсию, а также тревожными и депрессивными патологическими состояниями [8, 9].

Изменения кишечной микробиоты при синдроме раздраженного кишечника

Несмотря на существенные продвижения в области изучения механизмов, индуцирующих симптоматику СРК, к настоящему моменту единой этиопатогенетической модели формирования рассматриваемой патологии не существует [1, 3, 10]. Вместе с тем результаты исследований, проведенных за последние 15 лет, демонстрируют, что дисбиотические изменения состава и функции кишечной микробиоты – неотъемлемая часть патогенеза СРК [10, 11].

Дисбиоз – это негативные качественные и количественные изменения микробиома кишечника, приводящие к нарушению иммунного гомеостаза, альтерациям метаболической активности, регрессии колонизационной резистентности [12, 13]. Систематический обзор R. Pittayanon и соавт. (2019), обобщивший результаты 24 исследований, продемонстрировал, что число микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae (тип Proteobacteria), Lactobacillaceae и рода *Bacteroides* было увеличено у пациентов с СРК по сравнению с контрольной группой, тогда как количество бактерий рода *Bifidobacterium* было снижено [11].

Важным и общепризнанным фактором риска СРК являются перенесенные острые желудочно-кишечные инфекции, которые могут являться непосредственным триггером развития дисбиотических изменений [14–16]. В роли каузативного агента ПИ-СРК выступают бактериальные, вирусные и простейшие патогены. Согласно одному из метаанализов, общая распространенность СРК в течение года после инфекционного энтерита составила 10,1% (95% ДИ 7,2–14,1), а спустя 12 месяцев – 14,5% (95% ДИ 7,7–25,5) [17].

Релевантность изменений кишечной микробиоты в генезе симптоматики СРК отмечена в исследованиях, продемонстрировавших негативное влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на течение заболевания [18]. Показано, что и у пациентов с СРК, и у лиц, перенесших COVID-19, наблюдаются односторонние изменения состава кишечной микробиоты: снижается бактериальное альфа-разнообразие, повышается уровень условно-патогенных микроорганизмов, а также уменьшается доля комменсалов [19, 20]. В метаанализе [21] показано, что у пациентов, перенесших COVID-19, риск развития СРК значительно увеличивается в сравнении с группой контроля (отношение шансов (ОШ) 6,27; 95% ДИ 0,88–44,76). В другой метааналитической работе показано, что обобщенная распространенность СРК после перенесенной COVID-19 составляет 15% (95% ДИ 0,11–0,20) [22].

Помимо этого, одним из аргументов связи изменений кишечной микробиоты и СРК является эффектив-

ность трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) у данной категории пациентов [23, 24]. Действительно, по результатам метаанализа, обобщившего семь исследований (девять когорт, n = 505), показаны достоверное снижение тяжести симптомов СРК по опроснику IBS-SSS (СРС: -0,58; 95% ДИ -1,09–(-0,88)) и улучшение качества жизни по опроснику IBS-QoL (СРС: 0,67; 95% ДИ 0,43–0,91) у лиц, перенесших ТФМ [23].

Эффективность пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженного кишечника

Современные данные о роли нарушений в кишечной микробиоте при СРК вызвали широкий интерес к новым подходам в терапии, включая применение пробиотиков у этой группы больных [10, 25]. Согласно резолюции Экспертного совета «Определение показаний к назначению пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженного кишечника» (2022), изменение состава и функции кишечной микробиоты – неотъемлемая часть патогенеза СРК, тогда как назначение пробиотиков с доказанной эффективностью и отвечающих современным требованиям – обоснованная стратегия оптимизации лечения таких больных [10]. В целом об эффективности пробиотиков свидетельствует ряд метаанализов. Так, результаты метаанализа, обобщившего результаты 43 рандомизированных контролируемых исследований, показали, что относительный риск сохранения симптомов СРК при приеме пробиотиков по сравнению с плацебо составил 0,79 (95% ДИ 0,70–0,89) [26]. Последующая работа продемонстрировала, что терапия с применением пробиотиков значительно эффективнее плацебо в купировании симптоматики СРК (ОШ 1,82; 95% ДИ 1,27–2,60), а также способствует улучшению качества жизни пациентов (СРС 0,29; 95% ДИ 0,08–0,50) [27]. Последние метааналитические работы также подтвердили положительное влияние пробиотиков на симптоматику СРК, однако этот эффект зависит от входящих в состав пробиотиков штаммов [28, 29]. Последний метаанализ, обобщающий результаты 52 рандомизированных контролируемых исследований, показал, что пробиотики значительно увеличили общую частоту ответа на терапию (отношение рисков (ОР) 1,64; p < 0,00001), субъективное облегчение боли (ОР 1,50; p = 0,0002) и частоту облегчения боли в животе (ОР 1,69; p < 0,00001) у пациентов с СРК [30]. Что касается конкретных родов, использование штаммов *Bifidobacterium* (ОР 1,76; p < 0,00001) способствовало значительному улучшению симптомов у пациентов с СРК [30], однако не каждый штамм *Bifidobacterium* обладает таким потенциалом. Систематический обзор, обобщающий результаты восьми рандомизированных контролируемых исследований, показал, что только в 50% работ было зарегистрировано статистически значимое уменьшение боли в животе после приема добавок с *Bifidobacterium* по сравнению с плацебо [31].

Одним из наиболее изученных пробиотических штаммов при лечении СРК является *B. longum* 35624 (ранее *B. infantis* 35624) [10, 25]. В экспериментальных исследованиях было показано, что *B. longum* 35624 спосо-

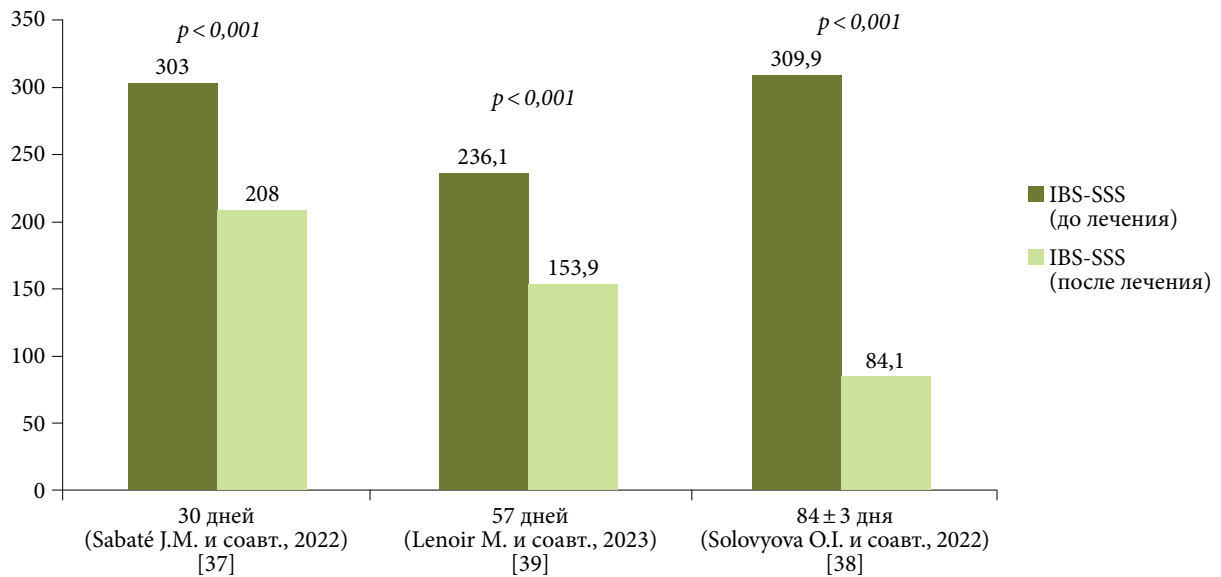


Рис. 1. Эффективность различных по длительности курсов *Bifidobacterium longum* 35624 у пациентов с СРК: опросник тяжести симптомов IBS-SSS ($p < 0,001$) [40]

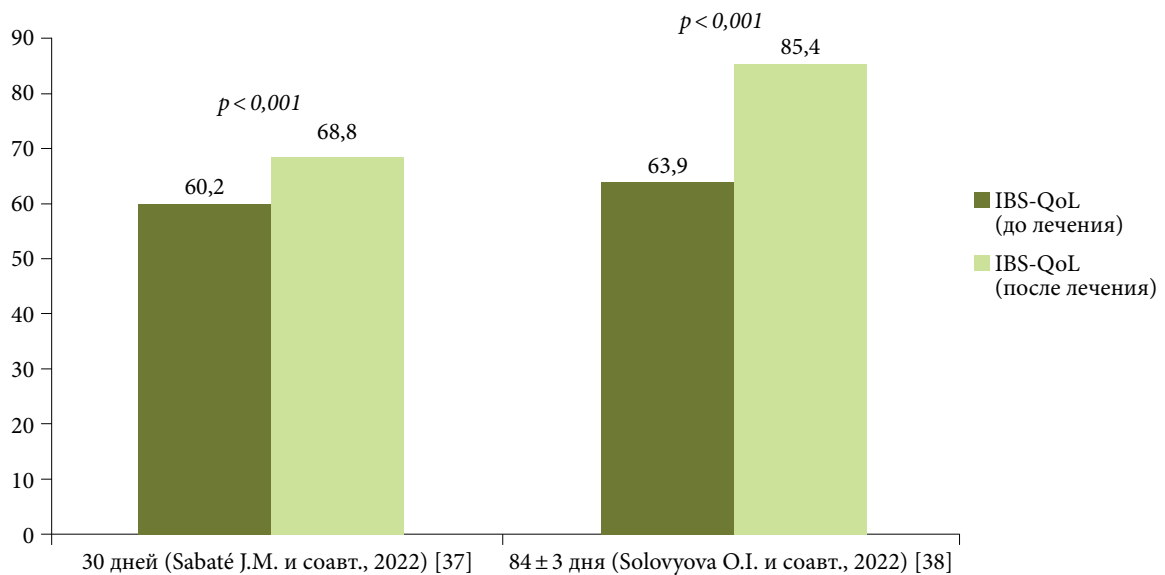


Рис. 2. Эффективность различных по длительности курсов *Bifidobacterium longum* 35624 у пациентов с СРК: опросник качества жизни IBS-QoL [40]

бен напрямую связываться со слизистой оболочкой толстой кишки и редуцировать нарушения барьерной функции кишечника, наблюдаемые при СРК [32]. Помимо этого, показано, что данный штамм приводит к регрессу висцеральной гиперчувствительности, в том числе поствоспалительного характера [33, 34]. Клиническая эффективность *B. longum* 35624 была продемонстрирована в ряде контролируемых и наблюдательных исследований [35–39]. Результаты систематического обзора Д.Н. Андреева и соавт. (2024), обобщивших данные пяти исследований с участием 796 пациентов с СРК, продемонстрировали, что применение *B. longum* 35624 способствует регрессу

симптомов этого заболевания и улучшению качества жизни [40]. Недавние наблюдательные исследования с различными периодами наблюдения показали, что длительный курс *B. longum* 35624 приводит к более выраженному клиническому ответу по основным параметрам по сравнению со стандартной продолжительностью пробиотического курса (30 дней) [38, 39]. Это наглядно иллюстрируют результаты применения опросника тяжести симптомов IBS-SSS (рис. 1), а также опросника качества жизни IBS-QoL (рис. 2) [40]. Стоит отметить, что исследования, проанализированные в систематическом обзоре, включали пациентов с различными подтипами СРК, что позво-



ляет предположить, что этот пробиотический штамм может быть эффективен при любом из них [40]. Применение *B. longum* 35624 рекомендовано Всемирной организацией гастроэнтерологов, Научным сообществом по содействию клиническому изучению микробиома человека и Российской гастроэнтерологической ассоциацией для лечения симптомов СРК [10, 25].

Заключение

Дисбиоз у пациентов с СРК является одним из компонентов патогенеза и индукции симптоматики за-

болевания. Назначение пробиотиков с доказанной эффективностью и отвечающих современным требованиям – обоснованная стратегия оптимизации лечения таких больных. Использование *B. longum* 35624 у пациентов с СРК, особенно пролонгированный курс приема длительностью до трех месяцев, способствует регрессу симптомов заболевания и улучшению качества жизни. Представленные результаты позволяют рассматривать данный пробиотический штамм как важный компонент комплексной терапии СРК в реальной клинической практике. ●

Литература

1. Lacy B.E., Mearin F., Chang L., et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1393–1407.
2. Dumitrascu D.L., Babin A., Bordin D.S., et al. Recent data on irritable bowel syndrome from some central and east european countries. *J. Gastrointestin. Liver Dis.* 2020; 29 (2): 247–250.
3. Hung T.H., Wang C.Y., Lee H.F. Update in diagnosis and management of irritable bowel syndrome. *Tzu Chi Med. J.* 2023; 35 (4): 306–311.
4. Canavan C., West J., Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 40 (9): 1023–1034.
5. Bosman M.H.M.A., Weerts Z.Z.R.M., et al. The socioeconomic impact of irritable bowel syndrome: an analysis of direct and indirect health care costs. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2023; 21 (10): 2660–2669.
6. Oka P., Parr H., Barberio B., et al. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5 (10): 908–917.
7. Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of rome foundation global study. *Gastroenterology*. 2021; 160 (1): 99–114.e3.
8. Андреев Д.Н., Бордин Д.С., Вьючнова Е.С. и др. Частота сочетания функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника: метаанализ исследований с использованием римских критериев III–IV пересмотра. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (9): 1099–1108.
9. Zamani M., Alizadeh-Tabari S., Zamani V. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2019; 50 (2): 132–143.
10. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Алексеева О.П. и др. Определение показаний к назначению пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (обзор литературы и резолюция Совета экспертов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022; 32 (2): 9–18.
11. Pittayanon R., Lau J.T., Yuan Y., et al. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome – a systematic review. *Gastroenterology*. 2019; 157 (1): 97–108.
12. Hall A.B., Tolonen A.C., Xavier R.J. Human genetic variation and the gut microbiome in disease. *Nat. Rev. Genet.* 2017; 18 (11): 690–699.
13. Toribio-Mateas M. Harnessing the power of microbiome assessment tools as part of neuroprotective nutrition and lifestyle medicine interventions. *Microorganisms*. 2018; 6 (2): 35.
14. Wang L., Alammar N., Singh R., et al. Gut microbial dysbiosis in the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2020; 120 (4): 565–586.
15. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной фундаментальной и клинической медицины. М.: Прима Принт, 2019.
16. Pimentel M., Lembo A. Microbiome and its role in irritable bowel syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 2020; 65 (3): 829–839.
17. Klem F., Wadhwa A., Prokop L.J., 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.e1.
18. Marasco G., Cremon C., Barbaro M.R., et al. Post COVID-19 irritable bowel syndrome. *Gut*. 2023; 72: 484–492.
19. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y., et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. 2020; 159 (3): 944–955.e8.
20. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C., et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021; 70 (4): 698–706.
21. Marasco G., Maida M., Cremon C., et al. Meta-analysis: post-COVID-19 functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2023; 58 (1): 6–15.
22. Wang Z., Peng Y., Chen M., et al. The prevalence of irritable bowel syndrome after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection and their association: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (5): 1865.
23. Samuthpongton C., Kantagowit P., Pittayanon R., et al. Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022; 9: 1039284.
24. Wang Y., Hu Y., Shi P. A meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the effectiveness of fecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2024; 24 (1): 217.

25. Andreev D.N., Maev I.V. The role of probiotics in current algorithms for the treatment of irritable bowel syndrome: a review. *Consilium Medicum*. 2023; 25 (5): 336–342.
26. Ford A.C., Quigley E.M., Lacy B.E., et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109 (10): 1547–1561.
27. Zhang Y., Li L., Guo C., et al. 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.
28. Sun J.R., Kong C.F., Qu X.K., et al. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Saudi J. Gastroenterol.* 2020; 26 (2): 66–77.
29. McFarland L.V., Karakan T., Karatas A. Strain-specific and outcome-specific efficacy of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021; 41: 101154.
30. Zhang W.X., Shi L.B., Zhou M.S., et al. Efficacy of probiotics, prebiotics and synbiotics in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J. Med. Microbiol.* 2023; 72 (9).
31. Pratt C., Campbell M.D. The effect of bifidobacterium on reducing symptomatic abdominal pain in patients with irritable bowel syndrome: a systematic review. *Probiotics Antimicrob. Proteins*. 2020; 12 (3): 834–839.
32. 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.
33. Johnson A.C., Greenwood-Van Meerveld B., McRorie J. Effects of *Bifidobacterium infantis* 35624 on post-inflammatory visceral hypersensitivity in the rat. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56 (11): 3179–3186.
34. 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): 1029–1035, e268.
35. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P., et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. 2005; 128 (3): 541–551.
36. Whorwell P.J., Altringer L., Morel J., et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101 (7): 1581–1590.
37. Sabaté J.M., Iglicki F. Effect of *Bifidobacterium longum* 35624 on disease severity and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2022; 28 (7): 732–744.
38. Solovyova O.I., Nekrasova A.S., Topalova Yu.G., et al. The effect of *Bifidobacterium longum* 35624* long-term intake on the symptoms and life quality of patients with irritable bowel syndrome: the results of an observational trial. *RMJ*. 2022; 8: 15–22.
39. Lenoir M., Wienke J., Fardao-Beyler F., Roese N. An 8-week course of *Bifidobacterium longum* 35624* is associated with a reduction in the symptoms of irritable bowel syndrome. *Probiotics Antimicrob. Proteins*. 2023; 13.
40. Andreev D.N., Bordin D.S., Maev I.V., Cheremushkin S.V. Effectiveness of *Bifidobacterium longum* 35624 in the treatment of patients with irritable bowel syndrome: a systematic review. *Microb. Health Dis.* 2024; 6: e998.

Efficiency of Probiotics in the Treatment of Patients with Irritable Bowel Syndrome: Focus on *Bifidobacterium Longum* 35624

D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,2,3}, I.V. Maev, PhD, Prof., Academician of the RAS², S.V. Cheryomushkin, PhD², D.N. Andreev, PhD²

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² Russian University of Medicine, Moscow

³Tver State Medical University

Contact person: Dmitry N. Andreev, dna-mit8@mail.ru

*Research conducted over the past 15 years demonstrates that dysbiotic changes in the composition and function of the intestinal microbiota are an integral part of the pathogenesis of IBS. The use of probiotics with proven efficacy and meeting modern requirements is a reasonable strategy for optimizing the treatment of such patients. Recent meta-analytical studies have confirmed the positive effect of probiotics on the symptoms of IBS, but this effect depends on the strains included in the probiotics. One of the most studied probiotic strains in the treatment of IBS is *Bifidobacterium longum* 35624 (formerly *Bifidobacterium infantis* 35624). Experimental studies have shown that *Bifidobacterium longum* 35624 is able to directly bind to the colon mucosa and reduce the disruption of the intestinal barrier function observed in IBS. In addition, it has been shown that this strain leads to regression of visceral hypersensitivity, including post-inflammatory hypersensitivity. Clinical studies have confirmed that the use of *Bifidobacterium longum* 35624 in patients with IBS, especially a prolonged course of administration lasting up to 3 months, contributes to the regression of disease symptoms and an improvement in the quality of life. The presented results allow us to consider this probiotic strain as an important component of complex therapy for IBS in real clinical practice.*

Keywords: irritable bowel syndrome, dysbiosis, probiotics, *Bifidobacterium longum* 35624