



Клинико-метаболические эффекты терапии метапребиотиками некоторых функциональных заболеваний кишечника

Минушкин О.Н.¹, Масловский Л.В.¹, Ардатская М.Д.¹, Буланова М.И.¹, Бейлина Н.И.², Колодкин А.М.³, Зверков И.В.¹, Гордиенко Е.С.^{1,4}

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А

² Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

³ Научное общество «Микробиота», 141323, Россия, Московская область, Сергиево-Посадский район, п. Лоза, 9Д

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения города Москвы», 121309, Россия, Москва, ул. Алябьева, д. 7/33

Для цитирования: Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Ардатская М.Д., Буланова М.И., Бейлина Н.И., Колодкин А.М., Зверков И.В., Гордиенко Е.С. Клинико-метаболические эффекты терапии метапребиотиками некоторых функциональных заболеваний кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;194(10): 100–108. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-100-108

✉ Для переписки:

Буланова Мария Игоревна
bulanovadoc@yandex.ru

Минушкин Олег Николаевич, д.м.н., профессор, кафедра гастроэнтерологии, заведующий кафедрой
Масловский Леонид Витальевич, д.м.н., доцент, кафедра гастроэнтерологии, доцент кафедры
Ардатская Мария Дмитриевна, д.м.н., профессор, кафедра гастроэнтерологии, профессор кафедры
Буланова Мария Игоревна, кафедра гастроэнтерологии, ординатор кафедры
Бейлина Наталья Ильинична, к.м.н., доцент, кафедра терапии, гериатрии и семейной медицины, доцент кафедры
Колодкин Алексей Михайлович, Научное общество «Микробиота», исследователь
Зверков Игорь Владимирович, д.м.н., профессор, кафедра гастроэнтерологии, профессор кафедры
Гордиенко Екатерина Сергеевна, клинический ординатор кафедры внутренних болезней и профилактической медицины

Резюме

Цель: оценка эффективности и переносимости биологически активных добавок (БАД) СТИМ и СТИМЛакс

Методы исследования: Проведен анализ лечения 73 больных, которые были разделены на 2 группы. 1 группа — 32 больных с функциональным запором (8 мужчин и 24 женщины; средний возраст — 45,7±12,4лет), 2 группа — 41 больной с функциональной диареей (19 мужчин и 22 женщины; средний возраст — 41,0±15,8 лет). Проводилось изучение клинических симптомов по данным индивидуального дневника, с помощью специализированных опросников с балльной оценкой симптомов до и после курса лечения, до и после лечения оценивался результат карболеновой пробы, содержание короткоцепочечных жирных кислот в кале. Оценку переносимости осуществляли посредством регистрации побочных эффектов и нежелательных явлений.

Проводилась монотерапия препаратом СТИМ ЛАКС для больных с функциональным запором в дозе 1 таблетка 3 раза в день в течение 30 дней. Препарат СТИМ для больных с функциональной диареей назначали в дозе 2 таблетки 3 раза в день в течение 30 дней.

Результаты исследования: Результаты исследования показали, что терапия ФЗ препаратом СтимЛакс эффективно уменьшает частоту и интенсивность таких симптомов, как затруднение/боль, дискомфорт при дефекации, чувство неполного опорожнения, боли в животе, время пребывания в туалете и количество неудачных попыток опорожнения кишечника. Наблюдалась нормализация времени транзита по карболеновой пробе и увеличение частоты стула до 5 раз в неделю.

Лечение больных ФД препаратом Стим приводило к достоверному уменьшению интенсивности боли в животе, урчания, метеоризма, частоты стула, увеличению времени карболеновой пробы и нормализации его консистенции.

Нежелательные явления наблюдали у 8 (10,9%) пациентов (4 больных ФЗ и 4 пациентов ФД). На 3–5 день лечения отмечалось усиление метеоризма, урчания в животе. Временное уменьшение дозы препарата до 1–2 таблеток в день снимало эти явления и появившиеся симптомы разрешались в течение 1–3 дней. После этого дозу препарата постепенно увеличивали до исходной (эффективной), которую больные переносили нормально.

Выводы: Результаты настоящего исследования свидетельствуют о высокой клинической эффективности и хорошей переносимости лечения препаратами СтимЛакс и Стим больных ФЗ и ФД. В ряде случаев необходимо титрование дозы препарата (в сторону уменьшения), но это не сопровождается снижением эффективности терапии. Использование данных препаратов с метапребиотическими свойствами помогает модифицировать микробиоту пациентов с функциональными заболеваниями кишечника. При запоре происходит стимуляция численности и активности как молочнокислой флоры, так и микроорганизмов, продуцирующих масляную кислоту, кроме того, лактат кальция за счет метаболизма является дополнительным источником масляной кислоты. При диарее, наряду со стимуляцией численности и активности молочнокислой флоры, наблюдается улучшение утилизации бутирата клетками кишечника.

Ключевые слова: функциональная диарея, функциональный запор, Стим, СтимЛакс, синдром раздраженного кишечника

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-100-108>



Clinical and metabolic effects of metaprebiotic therapy for some functional bowel diseases

O. N. Minushkin¹, L. V. Maslovsky¹, M. D. Ardatskaya¹, M. I. Bulanova¹, N. I. Beilina², A. M. Kolodkin³, I. V. Zverkov¹, E. S. Gordienko^{1,4}

¹ FSBI DPO "Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, 19 Marshal Timoshenko str., p. 1A, Moscow, 121359, Russia

² Kazan State Medical Academy — branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education RMANPO of the Ministry of Health of Russia, 36 Butlerova str., Kazan, 420012, Russia

³ Scientific Society "Microbiota", 19 Marshal Timoshenko str., p. 1A, Moscow, 121359, Russia

⁴ City Clinical Hospital No. 51 of the Department of Healthcare of the City of Moscow, 7/33, st. Alyabyeva, Moscow, 121309, Russia

For citation: Minushkin O. N., Maslovsky L. V., Ardatskaya M. D., Bulanova M. I., Beilina N. I., Kolodkin A. M., Zverkov I. V., Gordienko E. S. Clinical and metabolic effects of metaprebiotic therapy for some functional bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;194(10): 100–108. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-100-108

Oleg N. Minushkin, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Gastroenterology, Head of the Department

Leonid V. Maslovsky, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Associate Professor of the Department; ORCID: 0000-0002-5111-8127

Maria D. Ardatskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Gastroenterology, Professor of the Department; ORCID: 0000-0001-8150-307X

Maria I. Bulanova, Department of Gastroenterology, resident of Department; ORCID: 0000-0002-6455-7778

Natalya I. Beilina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapy, Geriatrics and Family Medicine, Associate Professor of the Department

Alexey M. Kolodkin, Scientific Society "Microbiota", researcher; ORCID: 0000-0002-3898-2017

Igor V. Zverkov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Gastroenterology, Professor of the Department

Ekaterina S. Gordienko, Clinical Resident of the Department of Internal Medicine and Preventive Medicine

✉ **Corresponding author:**

Maria I. Bulanova
bulanovadoc@yandex.ru

Summary

Aim of investigation: to assess the effectiveness and tolerance of dietary supplements (BAA) STIM and STIM Lax

Materials and methods: The analysis of the treatment of 73 patients who were divided into 2 groups. Group 1—32 patients with functional constipation (8 men and 24 women; mean age — 45.7 ± 12.4 years), Group 2—41 patients with functional diarrhea (19 men and 22 women; mean age — 41.0 ± 15.8 years). The study of clinical symptoms was carried out according to the data of an individual diary, using specialized questionnaires with a scoring of symptoms before and after the course of treatment, before and after treatment, the result of the carbolene test, the content of short-chain fatty acids in the feces was assessed. Tolerability was assessed by recording side effects and adverse events.

Monotherapy was carried out with STIM LAX for patients with functional constipation at a dose of 1 tablet 3 times a day for 30 days. STIM for patients with functional diarrhea was prescribed in a dose of 2 tablets 3 times a day for 30 days.

Results of the study: The results of the study showed that FC therapy with StimLax effectively reduces the frequency and intensity of symptoms such as difficulty / pain, discomfort during defecation, feeling of incomplete emptying, abdominal pain, time spent in the toilet and the number of failed bowel movements. We observed the normalization of transit time according to the carbolene test and an increase in stool frequency up to 5 times a week.

Treatment of patients with FD with Stim led to a significant decrease in the intensity of abdominal pain, rumbling, flatulence, stool frequency, an increase in the time of the carbolene test and the normalization of its consistency.

Adverse events were observed in 8 (10.9%) patients (4 patients with FD and 4 patients with FC). On the 3–5th day of treatment, there was an increase in flatulence, rumbling in the abdomen. A temporary decrease in the dose of the drug to 1–2 tablets per day removed these phenomena and the symptoms that appeared were resolved within 1–3 days. After that, the dose of the drug was gradually increased to the initial (effective), which the patients tolerated normally.

Conclusions: The results of this study indicate high clinical efficacy and good tolerability of treatment with drugs StimLax and Stim in patients with FC and FD. In some cases, it is necessary to titrate the dose of the drug (downward), but this is not accompanied by a decrease in the effectiveness of therapy. The use of these drugs with metaprebiotic properties helps to modify the microbiota of patients with functional bowel diseases. With constipation, the number and activity of both lactic acid flora and microorganisms that produce butyric acid are stimulated; in addition, calcium lactate is an additional source of butyric acid due to metabolism. With diarrhea, along with the stimulation of the number and activity of the lactic acid flora, there is an improvement in the utilization of butyrate by intestinal cells.

Keywords: functional diarrhea, functional constipation, Stim, Stim Lax, irritable bowel syndrome

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Функциональные заболевания кишечника (ФЗК) представляют собой группу хронических кишечных расстройств, характеризующихся совокупностью симптомов: боли в животе, метеоризм, чувство распирания живота и/или отклонения в работе кишечника (запор, диарея или их сочетание). Общими признаками являются: хроническое течение (присутствие симптомов в течение 6 месяцев на момент обращения); текущая активность (симптомы присутствуют в течение последних 3 месяцев); частота симптоматики (в среднем, не реже 1 дня в неделю) и отсутствие органической патологии, выявленной в ходе соответствующих диагностических обследований [1].

Согласно современным представлениям кФЗК относятся:

- С 1. Синдром раздраженного кишечника
- С 2. Функциональный запор
- С 3. Функциональная диарея
- С 4. Функциональное вздутие
- С 5. Неспецифическое функциональное кишечное расстройство
- С 6. Опиоид-индуцированный запор

Наиболее частым ФЗК является – синдром раздраженного кишечника (СРК), его распространенность по данным метаанализа 80 исследований, охвативших 260960 пациентов, составила 11,2% [3]. Следующими по частоте являются функциональный запор (ФЗ) и функциональная диарея (ФД). Предлагается рассматривать эти расстройства как континуум, а не как изолированные заболевания [1]. Клинические проявления имеют много общего, по сути, радикальным отличием СРК от ФЗ и ФД является преобладание болей над остальными симптомами. У пациентов с ФЗ и ФД, абдоминальная боль также может быть, но не является доминирующим симптомом. Распространенность ФЗ и ФД недостаточно исследована. В большинстве работ оценивается заболеваемость и распространенность хронического запора и хронической диареи, критерии диагностики которых могут не совпадать с критериями ФЗ и ФД [1]. Тем не менее, существующие эпидемиологические данные позволяют предполагать наличие высокой распространенности как ФД (от 1,5 до 17%) [4–7], так и ФЗ (от 1,9% до 40,1%) [8,9]. Современные диагностические критерии ФЗ и ФД представлены в таблицах 1 и 2 [1].

Таблица 1.
Определение и диагностические критерии ФЗ

ФЗ – функциональное кишечное расстройство, при котором преобладают симптомы затрудненной, нечастой и неполной дефекации. Пациенты с ФЗ не должны иметь критериев СРК, хотя абдоминальная боль и/или вздутие могут присутствовать, но они не являются доминирующими. Начало симптомов фиксируется за 6 мес. до установления диагноза, и они должны присутствовать во время последних 3 мес.

Диагностические критерии:

1. Должны включать два или более из следующих признаков:
 - Натуживание во время более чем 25% дефекаций
 - Комковатый или твердый кал (1-й и 2-й типы по Бристольской шкале) при более чем 25% дефекаций
 - Чувство неполного опорожнения кишечника более чем 25% дефекаций;
 - Ощущение аноректальной обструкции /блока в прямой кишке более чем 25% дефекаций.
 - Ручное пособие для облегчения опорожнения (пальцевое удаление содержимого из прямой кишки, подержки пальцами тазового дна) при более чем 25% дефекаций.
 - менее 3 спонтанных дефекаций в неделю.
2. Рыхлый/неоформленный стул редко наблюдается без приема слабительных
3. Критерии синдрома раздраженного кишечника отсутствуют

Таблица 2.
Определение и диагностические критерии ФД.

ФД – характеризуется наличием повторяющегося жидкого или водянистого стула. Пациенты с ФД не должны иметь критериев СРК, хотя абдоминальная боль и/или вздутие могут присутствовать, но они не являются доминирующими. Начало симптомов должно наблюдаться за 6 мес. до установления диагноза, и они должны присутствовать во время последних 3 мес.

Диагностические критерии:

- Жидкий или водянистый стул более 25% всех дефекаций без преобладания абдоминальной боли или беспокойщего вздутия.
- Критерии наблюдаются в течение последних 3 мес. с началом симптомов не менее 6 мес. назад
- Пациенты, соответствующие критериям диагноза СРК с диареей, должны быть исключены

Появление и персистенция симптомов связаны с любой комбинацией следующих факторов: нарушение моторики, висцеральная гиперчувствительность, изменения слизистой оболочки, иммунной функции, микробиоты кишечника и нарушения в центральной нервной системе (ЦНС) [2].

Воздействие на тот или иной фактор может рассматриваться как патогенетическое лечение. Существующие рекомендации по лечению как ФЗ, так и ФД предписывают, в основном, симптоматическую терапию. Так, для лечения ФЗ, наряду с диетой, обогащенной пищевыми волокнами,

рекомендуется использование псилиума (до 30 г в день), осмотических слабительных (в первую очередь препараты полиэтиленгликоля), просекреторных агентов (любипростон, линаклотид), агонистов 5-НТ4 (прукалоприд). Побочные эффекты, развивающиеся при лечении – метеоризм, вздутие, абдоминальные спазмы, тошнота, диарея, нередко приводят к отказу от лечения [1]. Опыт показывает, что большинство больных с тяжелыми запорами регулярно используют стимулирующие слабительные средства: препараты сенны, дифенилметана (Бисакодил) и пикосульфат натрия (Гутталакс).

Их главным недостатком являются: быстрое привыкание и необходимость регулярного увеличения дозы и, как следствие их использования, развитие дегенерации и снижение чувствительности рецепторов [10]. Анализ данных 5 рандомизированных контролируемых испытаний, показал, что пробиотики (*Bifidobacteriumlactis*DN-173 010, *Lactobacilluscasei*Shirota, *Escherichiacoli*Nissle 1917) увеличивают частоту и улучшают консистенцию стула [11]. Немногочисленные исследования показали эффективность пребиотиков и синбиотиков в терапии ФЗ [12,13].

Для лечения ФД предлагаются: лоперамид, эффект которого был продемонстрирован при СРК с преобладанием диареи [14]; холестирамин(при ФД, предположительно связанной с мальабсорбцией желчных кислот) [15]. Таким образом, предлагаемая терапия ФД также носит симптоматический характер. Оценка возможности использования пробиотиков и пребиотиков, проводилась при острой диарее, антибиотико-ассоциированной диарее, но не при функциональной диарее [16].

Представленные данные свидетельствуют о том, что в настоящее время основной акцент в лечении ФЗ и ФД сделан на симптоматическую терапию. Воздействие на микробиоту кишечника является патогенетическим вариантом лечения. Существует несколько групп препаратов или биологически активных добавок, способных положительно влиять на микробиоту кишечника: пробиотики, пребиотики, синбиотики (комбинация пробиотиков с пребиотиками), метабиотики [12,13,16,17].

К метабиотикам относят структурные компоненты пробиотических микроорганизмов, и/или их метаболитов, и/или сигнальных молекул с известной химической структурой, которые могут оптимизировать главные специфические физиологические функции, метаболические и/или реакции поведения, связанные с деятельностью макроорганизма и его микрофлоры [17].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и переносимости биологически активных добавок (БАД) СТИМ и СТИМЛакс (производитель ООО «Алвис», Россия), имеющих в своем составе лактат кальция и фруктополисахариды (инулин и олигофруктозу) у больных с функциональными расстройствами кишечника (ФЗ и ФД). Состав препарата представляет собой комбинацию метабиотика и пребиотика (метапребиотик).

Стим рекомендован для нормализации состава собственной микробиоты кишки, развившейся в результате приема антибиотиков; при функциональных нарушениях ЖКТ, диарее, неустойчивом стуле, метеоризме; при резком изменении характера питания (в путешествиях). СтимЛакс используют при функциональных нарушениях ЖКТ, в первую очередь при запоре, неустойчивом стуле, метеоризме, при резком изменении характера питания (в путешествиях). Состав и особенности действия препаратов представлены в таблице 3.

Критериями включения в исследование были наличие у больных функционального запора или функциональной диареи согласно Римским критериям (2016) (Таблица 1 и 2).

Название	СТИМ	СТИМ Лакс
Таблетки, масса, мг	710,5 мг	1015 мг
Соотношение олигофруктозы и инулина	70% и 30%	60% и 40%
Олигофруктоза	280 мг	290 мг
Инулин	120 мг	190 мг
Лактат Кальция	240 мг	430 мг
Режим приёма	2 таб 3 раза в день	1 таб 3 раза в день
Суточная доза, мг, Олигофруктоза/ Инулин/Лактат кальция	1680/720/1440	870/570/1290
Специфика	Восстановление микробиоты при диарее	Восстановление микробиоты при запоре

Таблица 3. Состав и особенности действия препаратов СТИМ и СТИМ ЛАКС

Материалы и методы

В исследование были приняты 73 больных, которые были разделены на 2 группы. 1 группа – 32 больных ФЗ (8 мужчины и 24 женщины; средний возраст – 45,7±12,4 лет). Проводили изучение клинических симптомов по данным индивидуального дневника, а также с помощью специализированных опросников с балльной оценкой симптомов до и после курса лечения (таблицы 4,5) [18,19]. Проводилась монотерапия препаратом СТИМ ЛАКС в дозе 1 таблетка 3 раза в день в течение 30 дней.

2 группу составили 41 больной ФД (19 мужчин и 22 женщины; средний возраст – 41,0±15,8 лет). В этой группе также изучали динамику клинических симптомов по данным индивидуального дневника с балльной оценкой. Препарат СТИМ

назначали в дозе 2 таблетки 3 раза в день в течение 30 дней.

У пациентов обеих групп до и после курса лечения проводили карболеновую пробу (по которой оценивали моторику кишечника), клинически оценивали частоту и характер стула, выраженность метеоризма, урчания, переливания, наличия боли в животе. Симптомы оценивали в баллах: 0 баллов – симптома нет, 1 балл – симптом выражен слабо, 2 балла – выражен умеренно, 3 балла – выражен сильно. Оценку переносимости осуществляли посредством регистрации побочных эффектов и нежелательных явлений. Характер стула при запоре оценивали по шкале, представленной в таблице 4, а общую эффективность по

опроснику, представленному в таблице 5. У 30 пациентов (по 15 больных в каждой группе) до и после курса лечения методом газожидкостного хроматографического анализа были определены КЖК – уксусная (С2), пропионовая (С3), изомасля-

ная (изо-С4), масляная (С4), изовалериановая (изо-С5), валериановая (С5), изокапроновая (изо-С6) и капроновая кислоты (С6) в кале исследовали содержание короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в кале.

Таблица 4.
Счетная шкала по оценке выраженности запора. (Agachanetal. 1996)

Частота дефекаций	Время пребывания в туалете за попытку
0–1–2 раза в 1–2 дня	0 – менее 5 мин
1–2 раза в неделю	1–5–10 мин
2–1 раз в неделю	2–10–20 мин
3 – меньше, чем 1 раз в неделю	3–20–30 мин
4 – меньше, чем 1 раз в месяц	4 – более 30 мин
Затруднение: боль при дефекации/ потугах	Помощь при дефекации: тип помощи
0 – никогда	0 – без помощи
1 – редко	1 – стимулирующие слабительные
2 – иногда	2 – ручное пособие или клизма
3 – обычно	
4 – всегда	
Чувство неполного опорожнения	Неудачные попытки опорожнения за 24 часа
0 – никогда	0 – нет
1 – редко	1–1–3
2 – иногда	2–3–6
3 – обычно	3–6–9
4 – всегда	4 – более 9
Боли в животе	Продолжительность запоров (годы)
0 – никогда	1–0
1 – редко	2–1–5
2 – иногда	3–5–10
3 – обычно	4–10–20
4 – всегда	5 – более 20

Таблица 5.
Опросник PAC-SYM (Patient Assessment of Constipation-Symptom) для оценки симптомов запора.

Симптомы	Выраженность симптома, баллы
1. Дискомфорт в животе	0 баллов – симптом отсутствует;
2. Боль в животе	1 балл – слабое проявление симптома;
3. Вздутие живота	2 балла – умеренное проявление симптома;
4. Спазмы желудка	3 балла – сильное проявление симптома;
5. Болезненное опорожнение кишечника	4 балла – очень сильное проявление симптома.
6. Жжение в прямой кишке во время и/или после дефекации	
7. Ректальное кровотечение и/или разрывы во время или после дефекации	
8. Ощущение неполного опорожнения кишечника	
9. Слишком трудная дефекация	
10. Слишком скудная дефекация	
11. Сильное натуживание во время дефекации	
12. Ощущение, как будто вы должны были сходить в туалет, но не смогли	

Статистическая обработка данных

Зарегистрированные в рамках этого исследования данные и измеренные параметры представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (CO) (для количественных переменных) и по частотным показателям в виде процентов (качественные переменные). Результаты исследования были проанализированы с помощью компьютерной программы Statistica 10 (Statsoft, США) с применением параметрических и непараметрических методов статистического анализа (критерий Стьюдента, критерий Вилкоксона, χ^2) в зависимости от вида переменной. За статистически значимые принимали отличия на уровне $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов

определения КЖК проводилась с использованием стандартного статистического пакета Microsoft Excel для вероятности 95%. Для протяженных переменных рассчитывали средние величины, их стандартные отклонения и ошибки ($M \pm m$ для $p < 0,05$). Для сравнения средних показателей относительных единиц между изучаемыми группами и подтверждения их достоверности использовали линейный регрессионный анализ с вычислением доверительных интервалов угла наклона (a) и свободного члена (b) в уравнениях регрессии. Для получения количественной оценки характера и достоверности полученных данных рассчитывали множественный коэффициент детерминации R2.

Результаты

Результаты изучения динамики симптомов по данным счетной шкалы и опросника PAC-SYM у пациентов ФЗ представлены в таблицах 6 и 7.

Представленные данные свидетельствуют о достоверном снижении частоты всех симптомов, ассоциированных с запором, а также суммарного показателя – среднего балла.

Из представленных данных видно, что проводимая терапия сопровождалась не только восстановлением стула, но и достоверным уменьшением интенсивности всех симптомов, связанных с запором. Наблюдалось достоверное уменьшение времени карболеновой пробы с $55,1 \pm 27,3$ часов до $31,9 \pm 13,8$ часов (Т критерий = 5,8; $p=0,00002$). Частота стула, составлявшая до лечения $2,4 \pm 1,3$ раза в неделю, достоверно увеличилась до $4,7 \pm 1,5$ раз (Т критерий = 10,0; $p=0,0000$).

Результаты изучения абсолютной концентрации КЖК (фракции С2-С6), профилей С2-С4, значений анаэробных индексов, в кале пациентов ФЗ представлены в таблице 8. При анализе параметров КЖК исходно у пациентов ФЗ отмечено достоверное снижение абсолютного содержания КЖК, фракции С2-С6 за счет снижения абсолютного содержания уксусной, пропионовой и масляной кислот. После

лечения отмечается увеличение абсолютного содержания КЖК за счет повышения концентрации уксусной и масляной кислот. Исходно в профиле ($pCn = Cn / C2 + C3 + C4$) кислот с длиной цепи до 4 атомов углерода у пациентов с ФЗ отмечается снижение относительного содержания уксусной и масляной кислот и повышение относительного содержания пропионовой кислоты. После лечения в профиле С2-С4 выявлено значимое повышение относительного количества масляной кислоты.

Дополнительно для количественной оценки изменения окислительно-восстановительного баланса в полости кишечника был рассчитан анаэробный индекс (АИ)*. Исходно значения АИ отклонены в область отрицательных значений. После лечения отмечается динамическое смещение показателей АИ в область более резкоотрицательных значений, способствующих активизации анаэробных микроорганизмов. У пациентов ФЗ отмечено снижение абсолютного содержания изокислот при повышении их относительного содержания по сравнению с группой нормы (ФЗ $0,176 \pm 0,067$ мг/г ($0,072 \pm 0,023$ ед) соответственно; при норме $0,631 \pm 0,011$ мг/г ($0,059 \pm 0,003$ ед) соответственно). После лечения отмечается снижение как

Симптомы	До лечения (баллы)	После лечения (баллы)	Критерий Вилкоксона (Z, p)
Частота дефекаций	1,0±0,5	0,13±0,3*	4,4;0,000008
Затруднение/боль при дефекации/потугах	2,2±1,1	0,8±0,6*	4,6;0,000004
Чувство неполного опорожнения	2,0±1,1	0,7±0,7*	4,2;0,000018
Боли в животе	1,9±0,9	0,5±0,6*	4,7;0,000003
Время пребывания в туалете за попытку	1,7±0,7	0,8±0,6*	4,3;0,000016
Помощь при дефекации	0,6±0,7	0,03±0,2*	3,6;0,0003
Неудачные попытки опорожнения за 24 часа	0,9±0,4	0,16±0,4*	4,2;0,00003
Продолжительность запоров (годы)	2,1±0,7	-	-
Средний балл	12,4±3,0	5,2±1,5*	4,9;0,0000001

Таблица 6.

Результаты изучения симптомов по данным счетной шкалы по оценке запора до и после лечения препаратом СтимЛакс.

Симптом	До лечения (баллы)	После лечения (баллы)	Критерий Вилкоксона, вероятность (Z, p)
Дискомфорт в животе	1,0±1,1	0,2±0,4*	3,7; 0,0001
Боль в животе	1,6±1,1	0,2±0,4*	4,5; 0,00008
Вздутие живота	1,5±1,1	0,3±0,5*	4,2; 0,00003
Спазмы желудка	0,03±0,2	0	-
Болезненное опорожнение кишечника	0,8±1	0,06±0,2*	3,4; 0,0006
Жжение в прямой кишке во время и/или после дефекации	-	-	-
Ощущение неполного опорожнения кишечника	1,3±1,1	0,2±0,6*	4,0; 0,00006
Слишком трудная дефекация	1,3±0,9	0,3±0,5*	4,3; 0,00002
Слишком скудная дефекация	0,6±0,9	0,16±0,5*	2,8; 0,005
Сильное натуживание во время дефекации	1,5±1,1	0,3±0,5*	4,2; 0,00002
Ощущение, как будто вы должны были сходить в туалет, но не смогли	0,8±1	0,16±0,5*	3,4; 0,00006
Средний балл	10,2±4,7	1,8±2,6*	4,9;0,000001

Таблица 7.

Результаты изучения симптомов по данным опросника PAC-SYM до и после лечения препаратом СтимЛакс.

* АИ – отношение суммы концентраций (С) восстановленных кислот к менее восстановленным: (С_пропионовая+С_масляная)/С_уксусная (Гунзалус И., Стайнер Р., 1963).

абсолютного, так и относительного содержания изокислот до $0,144 \pm 0,046$ мг/г ($0,064 \pm 0,019$ ед) соответственно.

Результаты изучения клинических симптомов у пациентов ФД представлены в таблице 9. Оценка

симптомов проводилась в баллах [0 баллов – симптома нет, 1 балл – симптом выражен слабо, 2 балла – выражен умеренно, 3 балла – выражен сильно] и представлена в виде среднего (М) \pm стандартное отклонение (СО).

Таблица 9.

Результаты изучения клинических симптомов у больных ФД до и после лечения препаратом Стим.

Симптом	До лечения (баллы)	После лечения (баллы)	Критерий Вилкоксона, вероятность (Z, p)
Боли в животе	$0,48 \pm 0,8$	$0,07 \pm 0,3^*$	3,2; 0,0015
Урчание в животе	$1,0 \pm 1,1$	$0,09 \pm 0,3^*$	4,1; 0,00004
Метеоризм, вздутие живота	$0,4 \pm 0,8$	$0,09 \pm 0,5^*$	2,0; 0,004
Переливание	$2,1 \pm 1,2$	$0,4 \pm 0,7^*$	4,9; 0,00001
Частота стула (в день)	$3,6 \pm 1,3$	$1,7 \pm 0,7^*$	9,3; 0,00000
Тип стула (по Бристольской шкале) (n,%) (χ^2 , p)			
Тип 3 и 4 Оформленный	0	18 (43,9%)	$\chi^2=23,1$; $p<0,001$
Тип 5 Полуоформленный	8 (19,5%)	22 (53,7%)	$\chi^2=8,8$; $p=0,003$
Тип 6 Кашицеобразный	10 (24,4%)	1 (2,4%)	$\chi^2=8,5$; $p=0,004$
Тип 7 Жидкий	23 (56,1%)	0	$\chi^2=31,9$; $p<0,001$

Представленные данные указывают на достоверное уменьшение интенсивности болей в животе, урчания, метеоризма, частоты стула в день, а также частоты кашицеобразного и жидкого (6 и 7 тип по Бристольской шкале) стула. При этом отметили достоверное увеличение частоты оформленного и полуоформленного стула. Время карболеновой пробы достоверно увеличилось с $10,4 \pm 4,5$ до $18,6 \pm 4,1$ часов (Т критерий = 6,8; $p=0,00002$).

При анализе параметров КЖК у пациентов ФД (таблица 10) также отмечено достоверное снижение абсолютного содержания КЖК фракции С2-С6 исходно за счет снижения абсолютного содержания уксусной, пропионовой и масляной кислот. После лечения отмечается увеличение абсолютного содержания КЖК за счет повышения концентрации в основном уксусной кислоты. Исходно в профиле ($rCn = Cn / C2 + C3 + C4$) кислот с длиной цепи до 4 атомов углерода у пациентов с ФД отмечается снижение относительного содержания уксусной кислоты и повышение относительного содержания пропионовой и масляной кислот. После лечения в профиле С2-С4 выявлено значимое повышение

относительного количества уксусной кислоты при снижении относительного содержания масляной кислоты. Исходно значения АИ отклонены в область резко отрицательных значений. После лечения отмечается смещение показателей АИ в область нормальных значений. Отмечено снижение абсолютного и относительного содержания изокислот по сравнению с группой нормы (ФД $0,117 \pm 0,059$ мг/г ($0,033 \pm 0,019$ ед) соответственно; при норме $0,631 \pm 0,011$ мг/г ($0,059 \pm 0,003$ ед) соответственно). После лечения отмечается повышение значений указанных параметров (как абсолютного, так и относительного содержания) изокислот до $0,155 \pm 0,052$ мг/г ($0,041 \pm 0,024$ ед) соответственно.

Нежелательные явления наблюдали у 8 (10,9%) пациентов (4 больных ФЗ и 4 пациентов ФД). На 3–5 день лечения отмечалось усиление метеоризма, урчания в животе. Временное уменьшение дозы препарата до 1–2 таблеток в день снимало эти явления и появившиеся симптомы разрешались в течение 1–3 дней. После этого дозу препарата постепенно увеличивали до исходной (эффективной), которую больные переносили нормально.

Обсуждение

Настоящее исследование посвящено изучению эффективности лечения препаратами СтимЛакс и Стим больных ФЗ и ФД. Результаты исследования показали, что терапия ФЗ препаратом СтимЛакс эффективно уменьшает частоту и интенсивность таких симптомов как затруднение/боль, дискомфорт при дефекации, чувство неполного опорожнения, боли в животе, время пребывания в туалете и количество неудачных попыток опорожнения кишечника. Наблюдали достоверное уменьшение времени транзита по карболеновой пробе и увеличение частоты стула до 4,7 раз в неделю.

Оценка влияния препаратов на кишечную микрофлору проводилась посредством изучения КЖК. Исходно абсолютное содержание КЖК у пациентов ФЗ было снижено, что свидетельствовало

не только о снижении численности, но и функциональной активности представителей индигенной микрофлоры. После лечения отметили повышение суммарного количества кислот в основном за счет прироста абсолютной концентрации уксусной и масляной кислот, что может отражать увеличение количества и активности молочнокислой флоры (бифидо-, лактобактерий – продуцирующих уксусную кислоту) и увеличение бутиратпродуцирующих анаэробов [20,21]. Изменение в профиле (относительной концентрации) С2-С4 кислот, заключающееся в значимом увеличении уровня масляной кислоты, соотносится с фактом, указанным ранее (повышается численность и активность бутират-продуцентов, за счет изменения внутрипросветного окислительно-восстановительного

потенциала среды). Динамика содержания изокислот свидетельствует о снижении активности представителей микрофлоры (факультативной и УП), обладающей протеолитической активностью, отчасти за счет восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника.

Лечение больных ФД препаратом Стим привело к достоверному уменьшению интенсивности боли в животе, урчания, метеоризма, частоты стула, увеличению времени карболеновой пробы и нормализации его консистенции.

Исходно абсолютное содержание КЖК у пациентов ФД также было снижено. После лечения отмечали повышение суммарного количества кислот в основном за счет прироста абсолютной концентрации уксусной кислоты, что может также отражать увеличение количества и активности молочнокислой флоры [бифидо-, лактобактерий, которые в основном продуцируют молочную, а также уксусную кислоты]. Выявленное в профиле (относительной концентрации) значимое увеличение

уксусной кислоты, как уже было отмечено выше, отражает увеличение количества и активности молочнокислой флоры. Доля масляной кислоты (в отличие от пациентов ФЗ) снижается, но в данном случае можно думать не о снижении бутират-продуцирующей флоры, сколько о повышении утилизации масляной кислоты колоноцитами за счет восстановления кишечного транзита. Динамика содержания изокислот может быть объяснена следующим образом: снижение их уровня до лечения происходит за счет повышенной экскреции слизи с каловыми массами, что лишает микроорганизмы источника пептидов слизи; повышение показателей после лечения – свидетельствует о восстановлении процессов протеолиза и муцинообразования.

Нежелательные явления в виде усиления метеоризма наблюдали у 8 (10,9%) больных, однако ни в одном случае это не явилось основанием для прекращения лечения. Уменьшение дозы препарата приводило к разрешению нежелательных явлений в течение 1–3 дней, не влияя на конечный результат.

Заключение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о высокой клинической эффективности и хорошей переносимости лечения препаратами СтимЛакс и Стим больных ФЗ и ФД. В ряде случаев необходимо титрование дозы препарата.

Использование данных препаратов с метапробиотическими свойствами помогает восстановить микробиоту пациентов с функциональными заболеваниями кишечника (ФЗ и ФД). Можно предположить следующий механизм действия

данных продуктов: при запоре происходит стимуляция численности и активности как молочнокислой флоры, так и микроорганизмов, продуцирующих масляную кислоту, кроме того, лактат кальция, за счет метаболизма является дополнительным источником масляной кислоты. При диарее, наряду со стимуляцией численности и активности молочнокислой флоры, наблюдается улучшение утилизации бутирата клетками кишечника.

Приложения:

Группа пациентов	Единицы измерения	Сумма (C2-C4)	Уксусная к-та (C2)	Пропионовая к-та (C3)	Маслянная к-та (C4)	Анаэробный индекс
Норма	Абс. (мг/г)	10,51±2,50	5,88±1,22	1,79±0,95	1,75±0,85	-0,576 (±0,012)
	Отн. (ед.)	1	0,634+0,022	0,189+0,009	0,176+0,009	
ФЗ до лечения	Абс. (мг/г)	3,52 ± 1,19*	1,89 ± 0,34*	0,74 ± 0,25*	0,62 ± 0,13*	-0,663 ± 0,24*
	Отн. (ед.)	1	0,607 ± 0,025*	0,237 ± 0,019*	0,156 ± 0,012*	
ФЗ после лечения	Абс. (мг/г)	5,91 ± 1,65* **	3,68 ± 1,01**	0,74 ± 0,29 *	1,16 ± 0,61**	-0,667 ± 0,26*
	Отн. (ед.)	1	0,600 ± 0,022*	0,213 ± 0,015*	0,187 ± 0,020**	

Группа пациентов	Единицы измерения	Сумма (C2-C4)	Уксусная к-та (C2)	Пропионовая к-та (C3)	Маслянная к-та (C4)	Анаэробный индекс
Норма	Абс. (мг/г)	10,51±2,50	5,88±1,22	1,79±0,95	1,75±0,85	-0,576 (±0,012)
	Отн. (ед.)	1	0,634+0,022	0,189+0,009	0,176+0,009	
ФД до лечения	Абс. (мг/г)	3,95 ± 1,11*	2,09 ± 0,37*	0,84 ± 0,41*	0,93 ± 0,37*	-0,872 ± 0,38
	Отн. (ед.)	1	0,534 ± 0,023*	0,222 ± 0,017*	0,244 ± 0,018*	
ФД после лечения	Абс. (мг/г)	5,85 ± 1,62* **	3,35 ± 0,68* **	1,27 ± 0,44 *	1,17 ± 0,49*	-0,727 ± 0,32
	Отн. (ед.)	1	0,579 ± 0,041* **	0,219 ± 0,019*	0,202 ± 0,020* **	

Таблица 8

Абсолютная концентрация КЖК (C2-C6), профиль C2-C4 кислот, значение анаэробных индексов, в кале у пациентов ФЗ на фоне лечения СтимЛакс

Примечание:

M±m- p<0,05, * p<0,05 по сравнению показателей исследуемой группы с нормой, **p<0,05 по сравнению показателей до и после лечения (по данным линейного регрессионного анализа).

Таблица 10

Абсолютная концентрация КЖК (C2-C6), профиль C2-C4 кислот, значение анаэробных индексов, в кале у пациентов ФД на фоне лечения Стим

Примечание:

M±m- p<0,05, * p<0,05 по сравнению показателей исследуемой группы с нормой, **p<0,05 по сравнению показателей до и после лечения (по данным линейного регрессионного анализа).

Литература | References

- Lacy B.E., Mearin F, Lin Chang, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150:1393–1407.
- Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016; 150:1262–1279.
- Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:712–721
- Porter C. K., Gormley R., Tribble D. R., et al. The Incidence and gastrointestinal infectious risk of functional gastrointestinal disorders in a healthy US adult population. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:130–138.
- Zhao Y. F., Guo X. J., Zhang Z. S., et al. Epidemiology of functional diarrhea and comparison with diarrhea predominant irritable bowel syndrome: a population based survey in China. *PLoS One*. 2012;7: e43749.
- Sorouri M., Pourhoseingholi M. A., Vahedi M., et al. Functional bowel disorders in Iranian population using Rome III criteria. *Saud J Gastroenterol*. 2010;16:154–160.
- Chang F-Y., Chen P-H., Wu T-C., et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in Taiwan: questionnaire-based survey for adults based on the Rome III criteria. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2012;21:594–600.
- Choung R.S., Locke G.R., Schleck C. D., et al. Cumulative incidence of chronic constipation: a population-based study 1988_2003. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:1521–1588.
- Suares N. C., Ford A. C. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterology*. 2011;106:1582–1591.
- Parfenov A. I. Modern therapy for chronic constipations. *Council Medical*. 2013. No. 1–2, pp. 98–100. (in Russ.)
Парфенов А. И. Современная терапия хронических запоров. Мед.совет № 1–2, 2013, с 98–100
- Chmielewska A., Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol*. 2010;16:69–75.
- Waitzberg D. L., Logullo L. C., Bittencourt A. F., Torrinhas R. S., Shiroma G. M., Paulino N. P., et al. Effect of synbiotic in constipated adult women – a randomized, double-blind, placebo-controlled study of clinical response. *Clin NutrEdinbScotl*. 2013 Feb;32(1):27–33.
- Nyman M. Fermentation and bulking capacity of indigestible carbohydrates: the case of inulin and oligofructose. *Br J Nutr*. 2002 May;87 Suppl 2: S163–168.
- Efskind P. S., Bernklev T., Vatn M. H. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:463–468.
- Fernández-Bañares F., Rosinach M., Piqueras M., et al. Randomised clinical trial: colestyramine vs. hydroxypropylcellulose in patients with functional chronic watery diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:1132–1140.
- Guarner F., Sanders M. E., Eliakim R. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines “Probiotics and prebiotics”, 2017.
- Shenderov B. A. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microbial Ecology in Health & Disease*. 2013, 24: 20399.
- Agachan F., Chen T., Pfeifer J., Reissman P., Wexner S. D. A constipation scoring system to simplify evaluation and management of constipated patients. *Dis Colon Rectum*. 1996;39:681–685.
- Frank L., Kleinman L., Farup C. E., Taylor L., Miner P. Jr. Psychometric validation of a constipation symptom assessment questionnaire. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:870–877
- Ardatskaya M. D. The clinical significance of short-chain fatty acids in the pathology of the gastrointestinal tract. Abstract of the doct. diss. Moscow. 2003, 48 p. (in Russ.)
Ардатская М. Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта. Автореферат докт. дисс. Москва 2003. 48 с.
- Gottschalk G. Metabolism of bacteria. Translated from English, Moscow, Mir, 1982. (in Russ.)
Готтшалк Г. Метаболизм бактерий. Перевод с английского, Москва, «Мир», 1982.