



УДК 616.34–008.87–085.33+615.31:615.33

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ ВАРИАНТАМИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА

Крапивная О. В.¹, Алексеенко С. А.²

¹ НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД» (Хабаровск, Россия)

² ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России (Хабаровск, Россия)

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF COMBINATION THERAPY IN PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME ASSOCIATED WITH SMALL INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH

Krapivnaia O. V.¹, Alexeenko S. A.²

¹ Non-government healthcare institution "Khabarovsk-1 Road clinical hospital, Open Society "Russian Railways" (Khabarovsk, Russia)

² State educational government-financed institution of higher professional education "Far East state medical university", Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Khabarovsk, Russia)

Для цитирования: Крапивная О. В., Алексеенко С. А. Эффективность комбинированной терапии у пациентов с разными вариантами синдрома раздраженного кишечника в сочетании с синдромом избыточного бактериального роста. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;153(5): 19–23.

For citation: Krapivnaia O. V., Alexeenko S. A. Evaluation of the effectiveness of combination therapy in patients with different types of irritable bowel syndrome associated with small intestinal bacterial overgrowth. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;153(5): 19–23.

Крапивная Оксана Владимировна — д. м. н., заведующая гастроэнтерологическим отделением НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД»

Алексеенко Сергей Алексеевич — профессор, д. м. н., заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России

Krapivnaia O. V. — Non-government healthcare institution «Khabarovsk-1 Road clinical hospital, Open Society "Russian Railways", Head of the Gastroenterological Department, MD

Alexeenko S. A. — State educational government-financed institution of higher professional education «Far East state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Head of the Chair of Hospital Course of Internal Diseases, Professor, MD, PhD

Крапивная Оксана Владимировна
Krapivnaia Oksana V.
ovkrapivnaya@gmail.com.

Резюме

Цель. Оценить влияние терапии, включающей мебеверин, рифаксимин, пробиотики, на клинические симптомы, эрадикацию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), уровень фекального кальпротектина (ФК), качество жизни больных синдромом раздраженного кишечника с диареей (СРК-Д) и без диареи (СРК без Д).

Материал и методы. В зависимости от длительности терапии больные СРК-Д (n=74) и СРК без Д (n=127) разделены на 2 подгруппы, сопоставимые по полу, возрасту, уровню ФК, тяжести СРК. Больные I подгруппы в течение 1 месяца (мес.) получали мебеверин 0,4 г/сут. и последовательную терапию, включающую рифаксимин 800 мг/сут. 6 дней, S. boulardii 500 мг/сут. 10 дней, пробиотик «Бифиформ» 2 капс/сут. 15 дней. Пациенты II подгруппы получили 3 курса вышеописанной терапии, проводимой без перерыва. До и после лечения изучили степень тяжести СРК (IBS-SS), СИБР, ФК, качество жизни (SF-36).

Результаты. При СРК-Д доля пациентов с клиническим улучшением и эрадикацией СИБР через 1 и 3 мес. терапии составила более 80% ($p>0,05$). При СРК без Д уменьшение симптомов и эрадикация СИБР достоверно чаще отмечены через 3 мес. лечения ($p<0,012$). По окончании 3 мес. терапии выявлено достоверное уменьшение доли лиц с повышенным уровнем ФК ($p<0,0001$).

Заключение. У больных СРК без Д в сочетании с СИБР 3-х мес. терапия достоверно превосходит 1-мес. в отношении уменьшения степени тяжести СРК, повышения частоты эрадикации СИБР и доли лиц с нормальным уровнем ФК. У больных СРК-Д в сочетании с СИБР при нормальном ФК различий в клинической эффективности между 1-мес. и 3-х мес. курсами лечения не отмечается ($p>0,05$). У больных СРК-Д в сочетании с СИБР при ФК >100 мкг/г эффективность 3-х мес. терапии в отношении нормализации уровня ФК достоверно выше 1-мес. ($p<0,0001$).

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника с диареей, синдром раздраженного кишечника без диареи, синдром избыточного бактериального роста, мебеверин, рифаксимин, пробиотики

Summary

Aim. To assess the effect of therapy with mebeverine, rifaximin and probiotics on clinical symptoms, small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) eradication, fecal calprotectin (FC) level and the quality of life in irritable bowel syndrome patients with (IBS-D) or without diarrhea (IBS without D).

Material and methods. Patients with IBS-D ($n=74$) or IBS without D ($n=127$) were randomly divided into 2 subgroups homogeneous for sex, age, FC level and IBS severity. Patients of subgroup I received mebeverine 0,4 g/day for 1 month in combination with sequential therapy, including rifaximin 0,8 g/day 6 days followed by *S. boulardii* 0,5 g/day 10 days, and followed by probiotic "Bifiform" 2 capsules/day for 15 days. Patients of subgroup II received mebeverine 0,4 g/day for 3 months in combination with 3 courses of sequential therapy, without interruption, including rifaximin and probiotics in the same doses. IBS severity (IBS-SS), quality of life (SF-36), FC level and frequency SIBO eradication were estimated prior to onset of treatment and after its termination.

Results. Differences between the 2 subgroups of IBS-D patients in clinical improvement and SIBO eradication after 1 or 3 months of therapy weren't significant ($p>0,05$). Reduction of clinical symptoms and SIBO eradication were significantly more frequent in IBS patients without D after 3 months than 1 month ($p<0,012$). A significant decrease in the patient's proportion with elevated FC levels occurred after 3 months ($p<0,0001$).

Conclusions. The three-month therapy is significantly better than the monthly therapy in IBS patients without D in reducing the IBS severity, increasing the SIBO eradication frequency and the patient's proportion with normal FC. Differences in clinical efficacy after 1 or 3 months of therapy in IBS-D patients with normal FC levels aren't detected ($p>0,05$). Normalization of FC level in IBS-D patients with elevated FC levels (>100 $\mu\text{g/g}$) is significantly more likely to be detected after 3 months of therapy than in one ($p<0,0001$).

Keywords: irritable bowel syndrome with or without diarrhea, small intestinal bacterial overgrowth, mebeverin, rifaximin, probiotics

Введение

СРК является хроническим часто рецидивирующим заболеванием, поэтому добиться стойкого клинического эффекта в виде нормализации стула, купирования абдоминальной боли и метеоризма возможно при назначении комбинированной терапии, влияющей на разные звенья патогенеза [1]. В схему комбинированной терапии СРК целесообразно включение спазмолитика мебеверина, способного устранить абдоминальную боль [2, 3]. Для уменьшения метеоризма и нормализации стула больным СРК-Д в сочетании с СИБР показано назначение рифаксимины [4]. Однако при монотерапии

рифаксимином клиническое улучшение отмечается только у 40,7% больных СРК-Д [4]. По мнению ряда авторов, назначение рифаксимины совместно с пробиотиками позволяет повысить эффективность терапии СРК-Д в сочетании с СИБР [5, 6]. Тактика ведения больных СРК без диареи в сочетании с СИБР не определена.

Цель исследования заключалась в изучении влияния комбинированной терапии, включающей мебеверин, рифаксимин и пробиотики, на клинические симптомы, эрадикацию СИБР, уровень ФК и качество жизни больных СРК-Д и СРК без Д.

Материал и методы

Методом сплошной выборки в исследование включено 201 больных СРК в сочетании с СИБР (131 женщина, средний возраст $35,7\pm 0,7$ лет). Диагноз СРК

был установлен согласно III Римским критериям [7]. Больные СРК в сочетании с СИБР были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу и возрасту:

СРК-Д (n=74) и СРК без Д (n=127). В зависимости от продолжительности лечения пациенты каждой группы были распределены на две рандомизированные по полу, возрасту, уровню ФК и степени тяжести СРК подгруппы (таблица 1). Больные I подгруппы на протяжении 1 мес. принимали мебеверин 0,4 г/сут. и последовательную терапию, включающую рифаксимин 800 мг/сут. 6 дней, затем *Saccharomyces boulardii* 500 мг/сут. 10 дней, затем пробиотик «Биофлор» 2 капс/сут. 15 дней. Пациенты II подгруппы получили 3 курса вышеописанной терапии, проводимой без перерыва в течение 3-х месяцев.

До и после окончания лечения у всех больных изучили степень тяжести СРК с помощью опросника IBS-SS [8], качество жизни («SF-36, Healt Status

Survey»), частоту СИБР (водородный дыхательный тест с лактулозой, «Gastro+Gastrolyzer, Bedford Scientific Ltd, Kent, UK») и уровень ФК (ИФА).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета программ Microsoft Office 2010 (Excel) и Biostat-2000. Количественные переменные показателей представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего значения ($X \pm m_x$). Категориальные переменные показаны в процентах. Достоверность различий количественных переменных определена по критерию t Стьюдента. В случае повторных измерений использован парный критерий Стьюдента. Для непараметрических признаков применен критерий χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,012$.

Результаты

При СРК-Д клиническое улучшение в виде статистически значимого уменьшения степени тяжести заболевания через 1 мес. лечения наблюдалось у 96,0% (n=24) больных, через 3 мес. – у 95,9% (n=47). Нами не выявлено различий в клинической эффективности фармакотерапии между подгруппами пациентов с СРК-Д ($p=0,544$) (рисунок 1). При СРК без диареи положительная клиническая динамика чаще отмечалась через 3 мес. терапии – в 86,7% случаев (n=65), чем через 1 мес. – в 34,6% случаев (n=18), различия между подгруппами статистически значимы ($p < 0,0001$). Положительная клиническая динамика сопровождалась повышением качества жизни пациентов двух групп ($p < 0,0001$).

Таким образом, для достижения сопоставимого клинического эффекта больным СРК без диареи требовалась 3-хмес. терапия мебеверином в сочетании с тремя курсами лечения рифаксимином и пробиотиками, а больным СРК-Д было

достаточно провести месячный курс терапии мебеверином, рифаксимином и пробиотиками.

Частота эрадикации СИБР при СРК-Д через 1 и 3 мес. терапии оказалась сопоставимой (75,0% и 87,2%, $p=0,315$). При СРК без диареи эрадикация СИБР через 3 мес. терапии отмечалась достоверно чаще, чем через 1 мес. (в 78,5% и 38,9% случаев, соответственно, $p=0,003$).

Через 3 мес. лечения удельный вес больных СРК с повышенным уровнем ФК достоверно снизился (с 58,9% до 17,8%, $p < 0,0001$), а доля лиц с нормальным уровнем ФК статистически значимо увеличилась (с 21,4% до 64,4%, $p < 0,0001$) (таблица 2). При этом положительная динамика не зависела от варианта СРК ($p > 0,05$). Через 1 мес. терапии улучшение чаще отмечалось у больных СРК-Д с исходно нормальным или пограничным уровнем ФК, однако различия не достигали уровня статистической значимости.

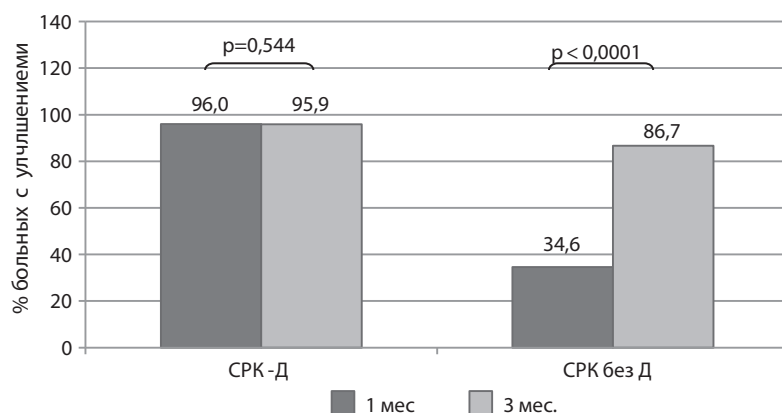


Рисунок 1. Клиническая эффективность медикаментозной терапии у больных СРК-Д и СРК без Д в зависимости от ее длительности

Группа	СРК-Д, n=74		СРК без Д, n=127		p
Длительность лечения	1 мес.	3 мес.	1 мес.	3 мес.	
Число больных, n	25	49	52	75	
Средний возраст, годы, $X \pm m_x$	37,2 $\pm$ 2,0	34,1 $\pm$ 1,1	37,7 $\pm$ 1,3	34,5 $\pm$ 0,7	>0,012
Женщины, n (%)	15 (60,0)	31 (63,3)	34 (65,4)	51 (69,9)	>0,012
Степень тяжести СРК по опроснику IBS-SS, $X \pm m_x$	261,9 $\pm$ 5,3	270,1 $\pm$ 3,3	272,1 $\pm$ 4,7	276,1 $\pm$ 2,3	>0,012
Удельный вес больных с нормальным уровнем ФК, %	20,0	22,4	21,2	22,7	>0,012

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов двух групп

Таблица 2.
Удельный вес больных СРК с разным уровнем ФК через 1 и 3 месяца терапии

Уровень ФК	Удельный вес больных СРК, %					
	Исходно	Через 1 мес.	p	Исходно	Через 3 мес.	p
ФК=0–50 мкг/г	40,4	61,9	0,080	21,4	64,4	<0,0001
ФК=51–100 мкг/г	42,9	26,2	0,168	19,7	17,8	0,864
ФК=101–249 мкг/г	16,7	11,9	0,756	58,9	17,8	<0,0001

Обсуждение

По данным нескольких мета-анализов СИБР достоверно чаще отмечается у больных СРК, чем у здоровых лиц [9]. В Римских критериях IV нарушение состава микрофлоры пищеварительного тракта рассматривают в качестве триггера клинических симптомов СРК [10]. Полагают, что использование методов терапии, влияющих на микрофлору кишечника, может повысить эффективность лечения СРК и способствовать длительной ремиссии заболевания [11]. Мы сравнили эффективность комбинированной терапии, включающей рифаксимин, мебеверин и пробиотики, у больных с разными вариантами СРК в сочетании с СИБР. По нашим данным частота эрадикации СИБР после трех курсов терапии рифаксимином в сочетании с мебеверином и пробиотиками составила 87,2% при СРК-Д и 78,5% при СРК без диареи. Эрадикация СИБР сопровождалась положительной клинической динамикой и улучшением качества жизни у пациентов обеих групп. По данным исследования А. Lembo и соавторов (2016) повторные курсы лечения рифаксимином являются более эффективными в отношении облегчения симптомов СРК, чем один курс терапии или плацебо [12]. Рифаксимин обладает низким потенциалом развития резистентности бактерий и имеет высокую безопасность [11, 12]. Перечисленные особенности позволяют использовать рифаксимин для повторного курсового лечения у больных СРК в сочетании с СИБР [11, 12].

По нашим данным скорость наступления положительного клинического эффекта отличается у больных СРК-Д и СРК без диареи. Низкую скорость наступления эффекта у больных СРК с склонностью к запорам можно объяснить рядом патофизиологических особенностей, в частности

замедленным орально-цекальным транзитом, нарушенным опорожнением желудка, что отрицательно влияет на фармакокинетику лекарственных препаратов [13].

Обсуждается связь между СИБР и воспалением в слизистой оболочке кишечника у больных СРК, биомаркером которого является уровень ФК [14, 15]. В исследовании 2015 года [14] нами установлена достоверная ассоциация между повышенным уровнем ФК и воспалительными изменениями в терминальном отделе подвздошной кишки (ТОПК) у больных СРК в сочетании с СИБР. Согласно данным настоящего исследования, через 3 месяца лечения у больных СРК с исходно повышенным уровнем ФК отмечена его нормализация, что свидетельствует о противовоспалительном эффекте предложенной схемы терапии. В экспериментальных исследованиях показано, что рифаксимин изменяет состав кишечной микрофлоры в подвздошной кишке у крыс, что, в свою очередь, предотвращает развитие воспаления слизистой оболочки ТОПК [15]. Установлено, что сахаромикеты *S. boulardii* стимулируют синтез дендритными клетками IL-10 и TGF- β , и ингибируют высвобождение провоспалительных цитокинов [16]. Показано, что пробиотический штамм *Bifidobacterium longum*, входящий в состав препарата «Бифиформ», способен улучшить барьерную функцию эпителия тонкой кишки за счет повышения синтеза белков плотных контактов [17]. Следует отметить, что противовоспалительный эффект в виде нормализации уровня ФК отмечается у больных СРК-Д и СРК без Д после завершения 3-х мес. курса комбинированной терапии мебеверином, рифаксимином и пробиотиками.

Выводы

1. У больных СРК без диареи в сочетании с СИБР комбинированная терапия мебеверином, рифаксимином и пробиотиками, проводимая в течение 3-х мес., достоверно превосходит 1-мес. курс в отношении уменьшения степени тяжести СРК ($p<0,0001$), повышения частоты эрадикации СИБР ($p=0,003$) и увеличения доли лиц с нормальным уровнем ФК ($p<0,012$).
2. У больных СРК-Д в сочетании СИБР при нормальном уровне ФК различий в эффективности 1-мес. и 3-хмес. курса терапии мебеверином, рифаксимином и пробиотиками не отмечается ($p>0,05$).
3. У больных СРК-Д в сочетании с СИБР при уровне ФК более 100 мкг/г противовоспалительный эффект 3-хмес. курса терапии мебеверином, рифаксимином и пробиотиками достоверно выше, чем 1-мес. курса ($p<0,0001$).

Литература | Reference

1. Маев И. В., Черемушкин С. В., Кучерявый Ю. А. и соавт. Фармакотерапия синдрома раздраженного кишечника с позиций доказательной медицины. Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, N2. – С. 4–10.
Maev I. V., Cheremushkin S. V., Kucheryavyy Yu. A. et al. Pharmacotherapy for irritable bowel syndrome in the context of evidence-based medicine. Ter Arkh. – 2015. – Vol. 87, N2. – P. 4–10. (in Russian).
2. Ивашкин В. Т., Шелыгин Ю. А., Баранская Е. К. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 5. – С. 76–93.
Ivashkin V. T., Shelygin Yu. A., Baranskaya Ye. K. et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. – 2017. – Vol. 27, N5. – P. 76–93. (in Russian).
3. Lacy B. E., Mearin F., Chang L. et al. Bowel Disorders. Gastroenterology. – 2016. – Vol. 150, N6. – P. 1393–1407.
4. Pimentel M., Lembo A., Chey W. D. et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. N Engl J Med. – 2011. – Vol. 364. – P. 22–32.
5. Rosania R., Giorgio F., Principi M. et al. Effect of probiotic or prebiotic supplementation on antibiotic therapy in the small intestinal bacterial overgrowth: a comparative evaluation. Curr Clin Pharmacol. – 2013. – Vol. 8, N2. – P. 169–172.
6. Boltin D., Perets T. T., Shporn E. et al. Rifaximin for small intestinal bacterial overgrowth in patients without irritable bowel syndrome. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. – 2014. – Vol. 13. – P. 49.
7. Longstreth G. F., Thompson W. G., Chey W. D. et al. Functional bowel disorders. Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, N5. – P. 1480–1491.
8. Francis C. Y., Morris J., Whorwell P. J. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. Aliment Pharmacol Ther. – 1997. – Vol. 11, N2. – P. 395–402.
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. – Vol. 11, N2. – P. 196–208.
10. Андреев Д. Н., Заборовский А. В., Трухманов А. С. и соавт. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, N1. – С. 4–11.
Andreyev D. N., Zaborovsky A. V., Trukhmanov A. S. Evaluation of the functional gastrointestinal diseases concept from standpoints of Rome IV (2016) diagnostic criteria (review) Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. – 2017. – Vol. 27, N1. – P. 4–11. (in Russian).
11. Lee H. J., Choi J. K., Ryu H. S. et al. Therapeutic Modulation of Gut Microbiota in Functional Bowel Disorders. J Neurogastroenterol Motil. – 2017. – Vol. 23, N1. – P. 9–19.
12. Lembo A., Pimentel M., Rao S. et al. Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. – 2016. – Vol. 151, N6. – P. 1113–1121.
13. Lee O. Y. Asian Motility Studies in Irritable Bowel Syndrome. J Neurogastroenterol Motil. – 2010. – Vol. 16, N2. – P. 120–130.
14. Крапивная О. В. Клиническое и прогностическое значение фекального кальпротектина у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – N4. – С. 24–27.
Krapivnaya O. V. Clinical and prognostic significance of fecal calprotectin in patients with irritable bowel syndrome // Far East Medical Journal. – 2015. – № 4. – P. 24–27. (in Russian).
15. Xu D., Gao J., Gilliland M. et al. Rifaximin alters intestinal bacteria and prevents stress-induced gut inflammation and visceral hyperalgesia in rats. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 146. – P. 484–496.
16. Collignon A., Sandré C., Barc M. C. Saccharomyces boulardii modulates dendritic cell properties and intestinal microbiota disruption after antibiotic treatment. Gastroenterol Clin Biol. – 2010. – Vol. 34, S. 1. – P. S71–78.
17. Madsen K. L. Enhancement of epithelial barrier function by probiotics. J Epithel Biol Pharmacol. – 2012. – Vol. 5. – P. 55–59.