

3. Bokarev I.N., Popova L.V., Kozlova T.V. Thrombosis and antithrombotic therapy in clinical practice. – M.: MIA, 2009. – 511 p.
4. Voitsekhovskiy V.V. The use of dabigatran for the prevention of thrombosis in patients with hematomogenous thrombophilia // Amur medical journal. – 2014. – № 1 (5). – P. 92-100.
5. Momot A.P. Modern methods of recognition of thrombotic readiness. – Barnaul: Publishing House of Altai State University, 2011. – 138 p.
6. Bates S.M., Greer I., Pabinger I., Sofaer S., Hirsh J., American College of Chest Physicians. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition) // Chest. – 2008. – Vol. 133. – P. 844-886.
7. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N., Kurth A.A., van Dijk C.N., Frostick S.P., Prins M.H., Hettiarachchi R., Hantel S., Schnee J., Büller H.R., RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial // Lancet. – 2007. – № 370. – P. 949-956.
8. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan Guohua, Singer D.E., Werner H., Breithardt G., Halperin J.L., Hankey G.J., Piccini J.P., Becker R.C., Nessel C.C., Paolini J.F., Berkowitz S.D., Fox K.A.A., Califf R.M. and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. – 2011. – № 365. – P. 883-891.
9. Raskob G.E., Gallus A.S., Pineo G.F., Chen D., Ramirez L-M., Wright R. T., Lassen M. R. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials // J. Bone Joint Surg. Br. – 2012. – № 94. – P. 257-264.
10. Stephen H. McKellar, Stuart Abel, Christopher L. Camp, Rakesh M Suri, Mark H. Ereth, Hartzell V. Schaff. Effectiveness of dabigatran etexilate for thromboprophylaxis of mechanical heart valves // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2011. – June, 141 (6). – P. 1410-1416.
11. World Health Organization: Inherited Thrombophilia: Report of a Joint WHO International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Meeting. – Geneva: World Health Organization, 1995.

*Координаты для связи с авторами: Войцеховский Валерий Владимирович – д-р мед. наук, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии АГМА, тел. 8-(4162)-49-54-97, e-mail-voitsehovskij@yandex.ru.*



УДК 616.34-008.14/15-036:615.281

О.В. Крапивная<sup>1</sup>, С.А. Алексеенко<sup>2</sup>

## ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ МЕБЕВЕРИНОМ, ЛАКТУЛОЗОЙ, РИФАКСИМИНОМ И ПРОБИОТИКАМИ НА КЛИНИЧЕСКУЮ СИМПТОМАТИКУ, ЭРАДИКАЦИЮ СИНДРОМА ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА, ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ЧАСТОТУ РЕЦИДИВОВ У БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА С ЗАПОРОМ В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА

<sup>1</sup>НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД», 680022, ул. Воронежская, 49;

<sup>2</sup>Дальневосточный государственный медицинский университет,  
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, г. Хабаровск

### Резюме

Больные (n=180) с синдромом раздраженного кишечника с запором (СРК-З) в сочетании с синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) (128 женщин, средний возраст – 36,0±1,0 лет) были разделены на три группы, сопоставимые по полу, возрасту, степени тяжести СРК: основная (I) и две группы сравнения (II и III). Пациенты группы I (n=75) принимали мебеверин 0,4 г/сут. в комбинации с лактулозой 30 мл/сут. в течение 3 месяцев в сочетании с тремя курсами последовательной терапии, проводимой без перерыва, включавшей рифаксимин 0,8 г/сут. 6 дней, затем *Saccharomycus boulardii* 0,5 г/сут. 10 дней, затем пробиотик «Бифиформ», 2 капс/сут. 15 дней. Пациенты группы II (n=50) получали мебеверин 0,4 г/сут. и лактулозу 30 мл/сут. в течение месяца, в сочетании с одним курсом последовательной терапии рифаксимином и пробиотиками в тех же дозах. Пациентам группы III (n=55) проводилась терапия мебеверинном 0,4 г/сут. в комбинации с лактулозой 30 мл/сут. в течение 3 месяцев. До

и сразу после лечения у всех больных была изучена клиническая симптоматика и показатели качества жизни (SF-36), после завершения терапии – частота эрадикации СИБР, через 6 месяцев наблюдения – количество больных с рецидивом симптомов СРК. Согласно полученным данным комбинированная терапия мебеверин, лактулозой, рифаксимином и пробиотиками, проводимая в течение 3 месяцев, достоверно превосходила другие схемы лечения в отношении процента больных с улучшением (86,7 %,  $p<0,017$ ), частоты эрадикации СИБР (75,0 %,  $p<0,017$ ), частоты рецидивов симптомов СРК-3 через 6 месяцев наблюдения (24,6 %,  $p<0,017$ ).

*Ключевые слова:* синдром раздраженного кишечника с запором, синдром избыточного бактериального роста, мебеверин, лактулоза, рифаксимином.

O.V. Krapivnaia<sup>1</sup>, S.A. Alexeenko<sup>2</sup>

## THE EFFECT OF LONG-TERM COMBINATION THERAPY WITH MEBEVERIN, LACTULOSE, RIFAXIMIN AND PROBIOTICS ON CLINICAL SYMPTOMS, ERADICATION OF SMALL INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH, QUALITY OF LIFE AND THE RELAPSE RATE IN PATIENTS WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME WITH CONSTIPATION ASSOCIATED WITH SMALL INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH

<sup>1</sup>Non-government healthcare institution «Khabarovsk-1 Road clinical hospital, Open Society «Russian Railways»;

<sup>2</sup>Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

### Summary

One hundred and eighty patients with irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C) associated with small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) were randomly divided into three groups homogeneous for sex, age and IBS severity. Patients of group I (n=75) received mebeverine 0,4 g/day and lactulose 30 ml/day for 3 months in combination with three courses of sequential therapy, without interruption, including rifaximin 0,8 g/day 6 days followed by *Saccharomyces boulardii* 0,5 g/day 10 days, and followed by probiotic «Bifiform» 2 capsules per day for 15 days. Patients of group 2 (n=50) received mebeverin 0,4 g/day and lactulose 30 ml/day for a month, in combination with one course of consecutive therapy with rifaximin and probiotics in the same doses. Patients of group 3 (n=55) received mebeverin 0,4 g/day in combination with lactulose 30 ml/day for 3 months. Clinical symptoms and quality of life (SF-36) were estimated prior to onset of treatment and after its termination. The frequency SIBO eradication was studied after treatment. The relapse rate of IBS symptoms was evaluated after 6 months of follow-up. This study demonstrates that three months treatment with mebeverine, lactulose, rifaximin and probiotics significantly improves clinical symptoms in 86,7 % of IBS-C patients, eradicates SIBO in up to 75 % of IBS-C patients and decreases relapse rate of IBS symptoms versus other treatment regimens.

*Key words:* irritable bowel syndrome with constipation, small intestinal bacterial overgrowth, mebeverine, lactulose, rifaximin, probiotics.

По данным литературы около 40 % больных СРК-3 не удовлетворены проводимой терапией [1, 5, 12]. В клинической практике больным СРК-3 чаще всего назначают комбинированную фармакотерапию, включающую, как минимум, 2 препарата — спазмолитик и слабительное средство [2]. Недостатком стандартной комбинированной фармакотерапии является сравнительно невысокая эффективность, обусловленная, в том числе, и тем, что при назначении лечения не учитывается наличие СИБР [4, 11]. Клинические исследования показали, что эрадикация СИБР приводит к уменьшению симптомов СРК [3]. В исследовании M. Pimentel и соавторов (2014) показан положительный клинический эффект 2-недельного курса терапии неомицином в комбинации с рифаксимином в отношении нормализации стула и уменьшения метеоризма у больных СРК-3 в сочетании с СИБР [14]. Комбинированная антибиотикотерапия оказалась недостаточно эффективной в отношении абдоминальной боли, что

можно объяснить воздействием данной схемы лечения только на одно звено патогенеза СРК – нарушение микробиоты. В ряде работ изучалась эффективность монотерапии СРК-3 различными пробиотиками [11, 13]. Однако в связи с низкой предсказуемостью клинического эффекта монотерапия пробиотиками используется достаточно редко [13]. Таким образом, универсальной схемы лечения СРК-3 в сочетании с СИБР на сегодняшний день не существует. Вероятно, для достижения стойкого клинического эффекта при СРК-3 необходимо применение длительной многокомпонентной терапии, направленной на разные звенья патогенеза заболевания [2]. *Цель исследования* – изучение влияния длительной комбинированной терапии мебеверин, лактулозой, рифаксимином и пробиотиками на клиническую симптоматику, эрадикацию СИБР, показатели качества жизни и частоту рецидивов у больных СРК-3 в сочетании с СИБР.

### Материалы и методы

Методом сплошной выборки в исследование включены 180 больных СРК-3 в сочетании с СИБР (128 женщин, средний возраст –  $36,0\pm 1,0$  лет). Диагноз СРК-3 был установлен согласно III Римским критериям [10]. СИБР был диагностирован с помощью водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой 30 мл на аппаратном устройстве «Gastro+Gastrolyzer, Bedford Scientific Ltd, Kent, UK». При включении пациентов в исследование оценили степень тяжести симптомов

СРК и качество жизни с помощью опросника SF-36 («SF-36, Health Status Survey»). Для изучения степени тяжести СРК использовали опросник IBS-SS [6], который включал 5 вопросов, оценивающих выраженность абдоминальной боли, метеоризма, удовлетворенность опорожнением кишечника, степень влияния клинической симптоматики на обычную деятельность, а также количество дней с абдоминальной болью. Все пациенты были разделены на три группы, сопоставимые по

полу, возрасту и степени тяжести СРК: основная (I) и две группы сравнения (II и III). Пациенты группы I (n=75) принимали мебеверин 0,4 г/сут. в комбинации с лактулозой 30 мл/сут. в течение 3 месяцев в сочетании с тремя курсами последовательной терапии, проводимой без перерыва, включавшей рифаксимин 0,8 г/сут. 6 дней, затем лиофилизированные *Saccharomyces boulardii* 0,5 г/сут. 10 дней, затем комбинированный пробиотик «Бифиформ», 2 капс./сут. 15 дней. Пациенты группы II (n=50) получали мебеверин 0,4 г/сут. и лактулозу 30 мл/сут. в течение месяца в сочетании с одним курсом последовательной терапии рифаксимином и пробиотиками в тех же дозах. Пациентам группы III (n=55) проводилась терапия мебеверином 0,4 г/сут. в комбинации с лактулозой 30 мл/сут. в течение

### Результаты и обсуждение

К моменту окончания терапии клиническое улучшение в виде статистически значимого уменьшения степени тяжести СРК по опроснику IBS-SS отмечено у 86,7 % (n=65) больных группы I, 42,0 % (n=21) больных группы II и 67,3 % (n=37) больных группы III (p<0,017). У больных I группы степень тяжести СРК-3 после лечения оказалась достоверно ниже, чем у больных II и III групп (170,5±2,9 баллов против 190,1±3,2 баллов и 189,9±3,0 баллов, соответственно, p<0,0001). К моменту окончания терапии доля пациентов с уменьшением метеоризма была достоверно выше в группе I, чем в группе II и III (94,0 % против 36,9 % и 30,6 %, соответственно, p<0,0001). Удельный вес больных с улучшением частоты стула был достоверно выше в I и III группах, чем во II (73,3 %, 67,3 % против 40,0 %, соответственно, p<0,0017). Частота стула к моменту завершения терапии у больных разных групп оказалась сопоставимой (5,9±0,1 раз/нед. в I группе, 5,5±0,2 раз/нед. во II группе и 5,7±0,2 раз/нед. в III группе, p>0,05). Все схемы лечения характеризовались отсутствием побочных эффектов. У больных СРК-3 с положительной клинической динамикой отмечалось достоверное повышение уровня качества жизни, различия между группами оказались статистически незначимы (p<0,05).

Частота эрадикации СИБР среди больных с улучшением отмечена в 75,0 % (n=51) случаев в I группе, в 47,6 % (n=10) случаев во II группе и 29,7 % (n=11) случаев в III группе. Различия в эрадикации СИБР между I и двумя другими группами достоверны (p<0,017). Частота эрадикации СИБР во II и III группах оказалась сопоставимой (p=0,256). Эрадикация СИБР у части больных СРК-3 в III группе, вероятно, связана с восстановлением кишечного транзита и улучшением естественного клиренса кишечника.

Удельный вес больных СРК-3 с рецидивом симптомов через 6 месяцев наблюдения был достоверно меньше в I группе, чем во II и III группах (24,6 % (n=16), 57,1 % (n=12), 81,1 % (n=30), соответственно, p<0,017). Частота обострений СРК-3 во II и III группах достоверно не отличалась (p=0,098).

Таким образом, комбинированная терапия мебеверином, лактулозой, рифаксимином и пробиотиками, проводимая в течение 3 месяцев, статистически значительно превосходила другие схемы лечения в отношении

уменьшения степени тяжести СРК, частоты метеоризма и эрадикации СИБР к моменту завершения терапии, а также к достоверному снижению частоты рецидивов СРК-3 через 6 месяцев наблюдения.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета программ Microsoft Office 2010 (Excel) и Biostat-2000. Качественные и количественные переменные проанализированы с помощью критерия  $\chi^2$  и критерия Стьюдента соответственно. В случае повторных измерений использован парный критерий Стьюдента. Различия результатов считали статистически достоверными при уровне значимости p<0,05. Количественные переменные представлены в работе в виде среднего значения ± стандартная ошибка среднего значения ( $\bar{X} \pm m\bar{x}$ ).

уменьшения степени тяжести СРК, частоты метеоризма и эрадикации СИБР к моменту завершения терапии, а также к достоверному снижению частоты рецидивов СРК-3 через 6 месяцев наблюдения.

СРК-3 является хроническим часто рецидивирующим заболеванием, поэтому добиться стойкого клинического эффекта в виде нормализации стула, купирования абдоминальной боли и метеоризма, снижения частоты рецидивов возможно при назначении комбинированной терапии, влияющей на разные звенья патогенеза. По мнению экспертов, длительность терапии СРК должна составлять несколько месяцев, в ряде случаев – неопределенно долго [2]. Мы изучили эффективность трехмесячного курса терапии, включившего четыре разных препарата: спазмолитик мебеверин, осмотическое слабительное средство лактулоза, антибиотик рифаксимин и 2 пробиотика. Доказано, что абдоминальная боль при СРК обусловлена висцеральной гиперчувствительностью, поэтому в современных рекомендациях спазмолитики являются препаратами I линии для лечения любого варианта СРК [9]. Для медикаментозной терапии запора, ассоциированного с СРК, рассматривается целый ряд слабительных препаратов, в том числе лактулоза [10]. Назначение антибиотика рифаксимицина и пробиотиков для нормализации кишечной микрофлоры при СРК рекомендовано в IV Римских критериях [9]. По данным метаанализа, опубликованного в 2017 году, эффективность рифаксимицина в эрадикации СИБР составила 64,6 % по сравнению с 42,5 % при использовании системных антибиотиков, различия оказались статистически незначимы (p=0,079) [7]. Рифаксимин обладает низким потенциалом развития резистентности бактерий и имеет высокую безопасность, сопоставимую с плацебо [16]. Перечисленные особенности рифаксимицина позволили нам использовать данный препарат для повторного курсового лечения у больных СРК-3 в сочетании с СИБР. В исследовании R. Rosania и соавторов было показано, что применение рифаксимицина совместно с пробиотиками позволило повысить частоту эрадикации СИБР [15]. Использование многовидовых пробиотиков показало ряд преимуществ в купировании симптомов СРК [8]. Поэтому в нашем исследовании были использованы 2 разных пробиотика.

Таким образом, применение каждого препарата в предложенной нами многокомпонентной схеме было обосновано, лекарственные препараты влияли на разные звенья патогенеза СРК, не обладали системными побочными эффектами и хорошо переносились паци-

ентами. Проведение длительной многокомпонентной терапии позволило нам повысить клиническую эффективность лечения, добиться эрадикации СИБР и снижения частоты рецидивов заболевания у достоверно большей части больных СРК-3.

### Выводы

Комбинированная терапия мебеверином, лактулозой, рифаксимином и пробиотиками, проводимая на протяжении 3 месяцев, достоверно превосходила другие схемы лечения в отношении уменьшения степени тяжести СРК ( $p < 0,0001$ ), частоты метеоризма ( $p < 0,0001$ ) и эрадикации СИБР ( $p < 0,017$ ) у 86,7 % больных СРК-3 в сочетании с СИБР.

Применение 3-месячного курса терапии мебеверином, лактулозой, рифаксимином и пробиотиками привело к достоверному снижению частоты рецидивов симптомов СРК-3 через 6 месяцев наблюдения в сравнении с 4-недельной многокомпонентной терапией и стандартной двойной фармакотерапией (24,6 %, 57,1 % и 81,1 %, соответственно,  $p < 0,017$ ).

### Литература

1. Алексеенко С.А., Крапивная О.В. Современный подход к диагностике и лечению синдрома раздраженной кишки с запором // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 22-24.
2. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкина Н.В. Фармакотерапия синдрома раздраженного кишечника с позиций доказательной медицины // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 2. – С. 4-10.
3. Basseri R.J., Weitsman S., Barlow G.M., Pimentel M. Antibiotics for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome // Gastroenterol Hepatol. – 2011. – Vol. 7, № 7. – P. 455-493.
4. Brown K., Scott-Hoy B., Jennings L.W. Response of irritable bowel syndrome with constipation patients administered a combined quebracho/conker tree / M. balsamea Willd extract // World J Gastrointest Pharmacol Ther. – 2016. – Vol. 7, № 3. – P. 463-468.
5. Drossman D.A., Morris C.B., Schneck S., Hu Y.J., Norton N.J., Norton W.F., Weinland S.R., Dalton C., Leserman J., Bangdiwala S.I. International survey of patients with IBS: symptom features and their severity, health status, treatments, and risk taking to achieve clinical benefit // J Clin Gastroenterol. – 2009. – Vol. 43, № 6. – P. 541-550.
6. 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, № 2. – P. 395-402.
7. Gatta L., Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth // Aliment Pharmacol Ther. – 2017. – Vol. 45, № 5. – P. 604-616.
8. Kim H.J., Vazquez Roque M.I., Camilleri M., Stephens D., Burton D.D. A randomized controlled trial of

- a probiotic combination VSL#3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating // Neurogastroenterol Motil. – 2005. – Vol. 17, № 5. – P. 687-696.
9. Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders // Gastroenterology. – 2016. – Vol. 150, № 6. – P. 1393-1407.
10. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C. Functional bowel disorders // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, № 5. – P. 1480-1491.
11. Mazurak N., Broelz E., Storr M., Enck P. Probiotic Therapy of the Irritable Bowel Syndrome: Why Is the Evidence Still Poor and What Can Be Done About It? // Neurogastroenterol Motil. – 2015. – Vol. 21, № 4. – P. 471-485.
12. Müller-Lissner S., Tack J., Feng Y., Schenck F., Specht Gryp R. Levels of satisfaction with current chronic constipation treatment options in Europe – an internet survey // Aliment Pharmacol Ther. – 2013. – Vol. 37, № 1. – P. 137-145.
13. Pimentel M. Update on Irritable Bowel Syndrome Diagnostics and Therapeutics // Gastroenterol Hepatol. – 2016. – Vol. 12, № 7. – P. 442-445.
14. Pimentel M., Chang C., Chua K.S., Mirocha J., DiBaise J., Rao S., Amichai M. Antibiotic treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome // Dig Dis Sci. – 2014. – Vol. 59, № 6. – P. 1278-1285.
15. Rosania R., Giorgio F., Principi M., Amoroso A., Monno R., Di Leo A., Ierardi E. Effect of probiotic or prebiotic supplementation on antibiotic therapy in the small intestinal bacterial overgrowth: a comparative evaluation // Curr Clin Pharmacol. – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. 169-172.
16. Tack J. Antibiotic Therapy for the Irritable Bowel Syndrome // N Engl J Med. – 2011. – № 364. – P. 81-82.

### Literature

1. Alexeenko S.A., Krapivnaya O.V. New approach to diagnostics and treatment of irritable bowel syndrome and constipation // Far Eastern Medical Journal. – 2010. – № 1. – P. 22-24.
2. Maev I.V., Cheremushkin S.V., Kucheryavyi Yu.A., Cheremushkina N.V. Pharmacotherapy for irritable bowel syndrome from evidence-based medicine perspective // Ter. Archives. – 2015. – № 2, Vol. 87. – P. 4-10.
3. Basseri R.J. Weitsman S., Barlow GM, Pimentel M. Antibiotics for the Treatment of Irritable Bowel Syn-

- drome // Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 7, № 7. – P. 455-493.
4. Brown K., Scott-Hoy B., Jennings L.W. Response of irritable bowel syndrome with constipation patients administered a combined quebracho/conker tree/M. balsamea Willd extract // World J Gastrointest Pharmacol Ther. – 2016. – Vol. 7, № 3. – P. 463-468.
5. Drossman D.A., Morris C.B., Schneck S., Hu Y.J., Norton N.J., Norton W.F., Weinland S.R., Dalton C., Leserman J., Bangdiwala S.I. International survey of patients

with IBS: symptom features and their severity, health status, treatments, and risk taking to achieve clinical benefit // *J Clin Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 43, № 6. – P. 541-550.

6. 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. – № 2, Vol. 11. – P. 395-402.

7. Gatta L., Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2017. – № 5, Vol. 45. – P. 604-616.

8. Kim H.J., Vazquez Roque M.I., Camilleri M., Stephens D., Burton D.D. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL#3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating // *Neurogastroenterol Motil.* – 2005. – Vol. 17, № 5. – P. 687-696.

9. Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders // *Gastroenterology.* – 2016. – Vol. 150, № 6. – P. 1393-1407.

10. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C. Functional bowel disorders // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130, № 5. – P. 1480-1491.

11. Mazurak N., Broelz E., Storr M., Enck P. Probiotic Therapy of the Irritable Bowel Syndrome: Why Is the Evidence Still Poor and What Can Be Done About It? // *Neurogastroenterol Motil.* – 2015. – Vol. 21, № 4. – P. 471-485.

12. Müller-Lissner S., Tack J., Feng Y., Schenck F., Specht Gryp R. Levels of satisfaction with current chronic constipation treatment options in Europe – an internet survey // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2013. – Vol. 37, № 1. – P. 137-145.

13. Pimentel M. Update on Irritable Bowel Syndrome Diagnostics and Therapeutics // *Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – Vol. 12, № 7. – P. 442-445.

14. Pimentel M., Chang C., Chua K.S., Mirocha J., DiBaise J., Rao S., Amichai M. Antibiotic treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome // *Dig Dis Sci.* – 2014. – № 6, Vol. 59. – P. 1278-1285.

15. Rosania R., Giorgio F., Principi M., Amoruso A., Monno R., Di Leo A., Ierardi E. Effect of probiotic or prebiotic supplementation on antibiotic therapy in the small intestinal bacterial overgrowth: a comparative evaluation // *Curr Clin Pharmacol.* – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. 169-172.

16. Tack J. Antibiotic Therapy for the Irritable Bowel Syndrome // *N Engl J Med.* – 2011. – № 364. – P. 81-82.

**Координаты для связи с авторами:** Крапивная Оксана Владимировна – канд. мед. наук, зав. гастроэнтерологическим отделением НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД», тел. 8-(4212)-40-83-47, e-mail: ovkrapivnaya@gmail.com; Алексеенко Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-40-92-61, e-mail: sa.alexeeenko@gmail.com.

