

Лікування синдрому надмірного бактеріального росту у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника. Доцільність використання синбіотика

Р. Н. Хайрнасів^{1, 2}, А. В. Хайрнасова^{1, 2}, Л. В. Хіміон¹

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

²Українсько-німецький противиразковий гастроентерологічний центр «ВУК-Київ», м. Київ

Мета дослідження: оцінка доцільності включення синбіотика Актив Флора Дуо Плюс у схему лікування пацієнтів із синдромом подразненого кишечника з діареєю (СПК-Д) та синдромом надмірного бактеріального росту (СНБР). **Матеріали та методи.** У дослідження залучено 69 пацієнтів із СНБР на тлі СПК-Д: чоловіків – 43,5%, жінок – 56,5%, усі віком від 23 до 72 років (середній вік – $43,6 \pm 12,1$ року). Після виключення запальних захворювань кишечника та інфекцій як причин діарейного синдрому діагноз СПК-Д встановлювали відповідно до Римських критеріїв IV, а СНБР – за результатами водневого дихального тесту з навантаженням лактулозою. На I етапі дослідження всім пацієнтам проводили лікування СНБР (рифаксимін у дозі 550 мг 3 рази на добу протягом 14 днів). На II етапі пацієнти, рандомізовані в основну групу (ОГ, n = 32), додатково вживали синбіотик Актив Флора Дуо Плюс по 1 капсулі 2 рази на добу (рекомендована порція) протягом 20 днів. Результати впливу лікування на кишкові симптоми в досліджуваній групі пацієнтів порівнювали через 20 днів із контрольною групою (КГ, n = 37), яка продовжувала стандартне лікування та спостереження без вживання синбіотика. У процесі дослідження всім пацієнтам проводили оцінювання якості життя, пов'язаної із СПК-Д, вираженості здуття живота, болю в животі, самопочуття після акту дефекації за 10-бальними шкалами опитувальників. Аналіз даних та рандомізацію (за допомогою вбудованого генератора випадкових чисел) здійснювали в електронних таблицях Microsoft Excel, додатково застосовуючи пакет прикладних програм IBM SPSS Statistics 23.0 для статистичної обробки.

Результати. На I етапі лікування СНБР спостерігалася тенденція до покращення стану пацієнтів в обох групах за всіма параметрами, що аналізувалися (здуття живота, біль у животі, задоволеність дефекацією, якість життя, пов'язана із СПК-Д). За результатами II етапу виявлено подальше статистично значуще покращення стану пацієнтів в ОГ, які додатково вживали Актив Флора Дуо Плюс, порівняно з КГ за всіма шкалами, що аналізувалися ($p < 0,001$; односторонній критерій).

Висновки. Включення синбіотика Актив Флора Дуо Плюс у схему лікування пацієнтів із СНБР на тлі СПК-Д є доцільним для покращення основних кишкових симптомів і загального показника якості життя.

Ключові слова: функціональні гастроінтестинальні розлади, синдром подразненого кишечника, синдром надмірного бактеріального росту, діарея, синбіотик.

Treatment of excessive bacterial growth in patients with irritable bowel syndrome. The advisability of using synbiotics

R. N. Khairnasov, A. V. Khairnasova, L. V. Khimion

The objective: to evaluate the feasibility of using the synbiotic Active Flora Duo Plus in the treatment of patients with irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D) and small intestinal bacterial overgrowth (SIBO).

Materials and methods. The study involved 69 patients with SIBO against the background of IBS-D: men – 43.5%, women – 56.5% aged 23 to 72 years (mean age 43.6 ± 12.1 years). After excluding inflammatory bowel diseases and infections as causes of diarrhea syndrome, the diagnosis of IBS-D was established according to the Rome IV criteria, and SIBO – according to the results of a hydrogen breath test with lactulose loading. In the I stage of the study all patients were treated with SIBO (14 days of rifaximin at a dose of 550 mg 3 times a day). In the II stage the patients were randomized to the main group (MG, n = 32) and additionally were prescribed a 20-day course of treatment with the synbiotic Active Flora Duo Plus at a dose of 1 capsule twice daily (recommendation dose). The results of the treatment's effect on intestinal symptoms in the study group of patients were compared after 20 days with the control group (CG, n = 37), who continued standard treatment and observation without the use of synbiotics. During the study, all patients were assessed for quality of life related to IBS-D, bloating, abdominal pain, and well-being after defecation using 10-point questionnaire scales.

Data analysis and randomization (using the built-in random number generator) were performed in Microsoft Excel spreadsheets, with the IBM SPSS Statistics 23.0 statistical software package additionally used for statistical analysis.

Results. At the I stage of treatment with SIBO, there was a tendency toward improvement in the condition of patients in both groups for all analyzed parameters (bloating, abdominal pain, satisfaction with defecation, quality of life associated with IBS-D). The results of the II stage of treatment showed a further statistically significant improvement in the condition of patients in the MG who took Active Flora Duo Plus compared to the CG on all scales analyzed ($p < 0.001$; one-sided).

Conclusions. The inclusion of the synbiotic Active Flora Duo Plus in the complex treatment of patients with IBS-D is advisable for improving all major intestinal symptoms and overall quality of life.

Keywords: functional gastrointestinal disorders, irritable bowel syndrome, intestinal bacterial overgrowth syndrome, diarrhea, synbiotic.

Функціональні гастроінтестинальні розлади (ФГР), або розлади взаємодії кишечника та мозку, – це шлунково-кишкові розлади, пов'язані з будь-якою комбінацією порушення моторики, вісцеральної гіперчутливості, зміненої функції слизової оболонки та імунної системи, зміненої кишкової мікробіоти й роботи центральної нервової системи. Вони призводять до значних глобальних витрат на охорону здоров'я та погіршення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям [27]. Найпоширенішим ФГР є синдром подразненого кишечника (СПК) [6].

СПК – це поширене хронічне функціональне захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що характеризується болем у животі, пов'язаним із дефекацією або зміною режиму випорожнення та значно впливає на якість життя пацієнтів, створюючи суттєвий соціально-економічний тягар [2, 11]. Поширеність СПК значно варіює між країнами через відмінності в харчуванні, культурі та можливостях діагностики. СПК відповідно до Римських критеріїв IV (2023) поширений в Єгипті (7,6%), а також країнах Азії (1,3–4,7%), Європи (3,5–5,9%), Америки (3,5–5,3%), Австралії (3,5%) та Південної Африки (5,9%) [11]. Захворювання уражує 5–10% здорового населення одночасно та у більшості пацієнтів має рецидивно-ремітуючий перебіг [25]. СПК характеризується кількома симптомами з боку ШКТ, як-от болем у животі, здуттям живота, позивами до дефекації, відчуттям неповного випорожнення кишечника й зміною режиму випорожнення без будь-яких органічних та біохімічних відхилень. СПК також чинить значний негативний вплив на якість життя і позначається на працездатності, повсякденній діяльності пацієнтів [3, 13]. На основі Римських критеріїв IV, СПК класифікується за переважаючим типом калу, який визначають за допомогою Брістольської шкали калу [13]. Існує чотири підтипи СПК [2, 15]:

- СПК з переважанням закрепи: понад 25% твердого стільця та менше ніж 25% рідкого;
- СПК з переважанням діареї (СПК-Д): понад 25% рідкого стільця та менш як 25% твердого. Це найпоширеніший підтип, який уражує близько 40% пацієнтів [18];
- СПК змішаного типу: понад 25% рідкого стільця та більше ніж 25% твердого;
- некласифікований СПК: менше ніж 25% рідкого стільця та менш як 25% твердого.

СПК-Д – поширене хронічне захворювання ШКТ, яке характеризується дискомфортом у животі та епізодичною діареєю [29].

Вважається, що патофізіологія СПК досі до кінця не вивчена, однак враховується кілька факторів, зокрема психологічний стрес, зміни моторики ШКТ, вісцеральна гіперчутливість, надмірний бактеріальний ріст, вплив факторів навколишнього середовища, насамперед харчова поведінка та зміни кишкової мікробіоти [1, 13]. Патогенез СПК, який раніше вважався переважно психогенним за походженням, нині розглядається як багатофакторний. Однією з причин такої зміни парадигми є усвідомлення того, що зміна мікрофлори кишечника, зокрема синдром надмірного бактеріального росту (СНБР) тонкої кишки, спричиняє

симптоми СПК [8]. Існує кілька факторів, пов'язаних із СНБР у пацієнтів із СПК. До них належать жіноча стать, старший вік, переважно симптоми здуття живота та метеоризму, а також СПК-Д [22].

СНБР ускладнює перебіг низки захворювань і може відігравати патогенетичну роль у розвитку їхніх симптомів. СНБР значно асоційований із функціональною диспепсією, СПК, функціональним здуттям живота, функціональним закрепом, функціональною діареєю та іншими ФГР. До клінічних проявів СПК належать діарея, здуття живота і біль, порушення моторики кишечника й зміна звичок дефекації, тому СПК подібний до симптомів СНБР. У результаті СНБР часто діагностують як СПК. Наразі питання, чи є СНБР причиною СПК або його супутнім захворюванням, залишається дискусійним, оскільки клінічні критерії діагностики СПК є ширшими, ніж критерії діагностики СНБР [5]. Для діагностики СНБР рекомендовано проводити дихальні тести з лактулозою [20]. На сьогодні дихальний тест із лактулозою є неінвазивним, зручним для виконання та прийнятним для пацієнтів, тому широко застосовується в діагностиці СНБР [5].

Лікування СНБР є особливо складним через його етіологію, багатофакторну природу та тенденцію до рецидивів після лікування. Підходи до лікування СНБР є різноманітними й часто залежать від основного захворювання та супутніх розладів травної системи. Цілі лікування СНБР включають: корекцію основної причини виникнення, формування належної харчової поведінки та зменшення кількості патогенних бактерій за допомогою антибіотиків [26]. Наразі рифаксимін широко застосовується для лікування СНБР, враховуючи його широкий спектр дії та низьку абсорбцію у ШКТ, зберігаючи при цьому хорошу антибактеріальну активність, що робить його ефективним і безпечним [7]. Дослідження продемонстрували значну ремісію симптомів після терапії рифаксиміном у пацієнтів із СПК та СНБР [9, 17, 21, 23]. Клінічні дослідження показали, що ефективність терапії можна підвищити, поєднуючи антибіотики з пробіотиками або синбіотиками. Прикладом є використання штаму *Saccharomyces (S.) boulardii*, який характеризується стійкістю до антибіотиків і кращим проникненням у ШКТ [12, 19]. Відомо, що пробіотики виявляють низку корисних ефектів, як-от зміну імунної відповіді хазяїна в ШКТ та зниження росту патогенних організмів шляхом покращення мікробного балансу. Встановлено, що кілька штамів використовуються як пробіотики, зокрема *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* і навіть *Saccharomyces* [28].

Модифікація дієти для пацієнтів із СПК включає елімінаційні дієти (шляхом виключення продуктів, що посилюють симптоми), збільшення споживання харчових волокон, безглютенову дієту та фізичну активність. Також рекомендовано дієту з низьким вмістом ферментованих оліго-, ди-, моносахаридів і поліолів (FODMAP). Дієта з низьким вмістом FODMAP також була рекомендована пацієнтам із СПК як лікування першої лінії на первинному рівні медичної допомоги [4]. Ефективність пробіотиків при СПК також була вивчена, при цьому симптоми здуття живота, болю в животі демонстрували значне покращення [24].

Пробіотики безпечні та ефективні для пацієнтів із СПК, особливо ті, що застосовуються протягом короткого періоду. Було показано, що пробіотики покращують загальну частоту випорожнень, час транзиту кишкового вмісту й консистенцію калу [10].

Таким чином, пробіотики відіграють корисну роль при хронічних захворюваннях, зокрема СПК. Однак їх вплив на відновлення мікрофлори кишечника після лікування СНБР у пацієнтів із СПК ще до кінця не вивчений.

Мета дослідження: оцінка доцільності включення синбіотика Актив Флора Дуо Плюс у схему лікування пацієнтів із СПК-Д та СНБР.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження залучено 69 пацієнтів із СНБР на тлі СПК-Д. Діагноз СПК верифікували відповідно до Римських критеріїв IV [14]. Чоловіки становили 43,5%, жінки – 56,5%. Вік обстежуваних коливався від 23 до 72 років. Середній вік пацієнтів – $43,6 \pm 12,1$ року. Пацієнти обстежувалися та лікувалися в Українсько-німецькому противиразковому гастроентерологічному центрі «ВУК-Київ». Клінічне дослідження відповідає міжнародним нормативним актам та законам України: «Основи законодавства України про охорону здоров'я» (1993 р.), «Про лікарські засоби» (1996 р.), «Про захист персональних даних» (2010 р.).

Усім пацієнтам було роз'яснено суть та етапи дослідження, після чого вони підписали інформовану згоду на участь у клінічному дослідженні, дизайн і протокол якого були затверджені етичною комісією лікувального закладу. Дослідження проведено з дотриманням принципів біоетики та законодавчих норм та вимог, зокрема Гельсінської декларації (2000 р.) та законодавства України.

Статистичний аналіз

Аналіз даних та рандомізацію (за допомогою вбудованого генератора випадкових чисел) здійснювали в електронних таблицях Microsoft Excel, додатково застосовуючи пакет прикладних програм IBM SPSS Statistics 23.0 для статистичної обробки.

Для узагальнення результатів застосовували описову статистику. Кількісні змінні подавали у вигляді чисельності вибірки (n), середнього значення (M), медіани (ME), стандартного відхилення (SD), мінімуму (Min) та максимуму (Max). Категоріальні змінні подавали як абсолютні значення та відсоткові частки. Для представлення результатів використовували графічні методи та інтервальне оцінювання з побудовою довірчих інтервалів для середніх значень або медіан залежно від характеру розподілу даних [35].

Перевірку нормальності розподілу здійснювали за допомогою критерію Шапіро – Уїлка ($\alpha = 0,01$). Виконання передумов параметричних методів оцінювали шляхом аналізу залишків. Порівнюючи дві незалежні групи, застосовували критерій Стюдента або критерій Манна – Уїтні залежно від відповідності розподілу нормальному закону. Для аналізу змін показників у динаміці (до та після лікування) використовували парний критерій Стюдента або критерій знакових рангів Вілкоксона.

Вплив факторів оцінювали за допомогою двофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з подальшим аналізом контрастів. У разі порушення припущення про нормальність застосовували ранговий дисперсійний аналіз [36].

Рівень статистичної значущості встановлювали при рівні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

СНБР діагностували за результатами водневого дихального тесту з навантаженням лактулозою. У дослідженні оцінювали інтенсивність і локалізацію абдомінального болю, частоту й характер стільця, наявність домішок у калі, здуття живота. Критерії виключення: запальні захворювання кишечника, шлунково-кишкові інфекції, хірургічні втручання на ШКТ (окрім апендектомії) в анамнезі. Перед початком лікування та під час динамічного спостереження стан усіх пацієнтів оцінювали за результатами фізикального огляду та за стандартними 10-бальними шкалами (де 0 – найкраща оцінка, а 10 – найгірша): оцінювали якість життя, пов'язану із СПК-Д, відчуття здуття живота, біль у животі та задоволеність актом дефекації.

Дослідження складалося з двох етапів. На I етапі 69 пацієнтів отримували курс лікування СНБР рифаксиміном у дозі 550 мг 3 рази на добу протягом 14 днів.

Після завершення I етапу дослідження (перед початком II етапу) методом простої рандомізації пацієнтів було розподілено на дві групи – основну групу (ОГ) і контрольну групу (КГ). На II етапі, який тривав 20 днів:

- пацієнти ОГ отримували Актив Флора Дуо Плюс у дозі 1 капсула 2 рази на добу;
- учасники КГ продовжували спостереження (рис. 1).

Актив Флора Дуо Плюс – це синбіотик, що поєднує у складі 2 пробіотика та інулін. Його складові виявляють протидіарейні, антимікробні та імунomodulatory властивості. *S. boulardii* та *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), що входять до складу, сприяють запобіганню та усуненню симптомів гострої діареї, а також нормалізації консистенції калових мас, створюють сприятливі умови для відновлення корисної мікрофлори травного тракту. Пробіотичні властивості *S. boulardii* та LGG ATCC 53103 добре досліджено [30–32], та вони рекомендовані Всесвітньою організацією гастроентерологів для лікування гострої діареї, а також антибіотик-асоційованої діареї [33]. Слід зазначити, що штам *S. boulardii* DBVPG 6763, що входить до складу Актив Флора Дуо Плюс, є на 99% генетично спорідненим до штамів *S. boulardii* CNCM I-745 та ATCC MYA-796 (відрізняються довжиною мікросателітів та хромосомними інверсіями, що урізноманітнює їхні пробіотичні властивості) [34].

Через 20 днів повторно оцінювали стан пацієнтів за допомогою опитувальників.

Клініко-демографічна характеристика включених у дослідження пацієнтів наведена в табл. 1.

Результати порівняльного аналізу досліджуваних параметрів у пацієнтів, включених у дослідження та надалі рандомізованих в ОГ та КГ, наведено в табл. 2.

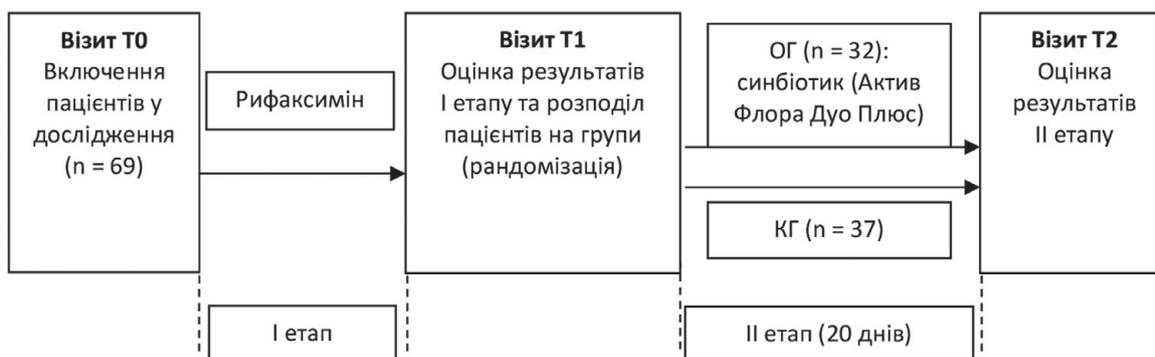


Рис. 1. Загальна схема дослідження

Таблиця 1

Клініко-демографічна характеристика пацієнтів

Показники	Статистичні показники					
	n	M	Me	SD	Min	Max
Вік, роки	69	43,62	40	12,13	23	72
Здуття живота, бали	69	9,23	9	0,75	7	10
Біль у животі, бали	69	8,03	8	0,80	7	10
Задоволеність дефекацією, бали	69	7,06	7	1,29	5	9
Якість життя із СПК-Д, бали	69	8,80	9	0,81	6	10

Примітки: СПК-Д – синдром подразненого кишечника з діареєю; n – чисельність вибірки; M – середнє значення; ME – медіана; SD – стандартне відхилення; Min – мінімум; Max – максимум.

Таблиця 2

Оцінка досліджуваних параметрів у включених у дослідження пацієнтів (Т0)

Показники, бали	Група	Статистичні показники					
		n	M	Me	SD	Min	Max
Здуття живота	ОГ	32	9,06	9	0,80	7	10
	КГ	37	9,38	9	0,68	8	10
Біль у животі	ОГ	32	8,03	8	0,86	7	10
	КГ	37	8,03	8	0,76	7	10
Задоволеність дефекацією	ОГ	32	6,50	7	1,32	5	9
	КГ	37	7,54	8	1,07	5	9
Якість життя, пов'язана із СПК-Д	ОГ	32	8,69	9	0,59	8	10
	КГ	37	8,89	9	0,97	6	10

Примітки: візит Т0 – включення пацієнтів у дослідження; СПК-Д – синдром подразненого кишечника з діареєю; n – чисельність вибірки; M – середнє значення; ME – медіана; SD – стандартне відхилення; Min – мінімум; Max – максимум.

Оскільки дані були розподілені в групах не нормально, було виконано порівняння груп за допомогою критерію Манна – Уїтні. У вихідному стані групи були однорідними за оцінками здуття живота, болями в животі та якістю життя, пов'язаною із СПК-Д на тлі СНБР.

Групи статистично значуще відрізнялися за оцінками задоволеності дефекацією. Так, медіана оцінки задоволеності дефекацією становила 7 балів в ОГ і 8 балів у КГ. Цей факт було враховано при подальшому порівнянні груп.

Пацієнти отримували рифаксимін у дозі 550 мг 3 рази на добу протягом 14 днів. Біодоступність рифаксиміну низька, оскільки він погано всмоктується в ШКТ, що знижує ризик серйозних побічних ефек-

тів, зокрема системної імунної гіперчутливості. Погане всмоктування рифаксиміну також сприяє підтримці ефективної концентрації препарату в просвіті кишечника [16].

Результати оцінки кишкових симптомів після лікування СНБР рифаксиміном у включених у дослідження пацієнтів наведено в табл. 3.

Надалі був проведений аналіз однорідності груп після I етапу лікування рифаксиміном. Перед проведенням II етапу дослідження було оцінено стан пацієнтів за 10-бальними шкалами. Результати порівняльного аналізу даних пацієнтів методами описової статистики наведено в табл. 4.

Оскільки розподіл даних був не нормальним, було виконано порівняння груп за допомогою критерію

Оцінка досліджуваних показників після лікування рифаксиміном (T1)

Показники, бали	Статистичні показники					
	n	M	Me	SD	Min	Max
Здуття живота	69	3,07	3	1,44	0	8
Біль у животі	69	2,57	3	1,14	0	5
Задоволеність дефекацією	69	3,99	4	1,02	1	6
Якість життя із СПК-Д	69	6,03	6	1,06	3	8

Примітки: візит T1 – оцінка результатів I етапу та розподіл пацієнтів на групи (рандомізація); СПК-Д – синдром подразненого кишечника з діареєю; n – чисельність вибірки; M – середнє значення; ME – медіана; SD – стандартне відхилення; Min – мінімум; Max – максимум.

Таблиця 4

Порівняльна оцінка вираженості симптомів СПК-Д після лікування СНР рифаксиміном у досліджуваних групах (T1)

Показники, бали	Група	Статистичні показники					
		n	M	Me	SD	Min	Max
Здуття живота	ОГ	32	3,13	3	1,24	1	6
	КГ	37	3,03	3	1,61	0	8
Біль у животі	ОГ	32	2,94	3	1,24	1	5
	КГ	37	2,24	2	0,95	0	4
Задоволеність дефекацією	ОГ	32	4,28	4	0,77	3	6
	КГ	37	3,73	4	1,15	1	6
Якість життя, пов'язана із СПК-Д	ОГ	32	6,06	6	0,88	4	7
	КГ	37	6,00	6	1,20	3	8

Примітки: візит T1 – оцінка результатів I етапу та розподіл пацієнтів на групи (рандомізація); СПК-Д – синдром подразненого кишечника з діареєю; n – чисельність вибірки; M – середнє значення; ME – медіана; SD – стандартне відхилення; Min – мінімум; Max – максимум.

Манна – Уїтні з отриманням результатів після I етапу лікування рифаксиміном. Групи були:

- однорідними за оцінками здуття живота і якістю життя, пов'язаною із СПК-Д;
- неоднорідними за оцінками болю в животі та задоволеністю дефекацією. Це було враховано при порівнянні динаміки симптомів і показника якості життя в ОГ та КГ.

Графічно динаміка оцінюваних показників під час лікування та спостереження подана на рис. 2.1–2.4.

На I етапі лікування рифаксиміном спостерігалася тенденція покращення стану пацієнтів в обох групах за усіма параметрами, що аналізуються (здуття живота, біль у животі, задоволеність дефекацією, якість життя, пов'язана із СПК-Д). На II етапі лікування у пацієнтів ОГ, які вживали синбіотик, відбувалося

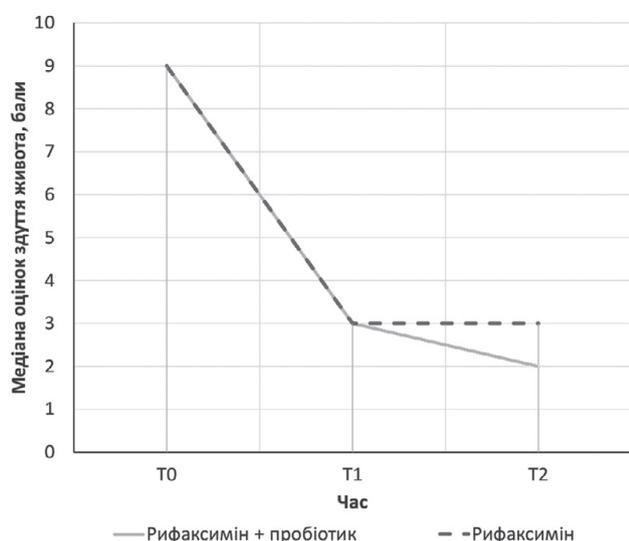


Рис. 2.1. Оцінка симптому здуття живота в ОГ та КГ у динаміці

Примітки: візит T0 – включення пацієнтів у дослідження; візит T1 – оцінка результатів I етапу та розподіл пацієнтів на групи (рандомізація); візит T2 – оцінка результатів II етапу.

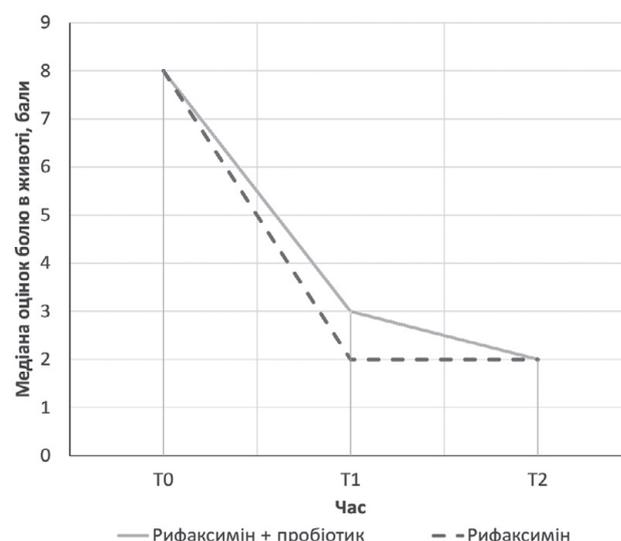


Рис. 2.2. Оцінка симптому біль у животі в ОГ та КГ у динаміці

Примітки: візит T0 – включення пацієнтів у дослідження; візит T1 – оцінка результатів I етапу та розподіл пацієнтів на групи (рандомізація); візит T2 – оцінка результатів II етапу.

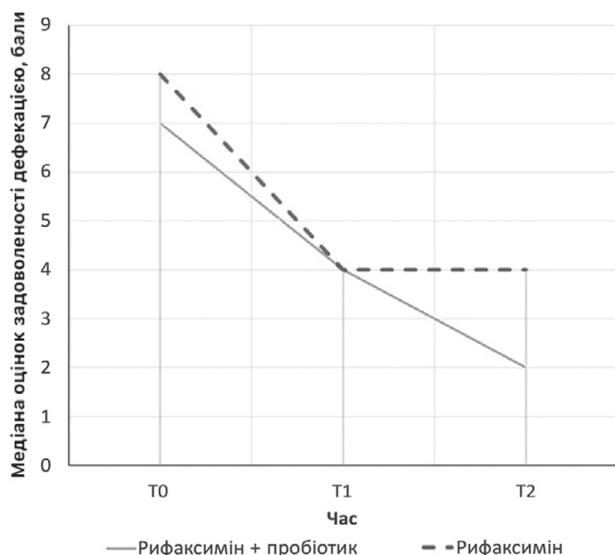


Рис. 2.3. Оцінка симптому задоволеність дефекацією у ОГ та КГ у динаміці

Примітки: візит T0 – включення пацієнтів у дослідження; візит T1 – оцінка результатів I етапу та розподіл пацієнтів на групи (рандомізація); візит T2 – оцінка результатів II етапу.

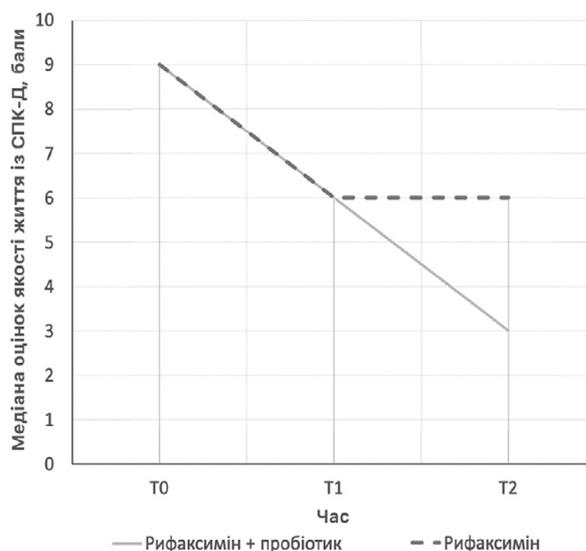


Рис. 2.4. Оцінка загального показника якості життя із СПК-Д у ОГ та КГ у динаміці

Примітки: візит T0 – включення пацієнтів у дослідження; візит T1 – оцінка результатів I етапу та розподіл пацієнтів на групи (рандомізація); візит T2 – оцінка результатів II етапу.

подальше значуще покращення кишкових симптомів (за всіма досліджуваними шкалами) та загального показника якості життя, чого не спостерігалось в КГ.

Так, ґрунтуючись на середніх арифметичних, можна констатувати, що під час візиту T2 порівняно з візитом T1, здуття живота зменшилося на 42% в ОГ і на 6,25% у КГ, вираженість болю в животі зменшилася на 34,04% в ОГ і збільшилася на 6,02% у КГ, задоволеність дефекацією збільшилася на 51,82% в ОГ і на 6,52% у КГ, якість життя підвищилася на 45,88% в ОГ і на 0,45% у КГ.

Оцінку значущості відмінностей значень параметрів під час візиту T2 порівняно з T1 у кожній групі виконували із застосуванням критерію Стьюдента для парних даних (табл. 6 для ОГ) або критерію Вілкоксона для парних даних (ОГ – табл. 7, КГ – табл. 8).

На початку II етапу лікування групи статистично значуще відрізнялися за оцінками болю в животі та оцінками задоволеності дефекацією. Тому було проведено коваріаційний аналіз (ANCOVA) цих змінних за моделлю:

- залежна змінна – динаміка відповідної змінної на II етапі лікування (T2 – T1);

Таблиця 5

Результати аналізу відносної зміни параметрів, що аналізуються, у динаміці лікування та спостереження

Показники, %	Візити	ОГ	КГ
Здуття живота	T1 порівняно з T0	-65,52	-67,72
	T2 порівняно з T0	-80,00	-69,74
	T2 порівняно з T1	-42,00	-6,25
Біль у животі	T1 порівняно з T0	-63,42	-72,05
	T2 порівняно з T0	-75,88	-70,37
	T2 порівняно з T1	-34,04	6,02
Задоволеність дефекацією	T1 порівняно з T0	-34,13	-50,54
	T2 порівняно з T0	-68,27	-53,76
	T2 порівняно з T1	-51,82	-6,52
Якість життя, пов'язана із СПК-Д	T1 порівняно з T0	-30,22	-32,52
	T2 порівняно з T0	-62,23	-32,83
	T2 порівняно з T1	-45,88	-0,45

Примітки: візит T0 – включення пацієнтів у дослідження; візит T1 – оцінка результатів I етапу та розподіл пацієнтів на групи (рандомізація); візит T2 – оцінка результатів II етапу; СПК-Д – синдром подразненого кишечника з діареєю.

Таблиця 6

Результати аналізу динаміки деяких досліджуваних параметрів за результатами II етапу дослідження з використанням критерію Стьюдента для парних даних в ОГ

Пари змінних, що порівнюються	Середнє різниця	t	Число ступенів свободи	p-значення
Задоволеність дефекацією (T1) & задоволеність дефекацією (T2)	2,22	11,73	31	< 0,001
Якість життя (T1) & якість життя (T2)	2,78	10,22	31	< 0,001

Примітки: зміна даних параметрів є статистично значущою при рівні значущості 0,05; візит T1 – оцінка результатів I етапу та розподіл пацієнтів на групи (рандомізація); візит T2 – оцінка результатів II етапу.

Таблиця 7

Результати аналізу динаміки деяких досліджуваних параметрів за результатами II етапу дослідження з використанням критерію Вілкоксона для парних даних в ОГ

Пари змінних, що порівнюються	Z-статистика	p-значення
Здуття живота (T1) & здуття живота (T2)	-4,589 ^a	< 0,001
Біль у животі (T1) & біль у животі (T2)	-3,777 ^a	< 0,001

Примітки: ^a – ґрунтуючись на додатних рангах; візит T1 – оцінка результатів I етапу та розподіл пацієнтів на групи (рандомізація); візит T2 – оцінка результатів II етапу.

- фактор «група» – фіксований (рівні: «ОГ» та «КГ»);
- коваріата – значення відповідного параметра на момент часу T1;
- з подальшим застосуванням контрастного аналізу (прості контрасти фактора «група», рівень «КГ» = референтний).

Для перевірки нормальності розподілу залишків ANCOVA було застосовано критерій Шапіро – Уїлка. Оскільки залишки ANCOVA були розподілені не нормально для динаміки оцінок болю в животі, то аналіз для цього параметру було виконано на рангах. Результати контрастного аналізу наведено в табл. 9.

Отже, за результатами II етапу дослідження виявлено статистично значуще покращення стану пацієнтів в ОГ (рифаксимін із подальшим призначенням синбіотика Актив Флора Дуо Плюс) порівняно з КГ (рифаксимін із подальшим спостереженням) за усіма параметрами, що аналізуються:

- здуття живота (p < 0,001; одностороннє);
- біль у животі (p < 0,001; одностороннє);
- задоволеність дефекацією (p = 0,001; одностороннє);
- якість життя, пов'язана із СПК-Д (p < 0,001; одностороннє).

ВИСНОВКИ

Реалії сьогодення свідчать про зростання кількості пацієнтів із СПК. Злагоджена командна робота лікарів сімейної медицини, терапевтів, гастроентерологів допомагає у своєчасній постановці діагнозу. Дедалі частіше до СПК приєднується СНБР, що зумовлено впливом стресу, зміною моторики ШКТ та кишкової мікробіоти, дією факторів зовнішнього середови-

Таблиця 8

Результати аналізу динаміки деяких досліджуваних параметрів за результатами II етапу дослідження з використанням критерію Вілкоксона для парних даних у КГ

Пари змінних, що порівнюються	Z-статистика	p-значення
Здуття живота (T1) & здуття живота (T2)	-2,333 ^a	0,020
Біль у животі (T1) & біль у животі (T2)	-0,449 ^b	0,653
Задоволеність дефекацією (T1) & задоволеність дефекацією (T2)	-1,466 ^a	0,143
Якість життя (T1) & якість життя (T2)	-1,000 ^a	0,317

Примітки: ^a – ґрунтуючись на додатних рангах; ^b – ґрунтуючись на від'ємних рангах; візит T1 – оцінка результатів I етапу та розподіл пацієнтів на групи (рандомізація); візит T2 – оцінка результатів II етапу.

ща. Тому своєчасне виявлення СНБР у пацієнтів із СПК-Д допомагає оптимізувати діагностику та підібрати ефективне лікування. Останнім часом важливе місце в медицині посідає вивчення кишкової мікрофлори й використання пробіотиків і синбіотиків. Під час дослідження було доведено доцільність вживання синбіотика після лікування СНБР. У роботі застосовували синбіотик Актив Флора Дуо Плюс, що є дієтичною добавкою до раціону, додатковим джерелом біологічно активних речовин. Результати дослідження показали, що використання синбіотика після курсу рифаксиміну супроводжується статистично значущим (p < 0,001) покращенням стану пацієнтів із СПК-Д за усіма параметрами, що аналізувалися, а саме здуття живота, біль у животі, задоволеність дефекацією й якість життя, пов'язана із СПК-Д порівняно з КГ.

Дані літератури та власний досвід підтверджують, що нормалізація балансу кишкової мікрофлори після вживання Актив Флора Дуо Плюс, що містить *S. boulardii* DBVPG 6763 – 5×10^9 КУО (колонієутворювальні одиниці, Colony Forming Units – CFU), IGG ATCC 53103 (мікрокапсульований) – 2×10^9 КУО (CFU), інулін – 68,36 мг (mg), сприяє підтримці процесів травлення, імунітету організму, загального самопочуття, що позитивно відображається на працездатності, якості життя та настрої пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Таблиця 9

Результати контрастного аналізу

Залежні змінні	Контрасти фактора «група»	Оцінене значення контрасту	Значення за гіпотезою	Різниця [оцінене – гіпотеза]	Станд. похибка	p-значення (двостороннє)	p-значення (одностороннє)
Ранги для «Біль у животі (T2 – T1)»	ОГ порівняно з КГ	-12,669	0	-12,669	3,872	0,002	0,001*
Задоволеність дефекацією (T2 – T1)	ОГ порівняно з КГ	-1,653	0	-1,653	0,204	< 0,001	< 0,001

Примітки: * – відповідний контраст є значущим при односторонньому рівні значущості 0,025; візит T1 – оцінка результатів I етапу та розподіл пацієнтів на групи (рандомізація); візит T2 – оцінка результатів II етапу.

Відомості про авторів

Хайрнасів Руслан Наїльович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ
ORCID: 0000-0002-7092-6752

Хайрнасова Аліна Володимирівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 133-29-40. *E-mail: dockhairnasova@gmail.com*
ORCID: 0009-0005-9472-5567

Хіміон Людмила Вікторівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 469-33-96. *E-mail: ludmilahimion@hotmail.com*
ORCID: 0000-0001-7699-8725

Information about the authors

Khairnasov Ruslan N. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv
ORCID: 0000-0002-7092-6752

Khairnasova Alina V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 133-29-40. *E-mail: dockhairnasova@gmail.com*
ORCID: 0009-0005-9472-5567

Khimion Liudmyla V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 469-33-96. *E-mail: ludmilahimion@hotmail.com*
ORCID: 0000-0001-7699-8725

ПОСИЛАННЯ

- Alammar N, Stein E. Irritable bowel syndrome: What treatments really work. *Med Clin North Am.* 2019;103(1):137-52. doi: 10.1016/j.mcna.2018.08.006.
- Altomare A, Di Rosa C, Imperia E, Emerenziani S, Cicala M, Guarino MPL. Diarrhea predominant-irritable bowel syndrome (IBS-D): Effects of different nutritional patterns on intestinal dysbiosis and symptoms. *Nutrients.* 2021;13(5):1506. doi: 10.3390/nu13051506.
- Cangemi DJ, Lacy BE. Management of irritable bowel syndrome with diarrhea: a review of nonpharmacological and pharmacological interventions. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019;12:1756284819878950. doi: 10.1177/1756284819878950.
- Dalrymple J, Bullock I. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in adults in primary care: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2008;336(7643):556-8. doi: 10.1136/bmj.39484.712616.AD.
- Ding XW, Liu YX, Fang XC, Liu K, Wei YY, Shan MH. The relationship between small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(22):5191-96. doi: 10.26355/eurrev_201711_13839.
- Duffy M, Boggiano VL, Ganesh R, Mueller M. Functional Gastrointestinal Disorders. *Prim Care.* 2023;50(3):429-46. doi: 10.1016/j.pop.2023.03.006.
- 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;45(5):604-16. doi: 10.1111/apt.13928.
- Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: A bridge between functional organic dichotomy. *Gut Liver.* 2017;11(2):196-208. doi: 10.5009/gnl16126.
- Guo H, Lu S, Zhang J, Chen C, Du Y, Wang K, et al. Berberine and rifaximin effects on small intestinal bacterial overgrowth: Study protocol for an investigator-initiated, double-arm, open-label, randomized clinical trial (BRIEF-SIBO study). *Front Pharmacol.* 2023;14:1121435. doi: 10.3389/fphar.2023.1121435.
- Gupta AK, Maity C. Efficacy and safety of *Bacillus coagulans* LBSC in irritable bowel syndrome: A prospective, interventional, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study [CONSORT Compliant]. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(3):e23641. doi: 10.1097/MD.00000000000023641.
- Huang KY, Wang FY, Lv M, Ma XX, Tang XD, Lv L. Irritable bowel syndrome: Epidemiology, overlap disorders, pathophysiology and treatment. *World J Gastroenterol.* 2023;29(26):4120-35. doi: 10.3748/wjg.v29.i26.4120.
- Kazmierczak-Siedlecka K, Ruszkowski J, Fic M, Folwarski M, Makarewicz W. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745: A non-bacterial microorganism used as probiotic agent in supporting treatment of selected diseases. *Curr Microbiol.* 2020;77(9):1987-96. doi: 10.1007/s00284-020-02053-9.
- Lacy BE, Moreau JC. Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: Diagnosis, etiology, and new treatment considerations. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2016;28(7):393-404. doi: 10.1002/2327-6924.12387.
- Lacy BE, Patel NK. Rome criteria and a diagnostic approach to irritable bowel syndrome. *J Clin Med.* 2017;6(11):99. doi: 10.3390/jcm6110099.
- Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, et al. ACG clinical guideline: Management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(1):17-44. doi: 10.14309/ajg.000000000001036.
- Li J, Zhu W, Liu W, Wu Y, Wu B. Rifaximin for irritable bowel syndrome: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(4):e2534. doi: 10.1097/MD.0000000000002534.
- Liu ZJ, Wei H, Duan LP, Zhu SW, Zhang L, Wang K. Clinical features of irritable bowel syndrome with small intestinal bacterial overgrowth and a preliminary study of effectiveness of Rifaximin. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2016;96(24):1896-902. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.24.005.
- Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(7):712-21.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2012.02.029.
- Martyniak A, Wójcicka M, Rogatko I, Piskorz T, Tomasiak PJ. A comprehensive review of the usefulness of prebiotics, probiotics, and postbiotics in the diagnosis and treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Microorganisms.* 2025;13(1):57. doi: 10.3390/microorganisms13010057.
- Mion F, Subtil F, Machon C, Roman S, Milalon A. The prevalence of small intestine bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome is much higher with lactulose than glucose breath test: Results of a retrospective monocentric study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2024;48(9):102482. doi: 10.1016/j.clinre.2024.102482.
- Ghoshal UC, Nehra A, Mathur A, Rai S. A meta-analysis on small intestinal bacterial overgrowth in patients with different subtypes of irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(6):922-31. doi: 10.1111/jgh.14938.
- Chen B, Kim JJ, Zhang Y, Du L, Dai N. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol.* 2018;53(7):807-18. doi: 10.1007/s00535-018-1476-9.
- Rezaie A, Heimanson Z, McCallum R, Pimentel M. Lactulose breath testing as a predictor of response to rifaximin in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(12):1886-93. doi: 10.14309/ajg.0000000000000444.
- Satish Kumar L, Pugalanthi LS, Ahmad M, Reddy S, Barkhane Z, Elmadi J. Probiotics in irritable bowel syndrome: A review of their therapeutic role. *Cureus.* 2022;14(4):e24240. doi: 10.7759/cureus.24240.
- Sebastián Domingo JJ. Irritable bowel syndrome. *Med Clin (Barc).* 2022;158(2):76-81. doi: 10.1016/j.medcli.2021.04.029.
- Wang J, Zhang L, Hou X. Efficacy of rifaximin in treating with small intestine bacterial overgrowth: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;15(12):1385-99. doi: 10.1080/17474124.2021.2005579.
- Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome foundation global study. *Gastroenterology.* 2021;160(1):99-114.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014.
- Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. *Am Fam Physician.* 2017;96(3):170-8.
- Zhang L, Wang HL, Zhang YF, Mao XT, Wu TT, Huang ZH, et al. Stress triggers irritable bowel syndrome with diarrhea through a spermidine-mediated decline in type I interferon. *Cell Metab.* 2025;37(1):87-103.e10. doi: 10.1016/j.cmet.2024.09.002.
- Capurso L. Thirty years of *Lactobacillus rhamnosus* GG: A review. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(1):1-41. doi: 10.1097/MCG.0000000000001170.
- Pace F, Pace M, Quartarone G. Probiotics in digestive diseases: Focus on *Lactobacillus* GG. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2015;61(4):273-92.
- Pais P, Almeida V, Yilmaz M, Teixeira MC. *Saccharomyces boulardii*: What Makes It Tick as Successful Probiotic? *J Fungi (Basel).* 2020;6(2):78. doi: 10.3390/jof6020078.
- Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, Cohen H, Eliakim R, Herrera-deGuise C, et al. World gastroenterology organisation global guidelines: Probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol.* 2024;58(6):533-53. doi: 10.1097/MCG.0000000000002002.
- Duffey HE, Hedin KA, Gelli HP, Vaaben TH, Sommer MOA. Genomic and phenotypic comparison of *Saccharomyces cerevisiae* and *Saccharomyces boulardii*. *bioRxiv.* 2025:2025.09.08.674931. doi: 10.1101/2025.09.08.674931.
- Fleiss JL, Levin B, Paik MC. Statistical methods for rates and proportions. 3rd ed. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 2003. 760 p.
- Conover WJ, Ronald LI. Rank Transformations as a Bridge Between Parametric and Nonparametric Statistics. *Am Stat.* 1981;35(3):124-9. doi: 10.2307/2683975.

Стаття надійшла до редакції 07.01.2026. – Дата першого рішення 12.01.2026. – Стаття подана до друку 18.02.2026