

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕ- И ПРОБИОТИКОВ В КОРРЕКЦИИ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ГЕМИКОЛЭКТОМИИ

Ли И. А., Сильвестрова С. Ю.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Ли Ирина Алексеевна

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Тел.: 304 7423

E-mail: omoterapevt@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Нормальная микрофлора играет ведущую роль в обеспечении и поддержании здоровья человеческого организма. В настоящее время большое внимание уделяется не только рациональному, но и так называемому оптимальному, или здоровому, питанию, которое предусматривает индивидуальный подбор пищи, максимально удовлетворяющей потребности человека в энергетических, пластических и регуляторных компонентах

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности пре- и пробиотика в коррекции микробиотенноза кишечника, влияния на частоту гиперэндотоксинемии и связанных с ней функциональных изменений печени и липидного обмена.

В ходе нашего исследования мы выявили изменения микробиотенноза кишечника, которые приводили к развитию эндотоксинемии, и связанные с ней изменения уровня печеночных ферментов и липидного состава крови у больных после различных вариантов гемиколэктомии. Всего для проведения лечения были отобраны 50 больных, перенесших гемиколэктомию с дисбиозом 2–4-й степени. В 1-й группе (25 больных) с преобладающими жалобами на запоры проводили терапию препаратом пребиотиком лактулоза (Дюфалак) в дозе 20–30 мл в день в течение 3 месяцев, во 2-й группе (25 больных) с жалобами на диарею проводили терапию пробиотиком бифиформ в суточной дозе по 2 капсулы 2 раза в день в течение 3 месяцев. Результаты проведенных исследований, выполненных после проведенного лечения показали, что прием про- и пребиотиков у больных после гемиколэктомии, имеет высокую эффективность в восстановлении микробиотенноза и оказывает положительное влияние не только на бактериальный состав микрофлоры, но и на функциональное состояние печени и уровень липидов в сыворотке крови больных.

Ключевые слова: гемиколэктомия; дисбиоз кишечника; эндотоксинемия; пребиотики, пробиотики.

SUMMARY

Normal microflora plays a key role in ensuring and maintaining the health of human body. Currently, much attention is paid not only to rational, but the so-called optimal, or health nutrition, which includes individual selection of food, the most satisfying human needs for energy, plastic and regulatory components.

The aim of our study was to evaluate the effectiveness of pre-and probiotics in correction of the intestine microbiocenosis, effect on the rate of the hyperendotoxemia and related functional changes in the liver and lipid metabolism. In our study, we identified changes of the intestine microbiocenosis, which led to endotoxemia to develop, and the associated changes in liver enzymes and lipid blood composition in patients after various variants of the hemicolectomy. During treatment were selected 50 patients with dysbiosis 2 - 4-th degree who underwent hemicolectomy. In the 1st group were patients (25 pat.) with the prevailing complaints of constipation that were performed therapy with lactulose prebiotics (Dyufalak) at 20 - 30 ml per day for 3 months. In the 2nd group were patients (25 pat.) with complaints of diarrhea and was conducted therapy with biform probiotic in a daily dose to 2 capsules 2 times a day for 3 months.

The results of studies performed after treatment showed that the admission of pro-and prebiotics in patients after hemicolectomy, has a high efficiency in micro biocenosis restoring and had a positive effect not only on bacterial composition of the microflora, but also on the functional state of the liver and lipid levels in patients serum.

Keywords: hemicolectomy; dysbiosis bowel; endotoxemia, prebiotics, probiotics.



Нормальная микрофлора играет ведущую роль в обеспечении и поддержании здоровья человеческого организма. Нарушение микробиоценоза кишечника показывает большое значение в патогенетических механизмах формирования различных заболеваний органов и систем [1; 2].

Многочисленные исследования последних десятилетий показали, что продукты питания содержат природные компоненты, обладающие не только пищевой ценностью для организма, но и регулирующие его многочисленные функции, в том числе и состав микрофлоры. В настоящее время большое внимание уделяется не только рациональному, но и так называемому оптимальному, или здоровому, питанию, которое предусматривает индивидуальный подбор пищи, максимально удовлетворяющей потребности человека в энергетических, пластических и регуляторных компонентах [3; 4].

При этом биологически активные вещества, к которым могут относиться про- и пребиотики, содержащиеся в продуктах питания, при систематическом употреблении способны поддерживать и регулировать конкретные физиологические функции организма, биохимические и поведенческие реакции, что может способствовать сохранению здоровья человека, его устойчивости к заболеваниям. И в этом случае речь идет о функциональном питании [5; 6]. Все препараты, которые используются для стабилизации микрофлоры, принято подразделять на пробиотики, пребиотики и синбиотики. Нужно помнить, что основным свойством функциональной системы является саморегуляция. Перечисленные группы как раз не вмешиваются в это свойство. После восстановления функциональной системы от врачей требуется контроль за стабильностью ее функционирования, и в этом отношении изучение метаболитов толстокишечной микрофлоры (КЖК) является простым, быстрым, удобным тестом, позволяющим осуществить скрининг и при необходимости использовать расшифровывающие методики исследования [7]. В настоящее время разработка и внедрение новых пре- и пробиотиков, а вернее алиментарных фармакобиотиков, в клиническую практику является наиболее перспективным направлением в терапии широкого круга заболеваний. Таким образом, необходимо отметить, что, несмотря на значительные успехи в изучении микрофлоры человека, многие проблемы еще далеки от своего разрешения [8].

Целью нашего исследования явилось оценить эффективность пре- и пробиотика в коррекции микробиоценоза кишечника, влияние на частоту гиперэндотоксинемии и связанные с ней функциональные изменения печени и липидного обмена.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе нашего исследования мы выявили изменения микробиоценоза кишечника по уровню короткоцепочечных жирных кислот и при бактериологическом исследовании кала, которые приводили к развитию эндотоксинемии, и связанные с ней изменения уровня печеночных ферментов и липидного состава крови у больных после различных вариантов гемиколэктомии. Было проведено лечение основным направлением, которым было восстановление микробиоценоза кишечника.

Всего для проведения лечения были отобраны 50 больных, перенесших гемиколэктомию с дисбиозом 2–4-й степени. В 1-й группе (25 больных) с преобладающими жалобами на запоры проводили терапию препаратом пребиотиком лактулоза (Дюфалак) в дозе 20–30 мл в день в течение 3 месяцев, во 2-й группе (25 больных) с жалобами на диарею проводили терапию пробиотиком бифидоформ в суточной дозе по 2 капсулы 2 раза в день в течение 3 месяцев. Больные были выбраны в группы простой рандомизацией — способом «конвертов». По основным клиническим, возрастным и гендерным характеристикам достоверно не отличались (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика клинических симптомов на фоне лечения представлена в табл. 2. Частота клинических симптомов, которые выявлялись до лечения, достоверно уменьшились после проведенного курса лечения. Полученные данные свидетельствовали о высокой эффективности пребиотика лактулоза (Дюфалак) и бифидосодержащего пробиотика бифидоформ в устранении основных клинических симптомов, особенно по уменьшению болевого синдрома, диспепсического синдрома и нормализации стула у больных после левосторонней гемиколэктомии.

При проведении повторного бактериологического исследования при проведении терапии отмечалась положительная динамика микробиологического состава. В табл. 3 представлены резуль-

Таблица 1

Показатели	Больные после гемиколэктомии (n = 50)	
	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 25)
Средний возраст (лет)	59,7 ± 16,3	67,8 ± 12,4
Мужчин/женщин	11/39	18/32
Длительность после гемиколэктомии (лет)	5,46 ± 2,5	5,87 ± 2,9

Таблица 2

ЧАСТОТА РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ У БОЛЬНЫХ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ					
Клинические симптомы		Количество больных до / после лечения			
		1-я группа (n = 25)		2-я группа (n = 25)	
Болевой синдром	в правом подреберье	21 (84%)	6 (24%)	16 (64%)	3 (12%)
	в эпигастральной области	12 (48%)	3 (12%)	9 (36%)	1 (4%)
	в левом подреберье	19 (76%)	2 (8%)	14 (56%)	3 (12%)
	в околопупочной области	14 (56%)	1 (4%)	24 (96%)	4 (16%)
	в проекции толстой кишки	23 (92%)	5 (20%)	17 (68%)	2 (8%)
Сухость во рту		12 (48%)	3 (12%)	21 (84%)	2 (8%)
Отрыжка воздухом		18 (72%)	5 (20%)	10 (40%)	1 (4%)
Изжога		20 (80%)	4 (16%)	15 (60%)	3 (12%)
Тошнота		24 (96%)	6 (24%)	9 (36%)	0
Горечь во рту		19 (76%)	1 (4%)	11 (44%)	1 (4%)
Метеоризм		23 (92%)	4 (16%)	19 (76%)	3 (12%)
Запоры		25 (100%)	4 (16%)	—	—
Диарея		—	—	25 (100%)	2 (8%)
Аппетит	снижен	15 (60%)	2 (8%)	12 (48%)	3 (12%)
	повышен	5 (20%)	1 (4%)	4 (16%)	0
	отсутствует	3 (12%)	0	6 (24%)	1 (4%)
Астенический синдром (общая слабость, утомляемость)		21 (84%)	2 (8%)	24 (96%)	3 (12%)

Примечание: * — достоверная разница между до и после лечения по χ^2 ; $p < 0,05$.

таты бактериологического исследования до и после терапии.

У больных на фоне лечения как про-, так и пребиотиком отмечалось достоверно увеличение микроорганизмов составляющих нормальную микрофлору кишечника бифидо- и лактобактерий. Количество колоний *Enterococcus spp.* и *E. coli Lac.* (+) достоверно уменьшилось. Таким образом, проведенный курс терапии способствовал восстановлению нормальной микрофлоры кишечника.

На фоне восстановления микрофлоры отмечались изменения в метаболической активности микрофлоры (табл. 4). У больных увеличился ОУММ, возросла экскреция уксусной кислоты и снизился анаэробный индекс, все изменения были статистически достоверны на фоне проведения терапии как лактулозой, так и препаратом бифиформ. Показатели после лечения восстановились до значений, соответствующих принятой норме экскреции короткоцепочечных жирных кислот. Таким образом, у больных после гемиколэктомии применение пре- и пробиотиков приводит к нормализации микробного состава и метаболической активности микрофлоры.

Нормализация микробного состава толстой кишки и его метаболической активности у больных

после гемиколэктомии сопровождалось снижением уровня эндотоксина, белка, связывающего эндотоксин, и числа больных с гиперэндотоксинемией, независимо от приема применяемого препарата (табл. 5).

У больных отмечалось достоверное снижение уровня как эндотоксина, так и белка, связывающего эндотоксин. Таким образом, применение про- и пребиотиков позволяет значительно снизить частоту гиперэндотоксинемии.

Для оценки функционального состояния печени у больных, получавших лечение, через 3 месяца терапии было проведено биохимическое исследование крови, результаты исследования представлены в табл. 6.

На фоне проводимой терапии пре- и пробиотиками у больных отмечалось достоверное снижение активности АСТ и АЛТ, ЩФ и ГГТП. Если до лечения повышение АСТ и АЛТ более двух норм отмечалось у 42 (84%) больных, то после лечения такой уровень ферментов сохранялся у 6 (12%) больных, достоверность разницы по $\chi^2 = 49,1$, $p < 0,001$. Также снижалось и число случаев повышения ЩФ и ГГТП выше нормальных значений: если до лечения лабораторные проявления холестаза отмечались у 23 (46%) больных, то через 3 месяца лечения они отмечались

Таблица 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КАЛА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ		
Микроорганизмы	Больные, получавшие бифидоформ (n = 25) до / после лечения	Больные, получавшие лактулозу (n = 25) до / после лечения
Бифидобактерии		
Обнаружены у больных (чел.)	25/25	25/25
Среднее количество КОЕ	$8,0 \cdot 10^6 / 5,0 \cdot 10^{9*}$	$7,6 \cdot 10^6 / 6,0 \cdot 10^{9*}$
Min/max количество КОЕ	$(< 1,0 \cdot 10^4 - 1,0 \cdot 10^8) /$ $(5,0 \cdot 10^8 - > 5 \cdot 10^9)$	$(< 1,0 \cdot 10^4 - 1,0 \cdot 10^8) /$ $(1,0 \cdot 10^8 - > 5 \cdot 10^9)$
Лактобактерии		
Обнаружены у больных (чел.)	25/25	25/25
Среднее количество КОЕ	$3,6 \cdot 10^7 / 4,5 \cdot 10^{9*}$	$4,0 \cdot 10^7 / 5,0 \cdot 10^{9*}$
Min/max количество КОЕ	$(< 1,0 \cdot 10^5 - 1,4 \cdot 10^8) /$ $(5,0 \cdot 10^8 - > 5,0 \cdot 10^9)$	$(< 1,0 \cdot 10^5 - 1,4 \cdot 10^8) /$ $(6,0 \cdot 10^8 - > 6,0 \cdot 10^9)$
Proteus spp.		
Обнаружены у больных (чел.)	8/0	7/0
S. aureus		
Обнаружены у больных (чел.)	2/0	2/0
Грибы рода Candida, плесневые грибы		
Обнаружены у больных (чел.)	11/0	9/0
Клостридии		
	9/0	8/0
Enterococcus spp.		
Кол-во больных	20/20	25/25
Среднее количество КОЕ	$4,3 \cdot 10^8 / 2,5 \cdot 10^{5*}$	$4,0 \cdot 10^8 / 3,0 \cdot 10^{5*}$
Min/max количество КОЕ	$(8,0 \cdot 10^7 - 8,6 \cdot 10^9) /$ $(< 1,0 \cdot 10^5 - 2,5 \cdot 10^6)$	$(8,0 \cdot 10^7 - 8,6 \cdot 10^9) /$ $(< 1,0 \cdot 10^5 - 2,0 \cdot 10^6)$
E. coli Lac. (+)		
Кол-во больных	25/25	25/25
Среднее количество КОЕ	$4,0 \cdot 10^9 / 3,5 \cdot 10^{5*}$	$(3,5 \cdot 10^9 / 3,0 \cdot 10^{5*})$
Min/max количество КОЕ	$(2,6 \cdot 10^8 - 6,6 \cdot 10^9) /$ $(< 1,0 \cdot 10^4 - 4,0 \cdot 10^5)$	$(< 2,6 \cdot 10^8 - 6,6 \cdot 10^9) /$ $(< 1,0 \cdot 10^4 - 5,0 \cdot 10^5)$
E. coli Lac. (—)		
Кол-во больных	9/0	7/0
E. coli гемолитические		
Кол-во больных	11/0	10/0
Коагулазонегативные стафилококки		
Кол-во больных	4/0	6/0

Примечание: * — достоверность разницы до после лечения по критерию Уилкоксона, $p < 0,05$.

у 3 (6%) больных, достоверность разницы по $\chi^2 = 18,7$, $p < 0,001$.

Была изучена и динамика изменений липидного спектра в крови больных получавших терапию. Результаты исследования липидного спектра крови представлены в табл. 7.

У больных, получавших терапию, произошло снижение уровня общего холестерина, триглицеридов и ХС-ЛПНП, выросла концентрация ХС-ЛПВП. Несмотря на достоверную положительную динамику, достичь значений уровня холестерина и ХС-ЛПНП до значений нормы удалось достигнуть

Таблица 4

ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ КЦЖК У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ГЕМИКОЛЭКТОМИИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ПРЕБИОТИКОМ ЛАКТУЛОЗА И ПРОБИОТИКОМ БИФИФОРМ				
Показатели	Больные после гемиколэктомии			
	1-я группа (n = 25), пребиотик		2-я группа (n = 25), пробиотик	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общий уровень микробных метаболитов	8,11 ± 0,5	13,82 ± 0,14*	8,21 ± 0,56**	10,94 ± 1,25*
Анаэробный индекс	0,83 ± 0,08	0,67 ± 0,18*	0,82 ± 0,1	0,71 ± 0,15
Уксусная (C2)	4,42 ± 0,17	6,72 ± 0,63*	4,68 ± 0,15	6,14 ± 0,27*
Пропионовая (C3)	1,98 ± 0,11	1,64 ± 0,27	1,76 ± 0,11	1,87 ± 0,18
Масляная (C4)	0,85 ± 0,03	1,72 ± 0,19*	0,86 ± 0,04	1,68 ± 0,27*
Валериановая (C5)	0,33 ± 0,15	0,38 ± 0,10	0,3 ± 0,12	0,42 ± 0,19*
Изомасляная (IC4)	0,19 ± 0,09	0,31 ± 0,13*	0,21 ± 0,08	0,26 ± 0,17
Изовалериановая (IC5)	0,31 ± 0,11	0,42 ± 0,29	0,33 ± 0,12	0,39 ± 0,14

Примечание: * — достоверность разницы между группами до и после лечения, $p < 0,05$.

Таблица 5

УРОВЕНЬ ЭНДОТОКСИНА И LBP В КРОВИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ГЕМИКОЛЭКТОМИИ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ			
маркеры	Больные после гемиколэктомии (n = 50)		Достоверность разницы
	до лечения	после лечения	
Эндотоксин (EU/ml)	17,8 ± 3,74	6,3 ± 3,57	$t = 15,7; p < 0,001$
Белок, связывающий эндотоксин (Human LBP µg/ml)	12,7 ± 3,12	4,8 ± 2,6	$t = 13,8; p < 0,001$
Количество больных с гиперэндотоксинемией	41 (82%)	1 (2%)	$\chi^2 = 62,4; p < 0,001$

Таблица 6

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ		
Лабораторные показатели	Больные после гемиколэктомии (n = 50)	
	до лечения	после лечения
Билирубин общий (мкмоль/л)	13,84 ± 1,92	12,74 ± 3,82
АСТ (Ед/л)	84,19 ± 6,48	41,18 ± 7,73*
АЛТ (Ед/л)	75,60 ± 9,64	35,49 ± 9,25*
ГГТП (Ед/л)	74,81 ± 5,83	39,51 ± 4,71*
ЩФ (Ед/л)	153,67 ± 8,15	85,94 ± 12,6*
Амилаза (Ед/л)	62,46 ± 7,64	54,75 ± 6,19

Примечание: * — достоверность до и после лечения, $p < 0,05$.

не у всех больных: у 28 (56%) больных уровень этих показателей превышал рекомендуемую норму, и только у 11 (22%) больных уровень ХС-ЛПНП снижался ниже значений, принятых как целевой при гипополипидемической терапии (ниже 3,0 ммоль/л).

Проведенное лечение про- и пребиотиками позволило уменьшить проявления эндотоксинемии, снизить активность поражения печени, ассоциированного с ней, и дало статистически значимое снижение уровня липидов в крови больных после гемиколэктомии.

Таблица 7.

ДИНАМИКА ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ ПОСЛЕ 3-МЕСЯЧНОГО КУРСА ПРЕ- И ПРОБИОТИКАМИ		
Показатели	Больные после гемиколэктомии (n = 50)	
	до лечения	после лечения
Общий холестерин	6,94 ± 1,31	5,31 ± 1,12*
ХС-ЛПНП	5,24 ± 1,21	3,61 ± 0,92*
ХС-ЛПВП	1,06 ± 0,24	1,5 ± 0,26*
Триглицериды	2,02 ± 0,81	1,56 ± 0,85*

Примечание: * — достоверное отличие в сравнении с показателями до лечения, $p < 0,05$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований, выполненных после проведенного лечения, показали, что ликвидация нарушений микробного биоценоза приводила к улучшению или ликвидации выявленных нами изменений у больных с гемиколэктомией, что доказывает взаимосвязь установленной нами патологии с нарушением микробиоценоза, которые

возникают вследствие нарушения анатомической целостности толстой кишки после гемиколэктомии. Также было показано, что прием про- и пребиотиков у больных после гемиколэктомии имеет высокую эффективность в восстановлении микробиоценоза и оказывает положительное влияние не только на бактериальный состав микрофлоры, но и на функциональное состояние печени и уровень липидов в сыворотке крови больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барановский А. Ю., Кондрашина Э. А. Дисбактериоз кишечника. — СПб.: Питер, 2007. — 240 с.
2. Звягинцева Т. Д., Сергиенко Е. И. Дисбактериоз кишечника: клиническое значение и перспективы лечения // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 3. — С. 70–74.
3. Парфенов А. И., Калоев Ю. К., Сафонова С. А. и др. Дисбактериоз кишечника // Моск. мед. журнал. — 1998. — № 1. — С. 12–17.
4. Бондаренко В. М., Грачева Н. М. Препараты пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков в терапии и профилактике кишечных дисбактериозов // Фарматека. — 2003. — № 7. — С. 56–63.
5. Collins M. D., Gibson G. R. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut // Am. J. Clin. Nutr. — 1999. — Vol. 69, № 5. — P. 1052–1057.
6. Floch M. H., Hong-Curtiss J. Probiotics and functional foods in gastrointestinal disorders // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2001. — Vol. 3, № 4. — P. 343–350.
7. Ардатская М. Д. Диагностическое значение содержания короткоцепочечных жирных кислот при синдроме раздраженного кишечника // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2000. — № 10 (3). — С. 36–41.
8. Бредихина Н. А., Митрохин С. Д., Орловский А. А. Современные подходы к лечению и профилактике дисбактериоза кишечника // Рос. гастроэнтерол. журнал. — 1998. — № 2. — С. 18–27.