



## ОБ ОПЫТЕ СОХРАНЕНИЯ РЕМИССИИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Григорьева Г.А., Полякова Л.В., Гольшева И.В.

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

### РЕЗЮМЕ

В работе представлены результаты применения метода ГБО и метода коррекции кишечной микрофлоры жидкими синбиотическими биокомплексами «Нормофлорины» на втором этапе лечения ВЗК в стадии сохранения ремиссии. Актуальность проблемы заключается в том, что не решены вопросы минимизации нежелательных явлений и улучшения качества жизни больных ВЗК. Результаты совместного применения метода ГБО и метода коррекции кишечной микрофлоры жидкими синбиотическими биокомплексами «Нормофлорины», дают возможность лучшей коррекции микробиоценоза толстой кишки. Биокомплексы «Нормофлорины» и метод ГБО следует включать программы лечения больных ВЗК на этапе поддержания ремиссии.

**Ключевые слова:** болезнь Крона; язвенный колит; гипербарическая оксигенация; нарушение микробиоценоза кишечника; синбиотики.

### SUMMARY

The results of hyperbaric oxygenation and correction (HOC) method of intestinal microflora by liquid sinbiotic biocomplex «Normoflorin» at the second phase of the treatment of IBD under conservation of remission. The unresolved issues of minimization of adverse events and improvement the quality of life of patients with IBD, reveal the actuality of the problem. The results of joint usage of the method of hyperbaric oxygenation and correction method with liquid intestinal microflora synbiotic biocomplex «Normofloriny», allow a better correction mikrobiocenozis of the bowel. Biocomplexes «Normofloriny» and the HBO method should include treatment programs for patients with IBD during the maintenance of remission.

**Keywords:** crohn's disease, ulcerative colitis, hyperbaric oxygen therapy; violation of microbiocenosis of the intestine; synbiotics.

Хронический характер течения язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) диктует необходимость двухэтапного лечения. Первый этап предусматривает индукцию ремиссии. Цель второго — сохранение ремиссии. Что касается первого этапа, то в настоящее время достигнуть ремиссии удается у значительного числа больных.

Несмотря на неясность этиологии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), достигнутые успехи в изучении механизмов развития этих заболеваний дали возможность разработать программы патогенетической терапии и совершенствовать методы лечения.

В течение последних двух десятилетий разработаны и нашли свое применение в лечении БК и ЯК препараты 5-аминосалициловой кислоты с высвобождением месалазина в различных отделах

желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Использование глюкокортикоидов при ВЗК началось в 1950-е годы. И сегодня глюкокортикоиды считаются самыми эффективными и наиболее часто применяемыми препаратами при тяжелых и среднетяжелых формах ЯК и БК. Учитывая частое развитие побочных эффектов при системной терапии глюкокортикоидами и эффективность местного их применения при ВЗК, были созданы лекарственные формы, позволяющие доставлять препарат непосредственно к очагу воспаления в кишечнике и обладающие минимальной системной биодоступностью. Наиболее многообещающим показал себя будесонид (буденофальк), синтетический глюкокортикоид, обладающий высокой аффинностью к глюкокортикоидным рецепторам, выраженной противовоспалительной активностью



и низкой системной биодоступностью. Для лечения рефрактерных и стероидозависимых форм БК в течение последних двух десятилетий стал использоваться циклоспорин А.

Одно их перспективных направлений в разработке новых методов лечения БК и ЯК связывается с антителами к фактору некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ). Фактору некроза опухоли как противовоспалительному цитокину приписывается одна из ключевых ролей в развитии воспалительного процесса при ЯК и БК. Лечение ингибиторами ФНО $\alpha$  (инфликсимаб) привело к впечатляющим клиническим результатам.

В то же время тактика ведения больных на втором этапе до настоящего времени четко не определена. Не решены вопросы минимизации нежелательных явлений, уменьшения риска тяжелых инфекций и улучшения качества жизни пациентов.

Само собой разумеется, что на втором этапе для сохранения ремиссии должны использоваться средства, не обладающие выраженными побочными эффектами. В настоящее время этим требованиям отвечают препараты 5- АСК. Что касается других средств, применяемых для поддержания ремиссии воспалительных заболеваний кишечника (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат), то их использование ограничивается выраженными побочными действиями.

Результаты нашего проспективного долгосрочного (1980–2010 гг.) исследования в группе больных ЯК (277) и БК (242) показали, что одним из средств поддержания ремиссии могут быть гипербарическая оксигенация (ГБО) и терапия комплексными пробиотическими препаратами, учитывая их лечебно-профилактическое назначение.

При рассмотрении вопроса о включении ГБО в комплексную терапию больных ЯК и БК учитывались результаты контролируемых исследований, свидетельствующих о нарушениях в микроциркуляторном русле кишечника при этих заболеваниях, развитии гипоксии тканей, изменениях в обмене биологически активных веществ. В соответствии с современными представлениями различают гипоксию дыхательную, сердечно-сосудистую (циркуляторную), гемическую (кровяную) и тканевую. При рассматриваемых нами заболеваниях прежде всего следует говорить о локальной циркуляторной гипоксии, которая возникает из-за местных нарушений периферического кровообращения (тромбоз, эмболия сосудов в зонах ишемии, воспаления стаза и о гемическом варианте гипоксии, развитие которого связано с уменьшением кислородной ёмкости крови вследствие снижения содержания гемоглобина. Тканевая гипоксия, возникающая вторично, связана с физико-химическими изменениями внутренней среды, нарушениями структуры мембран митохондрий из-за бактериально-токсических и иммунных влияний, электролитного и гормонального дисбаланса [3; 4]. На этом фоне снижается окислительная активность мембран, тканевое потребление кислорода и интенсивность процессов обмена веществ. Чаще всего гипоксия носит смешанный характер. Купировать

её может именно гипербарическая оксигенация. Лекарственные препараты, особенно при длительном приёме, также нередко оказывают повреждающее действие на митохондрии. Хорошо известно лечебное действие ГБО как средства помощи и предупреждения отдалённых последствий различных отравлений, положительное влияние на различные уровни системы адаптации организма, фармакодинамику, фармакокинетику и токсичность лекарств. Оказывая существенное влияние на макроорганизм, ГБО способна также изменять некоторые биологические свойства микроорганизмов, снижая их токсикогенность [2; 3].

Всё вышеизложенное явилось основанием для включения метода ГБО в комплексную терапию больных ВЗК и разработки принципов его применения. В течение 20 лет пациентам, кроме базисной терапии, назначаемой в зависимости от тяжести ВЗК, проводились курсы гипербарической оксигенации (ГБО). В процессе исследования изучено влияние ГБО на состояние слизистой оболочки кишки и на состав кишечной микрофлоры. Рентгенологические, морфологические и морфометрические данные свидетельствовали, что после одного курса ГБО резко выраженная воспалительная реакция в слизистой оболочке толстой кишки оставалась в 6,9% случаев, умеренная — в 24,1%. Значительно возросло число случаев со слабовыраженной воспалительной реакцией (20,7% до ГБО, 58,6% — после одного курса ГБО). В 10% морфометрические показатели соответствовали норме. Это явилось основанием для вывода об эффективности метода ГБО и в то же время недостаточности одного курса лечения, поскольку после него у части больных при эндоскопическом исследовании все еще обнаруживались участки эрозивно-язвенных поражений, а сохраняющаяся воспалительная реакция в слизистой оболочке кишечника больных с клинической и эндоскопической ремиссией не исключала развития рецидива.

Учитывая важную роль микробиоценоза в функциональной деятельности желудочно-кишечного тракта и колонизационной резистентности слизистой оболочки кишечника, представляло интерес изучить также и состояние кишечной микрофлоры у больных до и после лечения ГБО. Стадии дисбактериоза определялись по классификации Г.Г. Кузнецовой [4]. Эта классификация проста и удобна в применении как на практике, так и в процессе проведения исследований.

По результатам проведенных исследований дисбиотические изменения кишечной микрофлоры различной степени выраженности определялись до начала лечения ГБО у всех больных ЯК и БК.

Первая стадия дисбактериоза, характеризующаяся резко выраженными изменениями аэробной



флоры или изменением одного из компонентов защитной флоры, определялась у больных ЯК в 26,9% случаев, у больных БК — в 36%.

Вторая стадия — доминирование ферментативно-неполноценных штаммов эшерихий и атипичных для нормальной микрофлоры видов энтеробактерий на фоне дефицита или изменений свойств бифидобактерий — имела место в 19,2% случаев ЯК и в 16,0% случаев БК.

Третья стадия — обнаружение ассоциаций гемолитических бактерий при выраженных изменениях группы энтеробактерий и защитной микрофлоры — наблюдалась в 11,5% и 16,0% соответственно.

Четвертая стадия, характеризующаяся повышением количественного содержания бактерий рода протей и других протеолитически активных микроорганизмов на фоне глубоких изменений защитной и аэробной микрофлоры, установлена в 42,4% случаев ЯК и 32,0% БК.

Результаты контрольных наблюдений за микробиоценозом на протяжении всего цикла лечения ГБО указывали на постепенное уменьшение степени выраженности дисбиотических сдвигов от IV стадии дисбиоза через все промежуточные вплоть до восстановления у части больных эубиоза (рис. 1, 2). При возникновении рецидивов ЯК и БК происходило резкое ухудшение в составе кишечной микрофлоры вплоть до возврата к III

и IV стадиям дисбиоза. Нормализация микрофлоры на фоне лечения ГБО, таким образом, не носила стойкого характера. Это диктовало необходимость повышенного внимания к состоянию кишечной микрофлоры при ЯК и БК, особенно в периоды рецидивов, и требовало повторных курсов ГБО [2; 3].

Итогом включения метода ГБО в комплексную терапию ЯК и БК явилось значительное улучшение состояния больных (ремиссия в 49,1% случаев, улучшение в 36,9% случаев). Выраженная положительная динамика заболевания дала возможность в ряде случаев отказаться от приёма кортикостероидов, уменьшить дозы нестероидных противовоспалительных средств. Отсутствие положительного эффекта зафиксировано в 14% случаев. Анализ этих случаев позволил выделить 2 причины неэффективности метода: включение ГБО в комплексную терапию на поздних стадиях ЯК и БК и длительный приём пациентами больших доз кортикостероидных препаратов до назначения им ГБО. Анализ полученных результатов позволил выработать рациональные схемы применения ГБО в зависимости от формы заболевания и характера клинического течения. Многолетние наблюдения показали необходимость проведения повторных курсов ГБО с частотой 2 раза в год при обострениях о и 1 раз в год при сохраняющейся ремиссии. В то же время нестойкий характер

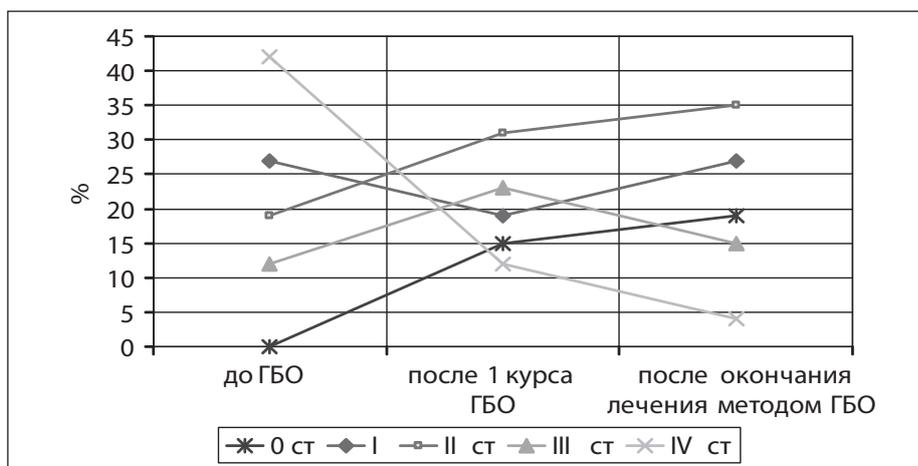


Рис. 1. Изменение кишечной микрофлоры у больных ЯК

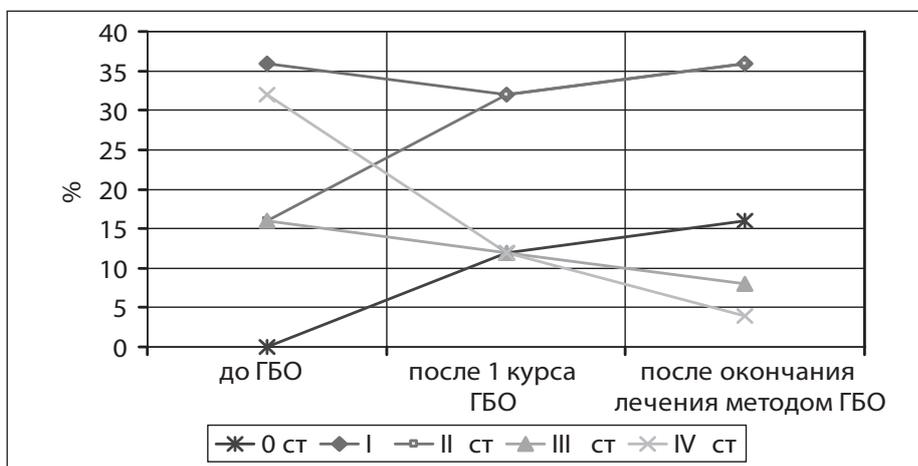


Рис. 2. Изменение кишечной микрофлоры у пациентов с БК

улучшения микрофлоры после ГБО, резкий дисбиотический сдвиг в ее составе в периоды обострений вызывал необходимость поисков других препаратов, которые в комплексе с ГБО делали бы ремиссию более устойчивой и длительной. При этом нельзя забывать, что существует группа лиц, которым ГБО противопоказана из-за сопутствующей патологии (клаустрофобия, нарушение проходимости евстахиевых труб и каналов, наличие полостей в легких, наличие в анамнезе судорожных припадков и спонтанных пневмотораксов). Пациенты, составляющие эту группу и имеющие легкую или среднюю форму ВЗК, в период ремиссии поддерживаются только препаратами 5-аминосалициловой кислоты. Узначительной части из них сохраняется дисбактериоз различной степени выраженности. Чем ближе к атаке, тем выше стадия дисбактериоза.

В поисках средств, способствующих (наряду с ГБО) продлению ремиссии ВЗК, наше внимание было обращено на жидкие комплексные синбиотические препараты нового поколения — «Нормофлорины», соединяющих в себе представителей лактобацилл и бифидобактерий. Пробиотики в составе нормофлоринов:

Нормофлорин «Л» — культуры лактобактерий (*L.acidophilus*)

Нормофлорин «Б» — культуры бифидобактерий (*B.bifidum* и *B.longum*)

Нормофлорин-Д» — культуры трех видов бактерий (*B.bifidum*, *B.longum* и *L.casei*).

Результатами целого ряда работ показано, что синбиотики проявляют в отношении микробиоты более длительный корректирующий и поддерживающий эффекты, чем пробиотики и пребиотики, применяемые раздельно.

Кроме того, в состав Нормофлоринов входят органические кислоты, в том числе короткоцепочечные жирные кислоты, которые обладают заметным бактериостатическим и антиадгезивным эффектом, способностью индуцировать хемотаксис бактерий, а также играют роль репеллентов по отношению к ряду болезнетворных бактерий, лизоцим и перекись водорода — обеспечивающие антибактериальный эффект по отношению к представителям условно-патогенной микрофлоры. Среди них большое значение имеет масляная кислота, которая участвует в энергообеспечении колоноцитов, регулирует процесс пролиферации и дифференцировки эпителия, контролирует патологический рост колоноцитов.

«Нормофлорины» применяются для нормализации состава и биологических свойств кишечной микрофлоры и улучшения функционального состояния желудочно-кишечного тракта. Бактерии в препаратах находятся в биологически активном состоянии и начинают проявлять свою активность

с первых минут попадания на слизистую, Они устойчивы к желудочному соку, что позволяет преодолевать желудочный барьер и осуществлять быструю колонизацию.

Нами проведено клиническое исследование, целью которого было определение влияния синбиотиков на качественный и количественный состав микрофлоры кишечника у больных ВЗК.

Обследовано 37 больных с ВЗК, из них 24 женщины, 13 мужчин. Средний возраст 35 лет. Группу сравнения, соответствующую по полу и возрасту основной группе, составили пациенты, в лечении которых не использовался метод ГБО (30). До назначения нормофлоринов пациенты основной группы имели дисбактериоз разной степени выраженности и нарушение функции кишечника (запоры – 9, поносы – 18, нормальный стул – 10). Дисбактериоз I стадии наблюдался у 5 пациентов, II стадии – у 27, III стадия имелись у 5 человек. Дисбактериоз IV стадии не наблюдался ни у одного пациента основной группы. Всем больным проводилось исследование микробиоты кишечника в динамике: до, через две недели после назначения нормофлоринов и по окончании терапии (через месяц от начала лечения). Курс лечения 1 месяц. Схема назначения нормофлоринов: – утром и в обед «Нормофлорин «Л», вечер – «Нормофлорин»-Б или Д;. Назначение нормофлоринов с профилактической целью начиналось сразу после проведения курса ГБО. В зависимости от нарушения функции кишечника комбинация использования средств могла меняться, но режим оставался прежним.

Результаты, основанные на анализе проведенного исследования, показали следующее:

Совместное применение метода ГБО и жидких симбиотических комплексов «Нормофлорины» дает возможность лучшей коррекции изменений в кишечной микрофлоре, чем раздельное использование этих методов

«Нормофлорины», так же как и ГБО, следует включать в программу лечения больных ВЗК на этапе поддержания ремиссии

Восстановление кишечной микробиоты толстой кишки в группе больных, не получавших ГБО, происходит медленнее, чем при совместном применении нормофлоринов и ГБО.

«Нормофлорин-Б» способствуют быстрому устранению явлений длительного дискомфорта в прямой кишке при ЯК в форме проктита, что значительно улучшает качество жизни больных. Препарат следует назначать как *per os*, так и в клизмах.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В.М., Шапошникова Л.И. Клинический эффект жидких симбиотических биокомплексов, содержащих физиологически активные клетки бифидобактерий и лактобацилл. — М., 2009. — 95 с.
2. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. Болезнь Крона. — М.: Медицина, 2007. — 183 с.

3. Григорьева Г.А., Полякова Л.В. Метод гипербарической оксигенации в комплексной лечении язвенного колита и болезни Крона. Практическое руководство для врачей. — М., 2010. — 32с.
4. Кузнецова Г.Г. О стадиях нарушения биоценоза кишечника при хронических колитах. — М.: Сов.медицина, 1973, II. — С. 62.

