

## ПРОБИОТИКИ В ЛЕЧЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

*Ардатская М. Д., Минушкин О. Н.*

ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ, г. Москва

*Ардатская Мария Дмитриевна*

*Тел. 8 (916) 544-02-00*

### РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка клинической эффективности биокомплексов «Нормофлорин Л, Б» в лечении функциональных заболеваний кишечника с синдромом запора. Обследовано 30 пациентов с функциональными заболеваниями кишечника (Римские критерии III, 2006): с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием запора — 16 человек, с функциональным запором — 14 человек.

Критериями оценки эффективности служили: динамика клинических симптомов, бактериологическое исследование кала до и после лечения, время транзита по кишечнику активированного угля — «карболеновая проба», определение короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в кале методом газо-жидкостной хроматографии до и после лечения.

Результаты исследования. При терапии Нормофлорином наблюдается нормализация двигательной активности кишечника; происходят положительные сдвиги в составе экосистемы толстой кишки, заключающиеся в изменении метаболической активности толстокишечной микрофлоры и ее родового состава, нормализации анаэробно-аэробных взаимоотношений, восстановлению внутриполостного окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды; устраняются явления кишечной диспепсии (урчание, метеоризм). Биокомплексы «Нормофлорины» характеризуются хорошей переносимостью и безопасностью. Положительный эффект «последствия» препаратов сохраняется минимум в течение 2-х недель. Эти данные позволяют рекомендовать использовать биокомплексы Нормофлорины в лечении функциональных заболеваний кишечника.

**Ключевые слова:** функциональные заболевания кишечника, синдром запора, микрофлора, пробиотики, Нормофлорины Л, Б, короткоцепочечные жирные кислоты.

*Ardatskaya M. D, Minushkin O. N.*

### SUMMARY

Probiotics in the treatment of functional bowel disease

Objective: to evaluate the clinical effectiveness of biocomplexes «Normoflorin L, B» in the treatment of functional bowel disease with constipation syndrome.

The study involved 30 patients with functional bowel disease (Rome criteria III, 2006), with irritable bowel syndrome with predominance of constipation — 16 people with functional constipation — 14 people.

The criteria of efficacy were: the dynamics of clinical symptoms, bacteriological examination of feces before and after treatment, intestinal transit time of Activated Charcoal- «carbolen» test the definition of short-chain fatty acids (SFA) in the feces by gas-liquid chromatography before and after treatment.

The results of the study. In Normoflorin therapy there comes normalization of intestinal motor activity; positive changes in colon ecosystem, consisting of changes of metabolic activity of colonic microflora and its generic composition, normalization of anaerobic-aerobic relations, restoration of intracavitary redox potential of the luminal environment; eliminating the symptoms of intestinal dyspepsia (rumbling, flatulence). Bio-complexes Normofloriny are characterized by good tolerability and safety. The positive effect of «aftereffect» of drugs persists for at least 2 weeks. These data allow us to recommend the use of bio-complexes Normofloriny in treatment of functional bowel disease. These data allow to recommend the use of bio-complexes Normofloriny in treatment of functional bowel disease.

**Keywords:** functional bowel disease, syndrome, constipation, microflora, probiotics, Normofloriny L, B, short chain fatty acids.

В настоящее время все большее внимание уделяется роли нарушений микрофлоры в возникновении и формировании клинических проявлений функциональных заболеваний кишечника [2; 7; 8; 14].

Это объясняется большим числом ее локальных и системных функций, к которым можно отнести: трофическое и энергетическое обеспечение макроорганизма; энергообеспечение эпителия; регулирование перистальтики кишечника; участие в регуляции дифференцировки и регенерации тканей, в первую очередь эпителиальных; обеспечение цитопротекции; детоксикация и выведение эндо- и экзогенных ядовитых соединений, разрушение мутагенов, активация лекарственных соединений; образование сигнальных молекул, в том числе нейротрансмиттеров; стимуляция иммунной системы, в том числе и местной; образование иммуноглобулинов; повышение резистентности эпителиальных клеток к мутагенам (канцерогенам); ингибирование роста патогенов и их адгезии к эпителию; перехват и выведение вирусов; поддержание ионного гомеостаза организма и физико-химических параметров гомеостаза приэпителиальной зоны; регуляция газового состава полостей; поставка субстратов глюконеогенеза и липогенеза; участие в метаболизме белков, в энтерогепатической циркуляции желчных кислот, стероидов и других макромолекул; хранилище микробных плазмидных и хромосомных генов; синтез витаминов группы В, пантотеновой кислоты и др. [1; 4; 7; 14; 16; 17].

При этом функции микрофлоры осуществляются путем внутриклеточных (фагоцитоза, эндоцитоза и др.); дистанционных («сигнальные молекулы») и контактных (через образ-распознающие рецепторы (ОРР) взаимодействий [4; 11; 17].

Таким образом, учитывая тесную взаимосвязь между микрофлорой и макроорганизмом, необходимость ее коррекции прочно вошла в число основных принципов лечения патологии ЖКТ, в частности функциональных заболеваний кишечника [1; 3; 11; 18].

Спектр средств, используемых для восстановления численности и качественного состава микрофлоры кишечника, включает в себя две большие группы препаратов:

- **пробиотики** — живые микроорганизмы и вещества микробного происхождения, оказывающие при естественном способе введения благоприятные эффекты на физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма через оптимизацию его микроэкологического статуса);
- **пребиотики** — препараты или биологические активные добавки немикробного происхождения, неперевариваемые в кишечнике, способные оказывать позитивный эффект на организм через стимуляцию роста и /или метаболической активности нормальной микрофлоры кишечника [5; 14].

Их включение в программы терапии различных заболеваний преследует следующие основные цели [1; 7; 11]:

1. улучшение клинического течения основного заболевания — снижение выраженности и длительности существования клинических симптомов, улучшение ближайших и отдаленных результатов лечения, профилактика осложнений, снижение частоты рецидивирования хронических заболеваний;
  2. повышение эффективности других методов лечения (за счет восстановления чувствительности рецепторного аппарата кишечника);
  3. профилактика побочных эффектов фармакотерапии;
  4. повышение качества жизни пациентов.
- Эффекты воздействия пробиотиков на организм человека можно условно разделить на три большие группы [3; 5; 10; 14]:

#### 1. Эффекты общего характера

- синтез нутриентов и антиоксидантов;
- активация MALT-системы;
- модуляция ответа Th1/Th2;
- контроль потенциально патогенных микробов;
- снижение продукции эндотоксинов;
- снижение мутагенности.

#### 2. Гуморальные эффекты:

- ингибирование синтеза IgE;
- стимуляция продукции IgA;
- стимуляция выработки NO;
- модулирование цитокинового ответа.

#### 3. Клеточные эффекты:

- стимуляция работы макрофагов;
- стимуляция роста и регенерации клеток;
- восстановление физиологического апоптоза.

Долговременное применение пробиотиков и оценка их эффективности и безопасности позволили выработать строгие требования, которым должны соответствовать эти средства, а именно [3; 5; 10; 14]:

- содержать микроорганизмы, пробиотический эффект которых доказан в рандомизируемых контролируемых исследованиях;
- обладать стабильной клинической эффективностью;
- быть непатогенным и нетоксичным, не вызывать побочных эффектов при длительном применении;
- оказывать положительное влияние на организм хозяина (например, увеличивать резистентность к инфекциям);
- обладать колонизационным потенциалом, т.е. сохраняться в пищеварительном тракте

до достижения максимального положительного эффекта (быть устойчивым к низкой кислотности, органическим и желчным кислотам, антимикробным токсинам и ферментам, продуцируемым патогенной микрофлорой);

- быть стабильным и сохранять жизнеспособные бактерии при длительном хранении.

Принципиальные требования также предъявляются и к штаммам бактерий, на основе которых создаются пробиотики.

Они должны:

- быть выделены от здоровых людей и идентифицированы до вида по фено- и генотипическим признакам;
- иметь генетический паспорт;
- обладать широким спектром антагонистической активности в отношении патогенных и условно патогенных микроорганизмов;
- не должны угнетать активность нормальной микрофлоры;
- быть безопасным для людей, включая иммунологическую безопасность;
- производственные штаммы должны быть стабильными по биологической активности и удовлетворять технологическим требованиям.

Можно выделить несколько групп микроорганизмов, которые используются в лечебных препаратах — пробиотиках и пищевых (пробиотических) продуктах: Бифидобактерии (*Bifidobacterium bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. breve*, *B. adolescentis*, *B. lactis*, *B. animalis*, *B. thermophilum*), Лактобациллы (*Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarium*, *L. casei* spp. *ramnosus*, *L. brevis*, *L. delbrueckii* spp. *bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. fermentum*, *L. reuteri*, *L. cellobiosus*, *L. curvatus*), Лактококки (*Lactococcus* spp. *cremonis*, *L. lactis* spp. *lactis*), кишечная палочка (*Escherichia coli*), энтерококки (*Enterococcus faecium*, *E. faecalis*), стрептококки (*Streptococcus salivarius* spp. *thermophilus*, *S. cremoris*, *S. lactis*, *S. diaacetylactis*, *S. intermedius*), пропионибактерии (*Propionibacterium acnes*), бациллы (*Bacillus subtilis*, *B. cereus*, *B. licheniformis*), грибы-сахаромицеты (*Saccharomyces boulardii*, *S. cerevisiae*).

Пробиотики могут содержать как монокультуру, так и комбинацию из нескольких видов микроорганизмов (симбиотики).

Однако следует согласиться с мнением авторов [8; 9], что с расширением объема знаний о сложности и многообразии экосистемы кишечника концепция применения пробиотиков как факторов длительной колонизации находит все меньше сторонников. Но это не умаляет достоинств препаратов этой группы в связи с их выраженными другими полезными эффектами.

Эффект пробиотических препаратов усиливается, если в их составе есть продукты *микробного происхождения*, выступающие в роли своеобразных «сигнальных молекул» (короткоцепочечные жирные

кислоты (КЖК), молочная кислота и др.), и пребиотические компоненты (лактитол и др.).

Таким образом, современные пробиотики решают широкий круг задач [3; 9; 10; 14; 18]:

- селективная стимуляция иммунной системы;
- воздействие на ключевое звено (звенья) патогенеза болезни (токсины, адгезию, инвазию, транслокацию);
- влияние на отдельный механизм действия основного лекарственного препарата (например, улучшение антимикробного эффекта действия антибиотиков);
- «переключение» ответа макроорганизма на воздействие патогенетического фактора (например, при иммуносупрессии, воспалительных заболеваниях кишечника);
- профилактика реинфекции;
- дополнение эффектов основного препарата (например, регуляторов моторики и т. д.).

Последнее приобретает огромное значение при лечении пациентов с функциональными заболеваниями кишечника, протекающими с синдромом запора, которые вынуждены применять слабительные средства, имеющие достаточно часто выраженные побочные эффекты.

Все вышеизложенное приглашает к дальнейшему поиску по расширению возможностей использования пробиотиков, учитывая их многофункциональность, в схемах лечения различной патологии ЖКТ.

**Цель настоящего исследования** — оценить клиническую эффективность биокомплексов Нормофлорин Л, Б в лечении функциональных заболеваний кишечника с синдромом запора.

## СОСТАВ

Биокомплексы Нормофлорины — жидкие синбиотики, эффективность которых обусловлено с трехкомпонентным составом: пробиотики, бактериальные метаболиты (органические кислоты, бактериоцины, лизоцим) и пребиотик лактитол. Пробиотики в составе нормофлоринов живые, физиологически активные, действие которых начинается с первых минут контакта со слизистой.

**Нормофлорин Л** — культуры лактобактерий (*L. acidophilus* не менее  $10^{10}$  КОЕ/мл).

**Нормофлорин Б** — культуры бифидобактерий (*Bifidobacterium longum*, *B. Bifidum* не менее  $10^{10}$  КОЕ/мл).

Активными компонентами, входящими в состав Нормофлоринов, являются органические кислоты: молочная, янтарная и короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК). КЖК оказывают многофакторное влияние на физиологию клеток кишечника. Бактериальные метаболиты обеспечивают регуляцию внутрипросветного pH, что приводит к ингибированию роста патогенов и условно патогенов на всем протяжении кишечника. КЖК также служат промоторами роста собственной микрофлоры. Таким образом, КЖК являются одним из факторов,

обеспечивающих колонизационную резистентность пищеварительного тракта.

Содержащиеся в Нормофлоринах КЖК обеспечивают слизистые оболочки дополнительной энергией, способствуют регенерации поврежденных эпителиальных клеток кишечной стенки, улучшают трофические процессы слизистой.

ОРГАНИЧЕСКИЕ КИСЛОТЫ: ОСНОВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ		
Наименование	Л (мг/л)	Б (мг/л)
Молочная кислота	53,4	17,9
Уксусная кислота	4,3	3,3
Янтарная кислота	74,2	26,8
Лимонная кислота	5,6	23,2
Пропионовая кислота	10	15,5
Масляная кислота	3,2	26,2

Нормофлорины обладают детоксицирующим эффектом — за счет подавления транслокации из кишечника в кровь токсических метаболитов (индола, скатола, биогенных аминов, канцерогенов и т. п.), различного типа токсинов бактериального происхождения и нейтрализации действия проканцерогенов. Прием биокомплексов приводит к повышению уровня природной противомикробной резистентности за счет стимуляции выработки иммунокомпетентными клетками организма лизоцима, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и интерферона.

Нормофлорины не содержат молочного белка и лактозы, поэтому могут назначаться при наличии у пациента аллергии к белкам коровьего молока и лактазной недостаточности без возрастных ограничений

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемая группа — 30 пациентов с функциональными заболеваниями кишечника. Из них: с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием запора — 16 человек, с функциональным запором — 14 человек.

Диагноз верифицирован современными клиническими и лабораторно-инструментальными методами исследований (Римские критерии III, 2006).

Средний возраст пациентов в группе составил  $33,5 \pm 8$  лет (от 17 до 50 лет), из них мужчин — 9, женщин — 21.

Критериями оценки эффективности препаратов Нормофлорин Л и Б служили:

- динамика клинических симптомов;
- бактериологическое исследование кала до и после лечения,
- время транзита по кишечнику активированного угля — «карболоновая проба» (в норме время транзита составляет 24–48 часов);

- определение короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в кале методом газожидкостной хроматографии [13] до и после лечения.

Оценка переносимости и безопасности проводилась на основании регистрации побочных эффектов, отмеченных в регистрационных картах и дневниках наблюдения, а также по результатам общего и биохимического исследования крови.

Препараты назначали: Нормофлорин Л — по 20 мл утром после еды, Нормофлорин Б — по 20 мл вечером за 20–30 минут до еды в течение 20 дней согласно инструкции.

Пациенты СРК принимали селективные миотропные спазмолитики до начала терапии и продолжили прием в течение курса приема Нормофлорина.

До начала исследования все пациенты (16 человек — ежедневно, 14 человек — 3 раза в неделю) принимали слабительные препараты.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больные исходно предъявляли жалобы на боли в животе различной интенсивности и локализации в 60% случаев, изменение частоты дефекаций в 100% случаев менее 3 раз в неделю, изменения формы и консистенции стула, урчание и метеоризм (53 и 67% соответственно) (табл. 1).

На фоне 20-дневного курса лечения Нормофлоринами Л, Б пациенты отмечали положительные сдвиги в клинической симптоматике. Частота стула нормализовалась у 28 из 30 человек (93,3%), что позволило им уменьшить дозу слабительных препаратов.

Стул стал оформленным или полуоформленным у 26 (86,7%) больных. Исчезли или значительно уменьшились боли в животе у всех больных через 2 недели лечения, у 2 пациентов сохранились слабые боли. Метеоризм уменьшился или исчез у 16 из 20 человек (80%), урчание в животе уменьшилось или исчезло у 14 из 16 человек (87,5%). При этом положительный эффект отмечался уже на 4–5-й день лечения;

У 3 (10%) пациентов с сопутствующим диагнозом псориаз (1 человек), *acne vulgaris* (2 человека) на фоне приема Нормофлорина наступило улучшение состояния кожных покровов.

Уменьшилось время транзита карболона по пищеварительному тракту («карболоновая проба») с  $53,5 \pm 4,5$  до  $32,3 \pm 3,7$  часа.

При бактериологическом исследовании кала (табл. 2) у больных до начала лечения Нормофлоринами Л, Б выявлялся дефицит облигатной флоры: (бифидобактерий в 100% случаев — у 30 человек, лактобактерий в 90% — 26 человек)

Таблица 1

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ У БОЛЬНЫХ С ФЗК (СРК-3 И ФЗ) ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ НОРМОФЛОРИНОМ Л, Б				
Параметры	До лечения (n = 30)	После лечения (n — количество больных, имевших данный признак до лечения)		
		не изменились	уменьшились	исчезли
Частота стула менее 3 раз в неделю	30 (100%)	2 (6,67%)	4 (13,3%)	24 (80%)
Боли в животе	18 (60%)	2 (6,67%)	6 (20%)	10 (33,33%)
Метеоризм	20 (67%)	4 (13,3%)	10 (33,3%)	6 (20%)
Урчание	16 (53%)	2 (6,67%)	4 (13,3%)	10 (33,3%)
Консистенция кала:				
жидкий	—		—	
кашицеобразный	—		— 2 (6,67%)	
полуоформленный	— 4 (13%)		24 (80%)	
оформленный	26 (87%)		4 (13,3%)	
крутой				
«Карболеновая» проба	53,5 ± 4,5 часа		32,3 ± 3,7 часа	

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ НОРМОФЛОРИН Л, Б НА СОСТАВ МИКРОБНОЙ ФЛОРЫ У БОЛЬНЫХ С ФЗК (СРК-3 И ФЗ)			
Микроорганизмы	Норма	До лечения	После лечения
Бифидобактерии	10 <sup>8</sup> –10 <sup>10</sup>	< 10 <sup>8</sup> у 30 чел.	N у 24 чел.
Лактобактерии	10 <sup>5</sup> –10 <sup>7</sup>	< 10 <sup>5</sup> у 28 чел.	N у 26 чел.
Кишечные палочки неполноценные	До 10%	> 10% у 10 чел.	> 10% у 4 чел.
Кишечные палочки гемолизирующие	0	> 10 <sup>4</sup> у 10 чел.	< 10 <sup>4</sup> у 2 чел.
Условно патогенные энтеробактерии	До 10 <sup>4</sup>	> 10 <sup>4</sup> у 10 чел.	>10 <sup>4</sup> у 2 чел.
Стрептококки	До 10 <sup>4</sup>	> 10 <sup>4</sup> у 16 чел.	> 10 <sup>4</sup> у 6 чел.
Золотистый стафилококк	0	10 <sup>4</sup> у 8 чел.	10 <sup>4</sup> у 2 чел.
Клостридии	0–10 <sup>3</sup>	У 8 чел.	у 2 чел.
Грибы рода Кандида	0	> 10 <sup>3</sup> у 10 чел.	> 10 <sup>3</sup> у 2 чел.

Таблица 3

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ФЗК (СРК-3 И ФЗ ПБТ) ПО СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ ДИСБАКТЕРИОЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ НОРМОФЛОРИНОМ Л, Б									
Степени тяжести дисбактериоза									
до лечения					после лечения				
0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
—	4 (13%)	6 (20%)	20 (67%)	—	2 (6,7%)	16 (53,3%)	8 (27%)	4 (13%)	—

и наличие условно патогенной флоры: гемолизирующей кишечной палочки — у 10 человек, грибов рода кандиды у 10 человек, золотистого стафилококка — у 8 человек, условно патогенных энтеробактерий — у 10 человек, клостридий — у 8 человек.

На фоне лечения отмечалось улучшение показателей: увеличилось количество больных с нормализацией облигатной (молочнокислой) микрофлоры и уменьшилось число больных с выявлением условно патогенной флоры.

Динамика степени тяжести дисбактериоза представлена в табл. 3, из которой видно, что на фоне лечения Нормофлоринами Л, Б количество больных с дисбактериозом 2–3-й степени уменьшилось с 26 до 12 (с 87 до 40% соответственно); увеличилось число больных с 0–1-й степенью с 4 до 18 человек (с 13 до 60% соответственно).

Методом ГЖХ-анализа было исследовано количественное и качественное содержание короткоцепочечных жирных кислот (КЖК\*) в кале [13].

Результаты исследования абсолютного содержания КЖК в кале до и после лечения Нормофлорином Л, Б представлены в табл. 4.

Как видно из таблицы, у больных с функциональными заболеваниями кишечника с синдромом запора (СРК-3 и ФЗ) отмечается снижение абсолютного содержания кислот, которое после лечения повышается.

Результаты изучения профилей C2 — C4, вносящих основной вклад в общий пул КЖК, и рассчитанные значения анаэробных индексов\*\*, отображающих окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды, на фоне лечения Нормофлоринами Л, Б, представлены также в табл. 4, из которой видно, что у больных с ФЗК с синдромом запора исходно наблюдается повышение относительного количества уксусной кислоты и снижение относительного содержания пропионовой и масляной кислот по сравнению с группой здоровых лиц. Значения АИ отклонены в область слабо отрицательных значений.

Исходно отмечалось также повышение суммарного относительного содержания изомеров КЖК.

На фоне лечения происходит снижение доли уксусной кислоты и изокилот, отмечается возрастание уровней пропионовой и масляной кислот; значения АИ отклоняются в область нормальных значений.

Побочных эффектов, аллергических реакции выявлено не было. Большинство пациентов отметили приятные органолептические свойства

по сравнению с другими жидкими биопрепаратами.

По данным телефонного опроса, через две недели 90% пациентов отметили сохраняющийся положительный эффект «последствия» препаратов.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ динамики клинических симптомов у больных ФЗК приводит к выводу о высокой эффективности терапии с включением в схему препаратов Нормофлорин Л и Б. При этом эффективность и скорость наступления эффекта от комбинированного лечения превосходят данные показатели терапевтического воздействия без включения в схему средств, влияющих на микробиоценоз кишечника [12].

Необходимо также отметить, что в большинстве случаев у больных с ФЗК с синдромом запора достигнуто снижение дозы слабительных препаратов.

Для оценки состояния микробиоценоза кишечника были исследованы содержание и качественный состав короткоцепочечных жирных кислот в кале у больных ФЗК.

Известно, что КЖК являются продуктами жизнедеятельности отдельных родов сахаро- и протеолитических микроорганизмов, заселяющих кишечник, и могут быть использованы для оценки качественного состава представителей микрофлоры и ее метаболической активности [2; 6].

Кроме этого, КЖК участвуют в регуляции ионного обмена, микроциркуляции, моторной активности кишечника, секреции слизи, активируют местный иммунитет, восполняют энергетические потребности эпителия, влияют на пролиферацию и дифференцировку колоноцитов и мн. др. и, таким образом, могут служить отображением различных процессов, происходящих в толстой кишке

Изучение абсолютного содержания КЖК у пациентов с ФЗК с синдромом запора демонстрирует исходное их снижение, что может свидетельствовать как о нарушении функциональной активности и численности резидентной микрофлоры, так и об изменении их утилизации.

Для понимания наблюдаемых изменений нами был введен параметр, отражающий качественный состав КЖК, — «профиль» кислот (или относительное содержание). Профиль КЖК не зависит ни от количества продуцирующих и утилизирующих метаболиты микроорганизмов, ни от числа клеток (эпителиоцитов) всасывающей поверхности.

Так, у больных с ФЗК с синдромом запора исходно выявлено резкое увеличение доли уксусной кислоты, являющейся метаболитом не только анаэробной, но в большей части аэробной факультативной и остаточной (условно патогенной) микрофлоры (в частности,

\* К короткоцепочечным жирным кислотам (фракции C<sub>2</sub> — C<sub>4</sub>) с изомерами относят уксусную (C<sub>2</sub>), пропионовую (C<sub>3</sub>), изомаляную (изоC<sub>3</sub>), масляную (C<sub>4</sub>), изовалериановую (изоC<sub>4</sub>), валериановую (C<sub>5</sub>), изокапроновую (изоC<sub>5</sub>) и капроновую (C<sub>6</sub>) кислоты.

\*\* Анаэробный индекс (АИ) — отношение суммы концентраций (С) более восстановленных кислот (C<sub>3</sub>; C<sub>4</sub>) к менее восстановленной уксусной кислоте (Спропионовая + Смаляная/Суксусная) (И. Гунзалус, Р. Стайнер, 1963).

Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ АБСОЛЮТНОГО СОДЕРЖАНИЯ КЖК (МГ/Г), ПРОФИЛЕЙ КЖК С2 — С4, ЗНАЧЕНИЙ АНАЭРОБНЫХ ИНДЕКСОВ, СУММАРНОГО ОТНОСИТЕЛЬНОГО СОДЕРЖАНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ИЗОКИСЛОТ (ИЗОСП) (ЕД) В КАЛЕ У БОЛЬНЫХ С ФЗК (СРК-3 И ФЗ) ДО И ПОСЛЕ ПРИЕМА НОРМОФЛОРИНА Л, Б И У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ						
Группа	Σ (С2 — С6)	Уксусная кислота	Пропионовая кислота	Масляная кислота	АИ	EiCn
Норма	10,51 ± 2,25	0,634 ± 0,004	0,189 ± 0,001	0,176 ± 0,004	— 0,576 ± 0,012	0,059 ± 0,009
ФЗК (до)	6,18 ± 1,12	0,703 ± 0,002*	0,153 ± 0,006*	0,142 ± 0,002*	— 0,419 ± 0,011*	0,101 ± 0,031*
ФЗК (после)	8,91 ± 2,09	0,651 ± 0,002**	0,179 ± 0,006**	0,170 ± 0,002**	— 0,536 ± 0,011**	0,077 ± 0,016***

Примечание:  $M \pm m$ , для  $p < 0,05$ ;

\* —  $p < 0,05$  при сравнении с группой нормы; \*\* —  $p < 0,05$  при сравнении показателей до и после лечения.

родов эшерихий, стрепто-, стафилококков и др.) [6]. Это связано с переключением метаболизма колоноцитов с цикла Кребса на активацию гексозомонофосфатного шунтирования, что при ФЗК с синдромом запора приводит к увеличению продукции активных форм кислорода и «аэробизации» среды, способствующих активизации аэробных микроорганизмов.

Данный факт отражается на изменении окислительно-восстановительного потенциала как в приэпителиальной зоне, так и в просвете кишечника и выражается значениями анаэробного индекса (АИ) (И. Гунзалус, Р. Стайнер, 1963), который смещается в область слабо отрицательных значений, благоприятных для роста аэробной условно патогенной микрофлоры [6; 17], что соотносится с фактом, описанным выше.

Анализ изменений изокислот (их повышение) свидетельствует о возрастании протеолитической активности микрофлоры за счет увеличения количества слизи в кишечном содержимом. С другой стороны, изменение данного параметра связано с резкой активизацией аэробных (кишечные палочки, фекальные стрептококки и стафилококки, некоторые бациллы) микроорганизмов, представителей факультативной и остаточной (условно патогенной) микрофлоры, в частности, их протеолитических штаммов [6; 17], которые рассматриваются как сильнейшие протеолитики.

После лечения отмечается возрастание абсолютной концентрации КЖК, что свидетельствует о повышении не только количества облигатной молочнокислой флоры — бифидо- и лактобактерий (что согласуется с результатами бактериологического исследования), но и других представителей резидентной сахаролитической флоры под влиянием содержащихся в Нормофлоринах Л и Б органических кислот, в том числе короткоцепочечных, и пребиотика лактитола (последний подвергается также бактериальной деградации до КЖК и оказывает слабительное действие — непосредственно осмотическое и за счет увеличения бактериальной биомассы).

При этом, с одной стороны, восстановление продукции КЖК собственной микрофлорой является одним из важных маркеров восстановления механизмов саморегуляции ее роста и жизнедеятельности.

С другой — динамика КЖК свидетельствует об улучшении энергообеспечения колоноцитов и стимуляции моторики кишечника, что согласуется с клиническими данными.

Изменение профиля кислот, динамика значений АИ и уровня изокислот после лечения свидетельствуют о восстановлении качественного состава микроорганизмов, баланса аэробных/анаэробных популяций микроорганизмов, восстановлении внутрипросветной среды обитания микроорганизмов, нормализации процессов протеолиза.

В связи с установленной высокой эффективностью Нормофлоринов Л и Б в лечении функциональных заболеваний кишечника с синдромом запора препарат можно рекомендовать для активного использования в клинической практике.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Биоконплексы Нормофлорины представляют собой эффективные препараты для лечения пациентов, страдающих функциональными заболеваниями кишечника с синдромом запора.

При терапии Нормофлорином наблюдается:

- нормализация двигательной активности кишечника;
- происходят положительные сдвиги в составе экосистемы толстой кишки, заключающиеся в изменении метаболической активности толстокишечной микрофлоры и ее родового состава, нормализации анаэробно-аэробных взаимоотношений, восстановлении внутриполостного окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды;
- устраняются явления кишечной диспепсии (урчание, метеоризм).

2. Биоконплексы Нормофлорины характеризуются хорошей переносимостью и безопасностью.

3. Положительный эффект «последствия» препаратов сохраняется минимум в течение 2 недель.

Эти данные позволяют рекомендовать использовать биоконплексы Нормофлорины в лечении функциональных заболеваний кишечника.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ардатская М. Д. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции // *Consilium medicum*. — 2008. — Т. 10, № 8. — С. 86–92.
2. Ардатская М. Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2003. — 48 с.
3. Ардатская М. Д. Пре- и пробиотики в коррекции микробиологических нарушений кишечника // *Фарматека*. — 2011. — № 12 (225). — С. 62–69.
4. Бабин В. Н., Домарадский И. В., Дубинин А. В., Кондракова О. А., Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры, *Росс. хим. журн (ЖРХО им. Менделеева)*. — 1994. — Т. 38, № 6. — С. 66–78.
5. Бондаренко В. М., Грачева Н. М., Мацулевич Т. В. Дисбактериозы кишечника у взрослых. КМК Scientific Press. — М., 2003. — 220 с.
6. Готтлиалк Г. Метаболизм бактерий. Пер. с англ. — М.: МИР, 1982.
7. Дисбиоз кишечника: Руководство по диагностике и лечению/Под ред. Ткаченко Е. И., Суворова А. Н. — СПб.: Спецлит, 2007. — 238 с.
8. Захаренко С. М., Сафонова Н. В. Дисбиоз кишечника: от науки первого уровня к науке взаимоотношений // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. — 2006. — № 1–2. — С. 5–11.
9. Захаренко С. М., Суворов А. Н. Антибиотики, пробиотики, пребиотики: друзья или враги? // *Consilium medicum*. — 2009. — Т. 11, № 8. — С. 47–51.
10. Калмыкова А. И., Селятицкая В. Г., Пальчикова Н. А., Бгатова Н. П. Клеточные и системные механизмы действия пробиотиков. — Новосибирск, 2007. — 280 с.
11. Минушкин О. Н., Ардатская М. Д., Дубинин А. В. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения (обзор) // *Тер. арх.* — 2001. — № 2. — С. 67–72.
12. Минушкин О. Н., Елизаветина Г. А., Ардатская М. Д. Лечение функциональных расстройств кишечника и желчевыводящей системы, протекающих с абдоминальными болями и метеоризмом // *Клин. фармакол. и тер.* — 2002. — Т. 11, № 1. — С. 18–21
13. Патент РФ № 2220755, 2002. Ардатская М. Д., Иконников Н. С., Минушкин О. Н. Способ разделения смеси жирных кислот фракции C2 — C6 с изомерами методом газожидкостной хроматографии.
14. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. В 3-х т. — М.: Грантъ, 1998.
15. Щекина М. И. Роль пробиотиков в коррекции дисбиотических нарушений // *Consilium medicum*. Приложение. Гастроэнтерология. — 2009. — № 2. — С. 36–42.
16. Gibson G. R., Macfarlane G. T. (eds.). Human colonic bacteria: role in nutrition, physiology and pathology. — CRC Press, 1995. — P. 1–18.
17. Macfarlane G. T., Macfarlane S. Human colonic microbiota: ecology, physiology and metabolic potential of intestinal bacteria // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 32, Suppl. 222. — P. 3–9.
18. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P. et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 128. — P. 541–551.
19. Salminen S., Isolauri E., Onela T. Gut flora in normal and disordered states // *Chemotherapy*. — 1995. — Vol. 41, Suppl. 1. — P. 5–15
20. Short Chain Fatty Acids. Congress Short Report Falk Symposium, comp. by Scheppach W. — Strasbourg, 1993. — 50 p.