ФРУКТООЛИГО- И ФРУКТОПОЛИСАХАРИДЫ В КОРРЕКЦИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ

Минушкин О.Н.[1], Ардатская М.Д.[1], Чичерин И.Ю.[2]
[1] ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ
[2] ООО «МедСтар»

Ардатская Мария Дмитриевна
125315, Москва, ул. Усиевича, д. 18, кв. 163
Тел.: 8 (499) 730 6489
E-mail: ma@uni-med.ru

РЕЗЮМЕ
Цель: оценить клиническую эффективность БАДа «Стимбифид» (ООО «В-МИН»/ООО «МедСтар», Россия), содержащего инулин, олигофруктозу, витамины (С, B_1, B_6, B_{12}, Е, РР, фолиевую кислоту, пантотеновую кислоту, биотин) и микроэлементы (цинк, селен), в коррекции и профилактике нарушений микробиоценоза у пациентов хроническими и острыми заболеваниями легких на фоне и после проведения антибактериальной терапии (АБТ).
Обследовано 50 больных бронхолегочной патологией на фоне и после проведения антибактериальной терапии (из них 30 человек на фоне приема «Стимбифида»).
Критериями оценки эффективности служили: динамика клинических симптомов, время транзита по кишечнику активированного угля («карболеновая проба»), бактериологическое исследование кала до и после лечения, определение короткоцепочечных жирных кислот в кале до и после лечения.
На основании результатов проведенного комплексного исследования установлена высокая клиническая эффективность «Стимбифида» в коррекции нарушений микробиоценоза у пациентов хроническими и острыми заболеваниями легких на фоне и после проведения антибактериальной терапии.
Ключевые слова: фруктоолигосахариды (олигофруктоза); фруктополисахариды (инулин); антибактериальная терапия; бронхолегочные инфекции; коррекция микробиоценоза; короткоцепочечные жирные кислоты.

SUMMARY
Aim: To evaluate the clinical efficacy BUD «Stimbifid (LLC In-MIN»/LLC «MedStar», Russia), which contains inulin, oligofructose, vitamins (C, B_1, B_6, B_{12}, E, PP, folic acid, pantothenic acid, biotin) and minerals (zinc, selenium) in the correction and prevention of violations of the microbiota in patients with chronic and acute diseases of the lungs in the background and after antibiotic therapy (ABT).
Was examined total of 50 patients with bronchopulmonary pathology on the background and after antibiotic therapy (including 30 people at a «Stimbifid» reception).
The criteria for evaluating the effectiveness were: the dynamics of clinical symptoms, while in transit through the intestines of activated carbon («carbolex test»), bacteriological examination of feces before and after treatment, the definition of short-chain fatty acids in the faeces before and after treatment.
Based on the results of complex research was established the high efficiency of «Stimbifida» in the correction of microbiota in patients with chronic and acute diseases of the lungs in the background and after antibiotic therapy.
Keywords: fructo-oligosaccharides (oligofructose) fructopolisaccharides (inulin); antibiotic therapy; bronchopulmonary infection; correction of microbiota; short chain fatty acids.

ВВЕДЕНИЕ

К наиболее значимым факторам, приводящим к нарушению микробиоценоза кишечника, можно отнести [1; 3; 9; 11; 16]:

1. Ятрогенные воздействия (**антибактериальная терапия,** гормонотерапия, лечение цитостатиками, лучевая терапия, оперативные вмешательства).

2. Фактор питания (дефицит пищевых волокон; потребление пищи, содержащей антибактериальные компоненты, консерванты, красители и др. ксенобиотики; несбалансированное по составу нутриентов и компонентов питание; нерегулярное питание; резкая смена рациона и режима питания).

3. Стрессы различного генеза.

4. Острые инфекционные заболевания ЖКТ.

5. Снижение иммунного статуса различного генеза.

6. Ксенобиотики различного происхождения.

7. Нарушение биоритмов, дальние поездки.

8. Заболевания внутренних органов, прежде всего органов ЖКТ.

9. Функциональные нарушения моторики кишечника**.**

Значимое место занимают нарушения микробиоценоза вследствие приема антибактериальных препаратов в связи с их частым применением [3; 9; 11].

По данным разных авторов, антибиотикоассоциированная диарея (ААД) развивается у 3–30% госпитализированных пациентов, принимавших антибактериальные препараты, и зависит от профиля стационара, используемых антибиотиков и наличия предрасполагающих факторов [5; 6; 12; 14; 17].

Так, ААД чаще регистрируется в гериатрических, хирургических, пульмонологических и нефрологических стационарах [6; 12; 14; 17]. Она развивается у 20–30% больных, принимавших клиндамицин, у 10–25% пациентов, получавших комбинированное лечение амоксициллином и клавулановой кислотой, у 5–10% больных, принимавших ампициллин, и у 2–5% пациентов, леченных макролидами (эритромицин, кларитромицин) и тетрациклинами [5; 6; 17].

При этом симптомы ААД у большинства пациентов возникают во время лечения антибиотиками, а у 30% больных — через 1–10 дней (до 3 недель) после его прекращения.

ААД может протекать в нескольких формах: от легкого недомогания (mild illness) и собственно антибиотикоассоциированной диареи до развития различных форм колита (антибиотикоассоциированный колит, сегментарно-геморрагический колит, псевдомембранозный колит), которые требуют интенсивных лечебных мероприятий.

В развитии антибиотикоассоциированной диареи участвуют многие факторы [5; 6; 8; 12; 13]:

— усиление перистальтической активности кишечника вследствие действия компонентов, входящих в состав антибактериального средства (например, клавулановая кислота);

— повреждение (нарушение целостности) покровного эпителия слизистой оболочки кишечника, приводя тем самым к созданию условий для суперинфекций и активизации индигенных факультативных и условно патогенных микроорганизмов;

— уменьшение ферментативной активности нормальной микрофлоры и нарушение колонизационной резистентности и др.

Таким образом, коррекция и профилактика нарушений микробиоценоза при проведении антибактериальной терапии является необходимым компонентом лечения.

Спектр средств, используемых для коррекции и восстановления численности и качественного состава микрофлоры кишечника, включает в себя две большие группы препаратов [1; 3; 7; 9; 11; 16]:

— 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, к которым относят препараты или биологические активные добавки немикробного происхождения, неперевариваемые в кишечнике, способные оказывать позитивный эффект на организм хозяина через стимуляцию роста и/или стимуляцию метаболической активности нормальной микрофлоры кишечника.

Типичными представителями пребиотиков являются соединения, относящиеся к классу низкомолекулярных углеводов, — поли- и дисахариды, олигосахариды, которые широко распространены в природе.

Основная цель включения в терапию этого класса препаратов заключается в профилактике побочных эффектов фармакотерапии (в частности, развитии ААД) за счет создания (или поддержания) оптимальной среды обитания микроорганизмов, препятствующей росту условно патогенных микроорганизмов, и стимуляции роста индигенной флоры, важной для организма хозяина в функциональном отношении.

Целью нашего исследования явилась оценка клинической эффективности БАДа «Стимбифид» (ООО «В-МИН»/ООО «МедСтар», Россия), содержащего инулин, олигофруктозу, витамины (С, B_1, B_6, B_{12}, Е, РР, фолиевую кислоту, пантотеновую кислоту, биотин) и микроэлементы (цинк, селен), в коррекции и профилактике нарушений микробиоценоза у пациентов хроническими и острыми заболеваниями легких на фоне и после проведения антибактериальной терапии (АБТ).

Состав:

Основные действующие вещества:

- фруктополисахариды — инулин (Рафтилин™, Бельгия);

- фруктоолигосахариды — олигофруктоза (Рафтилоза™, Бельгия);
- премикс витаминно-минеральный *Immynity* производства компании *DSM Nutritional Products Europe Ltd.* (Швейцария).

Вспомогательные вещества: натрия бикарбонат, лактоза, кальция стеарат.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемые группы:

Группа 1А — 15 пациентов хроническими и острыми заболеваниями легких на фоне АБТ, получавших БАД «Стимбифид»;

Группа 1Б (группа сравнения) — 10 пациентов хроническими и острыми заболеваниями легких на фоне АБТ.

Группа 2А — 15 пациентов хроническими и острыми заболеваниями легких после АБТ на фоне лечения БАДом «Стимбифид».

Группа 2Б (группа сравнения) — 10 пациентов хроническими и острыми заболеваниями легких после АБТ (наблюдение в динамике).

Патология легких была верифицирована современными лабораторно-инструментальными методами.

Возраст пациентов в 1-й группе (основная группа и группа сравнения) составил 48 ± 11 и 46,3 ± 7,6 года соответственно (от 23 лет до 71 года). Соотношение мужчин и женщин — 1:2 в обеих подгруппах. В основной подгруппе больных (1А) обострение хронического бронхита констатировано у 9 пациентов (60%), острые пневмонии диагностированы у 6 пациентов (40%). Во второй подгруппе больных (1Б) — у 6 (60%) и у 4 пациентов (40%) соответственно.

Возраст пациентов во 2-й группе (основная группа и группа сравнения) составил 45 ± 9,5 и 47,2 ± 8,3 года соответственно (от 24 лет до 71 года). Соотношение мужчин и женщин — 1:2 в обеих подгруппах. В основной подгруппе больных (2А) обострение хронического бронхита констатировано у 9 пациентов (60%), острые пневмонии диагностированы у 6 пациентов (40%). Во второй подгруппе больных (2Б) — у 6 (60%) и у 4 пациентов (40%) соответственно.

Всем пациентам с заболеваниями легких проводилась антибактериальная терапия с использованием антибиотиков широкого и избирательного спектра действия. Основу схем во всех подгруппах составили антибактериальные средства, обладающие широким спектром действия в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов (полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды).

Критериями оценки эффективности БАДа «Стимбифид» служили:

- динамика клинических симптомов;
- время транзита по кишечнику активированного угля — «карболеновая проба» (у пациентов 2-й и 3-й групп). В норме время транзита составляет 24–48 часов;
- бактериологическое исследование кала до и после лечения;
- определение короткоцепочечных жирных кислот (КЖК[1)]) в кале 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 исследованиям крови.

В 1-й группе БАД «Стимбифид» назначали по 3 таблетки 3 раза в день во время проведения антибактериальной терапии (7–10 дней). Во 2-й группе «Стимбифид» назначали в той же дозе в течение 18 дней после проведения АБТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки эффективности БАДа «Стимбифид» в профилактике микроэкологических нарушений кишечника на фоне АБТ изучено 25 пациентов с заболеваниями легких (ЗЛ), которые были разделены на две подгруппы в зависимости от варианта лечения.

У 86,7 и 90% больных с ЗЛ (группы 1А и 1Б соответственно) исходно были выявлены симптомы кишечной диспепсии, в основном связанные с предшествующим приемом антибиотиков, сопутствующей патологией и т. д. (см. *табл. 1,* в ней приводятся абсолютные значения и частоты клинических симптомов у больных исследуемых групп).

У пациентов группы 1А (АБТ + «Стимбифид») на фоне 10-дневного курса лечения, кроме эффекта по поводу основного заболевания, отмечены положительные сдвиги в клинической симптоматике: болевой симптом купирован у 2 человек (13,3%), урчание — у 5 человек (33,3%), метеоризм — у 4 человек (26,7%).

Нормализовалась консистенция стула и частота дефекаций у 7 пациентов (46,7%); периодическое послабление сохранилось после лечения у 2 пациентов (13,3%), у одного пациента (6,7%) к окончанию лечения сохранялись запоры. У одного пациента исчезла слизь в кале.

Увеличилось время транзита карболена по пищеварительному тракту («карболеновая проба») — с 14,5 ± 4,5 (исходно) до 19,3 ± 3,7 часа (после лечения).

В группе сравнения 1Б отмечалось нарастание симптомов кишечной диспепсии после проведения АБТ: болевой симптом констатирован у 3 человек (30%), урчание — у 7 человек (70%), метеоризм — у 6 человек (60%).

Кашицеобразный стул и увеличение частоты дефекаций зафиксированы у 8 больных (80%).

[1)] *К короткоцепочечным жирным кислотам (фракции C_2–C_6) с изомерами относят уксусную (C_2), пропионовую (C_3), изомасляную (изоC_4), масляную (C_4), изовалериановую (изоC_5), валериановую (C_5), изокапроновую (изоC_6) и капроновую (C_6) кислоты.*

Патологические примеси в кале (слизь) выявлены у 4 пациентов (40%).

Время транзита карболена по пищеварительному тракту («карболеновая проба») фактически сохранилось на исходном уровне (14,9 ± 4,6 часа — до лечения и 15,1 ± 3,9 часа — после лечения).

У пациентов обеих групп исходно выявлены изменения в составе главной, факультативной и остаточной микрофлоры толстой кишки при бактериологическом исследовании кала, заключающиеся в снижении количества бифидо- и лактобактерий (100% в обеих подгруппах), появлении кишечной палочки с измененными свойствами (лактозонегативной, гемолитической) у 6 пациентов (40%) основной подгруппы и у 7 пациентов подгруппы сравнения (70%), выявлении факультативных и условно патогенных энтерококков (у 8 пациентов (53,3%) основной подгруппы и у 6 пациентов (60%) подгруппы сравнения), золотистого стафилококка (у 2 пациентов из каждой подгруппы), повышенного количества клостридиальной флоры (у 5 (33,3%) и у 4 (40%) пациентов соответственно), и грибов рода *Candida* (у 6 пациентов (40%) основной группы и у 7 пациентов (70%) группы сравнения).

После лечения в основной (1 А) группе (АБТ + «Стимбифид») отмечено увеличение количества облигатной флоры (бифидобактерий, лактобактерий) у 7 пациентов (46,7%), нормализация — у 2 пациентов (13,3%), уменьшение выявления неполноценной и гемолизирующей кишечной палочки — у 3 пациентов (20%), клостридий — у 3 пациентов (20%). Уменьшилось также количество условно патогенных энтеробактерий (у 4 пациентов (26,7%)) и грибов рода *Candida* (у 4 пациентов (40%)).

После лечения у пациентов группы сравнения (АБТ) 1Б микробиологический статус сохранился или имел тенденцию к усугублению показателей: отмечалось дальнейшее снижение количества облигатной молочнокислой флоры (бифидобактерий, лактобактерий), сохранилась (или увеличилась у 3 (30%) пациентов) частота выявления неполноценной и гемолизирующей кишечной палочки, клостридий, условно патогенных энтеробактерий, грибов рода *Candida*.

Вышеуказанное сказалось на изменении степени выраженности дисбактериоза (по В. Н. Красноголовец). Результаты представлены в *табл. 2*, из которой видно, что в основной группе 1А после комплексного лечения отмечается снижение степени выраженности дисбактериоза: 1-я степень установлена у 5 больных (33,3%), 2-я — у 8 больных (53,3%), 3-я — у 2 пациентов (13,4%).

В группе сравнения 1Б после проведения АБТ *(табл. 5)* отмечается нарастание степени выраженности микроэкологических нарушений: 1-я степень установлена у 1 больного (10%), 2-я — у 5 больных (50%), 3-я — у 4 пациентов (40%).

Методом газожидкостного хроматографического анализа [10] были исследованы короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) в кале больных исследуемых подгрупп до и после курсов лечения.

Результаты изучения абсолютного содержания КЖК (С2 — С6) в кале у больных исследуемых групп на фоне лечения представлены в *табл. 3.* Из данных таблицы видно, что исходно у больных обеих групп наблюдается резкое, в 2,5–3 раза, снижение абсолютной концентрации КЖК по сравнению с нормой.

Результаты изучения профилей С2–С4 (pCn = Cn/Σ(C2 + C3 + C4)), вносящих основной вклад в общий пул КЖК, и рассчитанных значений Анаэробных индексов[1)], отображающих окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды, у больных с ЗЛ

[1)] *Анаэробный индекс (АИ) — отношение суммы концентраций (С) более восстановленных кислот (С3; С4) к менее восстановленной уксусной кислоте (Спропионовая + Смасляная/ Суксусная) (И. Гунзалус, Р. Стайнер, 1963).*

Таблица 1

ДИНАМИКА СИМПТОМОВ КИШЕЧНОЙ ДИСПЕПСИИ У БОЛЬНЫХ ОЗЛ ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Заболевание	**Группа 1 А (АБТ + «Стимбифид») (*N* = 15/100%)**		**Группа сравнения (1 Б) (*N* = 10/100%)**	
Симптомы	**абс. число**	**%**	**абс. число**	**%**
Вздутие	6/2	40/13,3	4/6	40/60
Урчание	6/1	40/6,6	4/7	40/70
Изменение характера стула: период. послабление запоры черед. запоров и поносов	6/2 3/1 1/0	40/13,3 20/6,7 6,7/0	6/8 0/0 3/1	60/80 0/0 30/10
Патологические примеси в кале	1/0	6,7/0	2/4	20/40
Боль в животе	4/2	26,7/13,3	2/3	20/30
Симптомы отсутствуют	2/4	13,3/26,7	0/1	0/10

Примечание: в числителе указано абсолютное значение и процент встречаемости симптома до проведения антибактериальной терапии, в знаменателе — после проведения антибактериальной терапии.

также представлены в *табл. 3*, из которой видно, что при заболеваниях легких исходно наблюдается изменение профиля С2 — С4, выражающееся в снижении доли уксусной и масляной кислот и повышении доли пропионовой кислоты.

Значения Анаэробных индексов у больных с ЗЛ в обеих группах исходно отклонены в область резко отрицательных значений (–0,681 и –0,644 ед соответственно).

На фоне проводимой комплексной терапии (АБТ + «Стимбифид») у больных основной группы 1А отмечается тенденция к повышению абсолютной концентрации КЖК. В группе сравнения 1Б концентрация КЖК в кале практически не изменяется на фоне лечения АБ.

После проведения антибактериальной терапии в основной группе 1А пациентов (АБТ + «Стимбифид») происходит тенденция к формированию нормального профиля кислот: отмечается достоверное повышение долей уксусной и масляной кислот при снижении доли пропионовой кислоты, что отражается на изменении значения АИ, которое после лечения смещается в сторону нормальных значений, о чем свидетельствует разность значений АИ ($\Delta АИ_{леч}$ = 0,067 ед) до и после лечения.

В группе 1Б больных, получавших только АБТ, после лечения происходит дальнейшее увеличение доли пропионовой и масляной кислот. Значения АИ после лечения отклоняются в область более отрицательных значений (разность значений АИ на фоне лечения = –0,132 ед, разность значений АИ после лечения и нормой составляет –0,200 ед).

Нами была также оценена эффективность БАДа «Стимбифид» в коррекции микроэкологических нарушений, возникших вследствие АБТ.

Исследования были выполнены у 25 пациентов с заболеваниями легких (ЗЛ), которые были разделены также на две подгруппы.

У 86,7 и 90% больных с ЗЛ (подгруппы 2А и 2Б соответственно) после лечения АБ препаратами были выявлены симптомы кишечной диспепсии (см. *табл. 4*).

У пациентов основной группы 2А, получавших «Стимбифид», на фоне 18-дневного курса приема отмечены положительные сдвиги в клинической симптоматике: болевой симптом купирован у 4 человек (26,7%), урчание — у 6 человек (40%), метеоризм — у 6 человек (40%).

После лечения нормализовались консистенция стула и частота дефекаций у 8 пациентов (53,3%). У 4 пациентов (26,7) отмечено исчезновение слизи в кале.

Увеличилось время транзита карболена по пищеварительному тракту («карболеновая проба») — с 15,3 ± 3,7 до 20,1 ± 3,1 часа.

В группе сравнения 2Б через 18 дней после окончания лечения антибактериальными препаратами также отмечалось снижение частоты симптомов кишечной диспепсии после проведения АБТ (однако менее выраженное по сравнению с основной группой). Болевой симптом исчез у 1 человека (10%), урчание — у 3, метеоризм — у 2.

После лечения кашицеобразный стул выявлен у 5 больных (50%). Патологические примеси в кале (слизь) выявлены у 1 пациента (10%).

Также незначительно увеличилось время транзита карболена по пищеварительному тракту («карболеновая проба») — с 15,2 ± 3,7 до 18,1 ± 3,4 часа.

У пациентов подгрупп 2А и 2Б после проведения АБТ при бактериологическом исследовании кала были выявлены изменения в составе главной, факультативной и остаточной микрофлоры толстой кишки, заключающиеся в снижении количества бифидо- и лактобактерий (100% в обеих группах), появлении кишечной палочки с измененными свойствами (лактозонегативной, гемолитической) у 9 пациентов (60%) основной группы и у 5 пациентов группы сравнения (50%), факультативных и условно патогенных энтерококков (у 7 пациентов (46,7%) основной группы и у 5 пациентов (50%) группы сравнения), золотистого стафилококка (у 3 (20%) и у 2 (20%) пациентов соответственно), повышение количества клостридиальной флоры (у 9 (60%) и у 5 (50%) пациентов соответственно), и грибов рода *Candida* (у 7 пациентов (46,7%) основной группы и у 5 пациентов (50%) группы сравнения)).

После приема БАДа «Стимбифид» у пациентов основной подгруппы 2А отмечается увеличение количества облигатной флоры (бифидобактерий, лактобактерий) у 6 пациентов (40%), нормализация — у 3 пациентов (20%), уменьшение выявления неполноценной и гемолизирующей кишечной палочки у 6 пациентов (40%), клостридий (у 7 пациентов (46,7%)). Уменьшилось также количество условно патогенных энтеробактерий (у 4 пациентов (26,7%)). Однако продолжали выявляться грибы рода *Candida* у 3 пациентов (20%).

Через 18 дней после окончания лечения АБ препаратами у пациентов подгруппы сравнения 2Б в микробиологическом статусе также произошли незначительные положительные изменения: отмечалось повышение количества облигатной молочнокислой флоры (бифидобактерий, лактобактерий) у 2 пациентов (20%), снизилась частота выявления неполноценной и гемолизирующей кишечной палочки (у 2 пациентов (20%)), клостридий (у 2 пациентов (20%)), условно патогенных энтеробактерий (у 1 пациента (10%)), грибов рода *Candida* (у 2 пациентов (20%)).

Динамика степени выраженности дисбактериоза (по В. Н. Красноголовец) представлена в *табл. 5,* из которой видно, что после приема БАДа «Стимбифид» отмечается снижение степени выраженности дисбактериоза: 0-я степень установлена у 1 пациента (6,7%), 1-я — у 7 (46,7%), 2-я — у 6 (40%), 3-я — у 1 (6,7%).

Таблица 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ ПО СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ ДИСБАКТЕРИОЗА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ

Группа	0-я степень		1-я степень		2-я степень		3-я степень		4-я степень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная (1 А) группа (*N* = 15, до)	0	0	1	6,7	11	73,3	3	20	0	0
Основная группа (после)	0	0	5	33,3	8	53,3	2	13,4	0	0
Группа (1Б) сравнения (*N* = 10, до)	0	0	1	10	7	70	2	20	0	0
Группа сравнения (после)	0	0	1	10	5	50	4	40	0	0

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СУММАРНОГО СОДЕРЖАНИЯ КЖК (ФРАКЦИИ С2 — С6 С ИЗОМЕРАМИ), ПРОФИЛЕЙ С2 — С4 И ЗНАЧЕНИЙ АНАЭРОБНЫХ ИНДЕКСОВ У ГРУПП БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ

Заболевание	Сумма	Уксусная кислота	Пропионовая кислота	Масляная кислота	АИ	ДАИ (N)	ДАИ леч
Норма	10,51 ± 2,5	0,634 ± 0,004	0,189 ± 0,01	0,176 ± 0,004	–0,576 ± 0,012		
Основная (1А) группа (до лечения)	3,89 ± 1,59	0,595 ± 0,008	0,252 ± 0,007	0,153 ± 0,008	–0,681 ± 0,012	–0,104	
Основная группа (после лечения)	5,95 ± 1,94*	0,620 ± 0,009*	0,202 ± 0,009*	0,178 ± 0,008*	–0,612 ± 0,013*	–0,036*	0,067*
Группа (1 Б) сравнения (до лечения)	3,99 ± 0,95	0,608 ± 0,009	0,241 ± 0,007	0,151 ± 0,009	–0,644 ± 0,011	–0,069	
Группа сравнения (после лечения)	4,05 ± 0,51	0,563 ± 0,011*	0,248 ± 0,008	0,189 ± 0,009*	–0,776 ± 0,014	–0,200*	–0,132*

*Примечание: M ± m для p < 0,05; * — при сравнении показателей до и после лечения.*

Таблица 4

ДИНАМИКА СИМПТОМОВ КИШЕЧНОЙ ДИСПЕПСИИ У БОЛЬНЫХ ЗЛ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Заболевание	Основная (2А) группа (АБТ + «Стимбифид») (*N* = 15/100%)		Группа (2Б) сравнения АБТ (*N* = 10/100%)	
Симптомы	абс. число	%	абс. число	%
Вздутие	9/3	66/20	6/4	60/40
Урчание	10/4	66,7/26,7	7/4	70/40
Изменение характера стула:				
период. послабление	12/4	80/26,7	8/5	80/50
запоры	0/0	0/0	0/0	0/0
черед. запоров и поносов	0/0	0/0	1/0	10/0
Патологические примеси в кале	5/1	33,3/6,7	4/1	40/10
Боль в животе	5/1	33,3/6,7	3/1	30/10
Симптомы отсутствуют	2/5	13,3/33,3	1/2	10/20

Примечание: в числителе указано абсолютное значение и процент встречаемости симптома до проведения антибактериальной терапии, в знаменателе — после проведения антибактериальной терапии.

В группе сравнения 3Б через 18 дней наблюдения отмечается незначительное снижение степени выраженности дисбактериоза: 1-я степень установлена у 2 больных (20%), 2-я — у 6 (60%), 3-я — у 2 (20%).

Методом газожидкостного хроматографического анализа [10] были исследованы короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) в кале больных исследуемых групп.

Результаты изучения абсолютного содержания КЖК (С2 — С6) в кале у больных исследуемых групп на фоне лечения представлены в *табл. 6,* из которой видно, что исходно отмечается снижение абсолютной концентрации кислот, повышение относительного содержания пропионовой и масляной кислот, отклонение значений АИ в сторону отрицательных значений.

После курса приема БАДа «Стимбифид» в основной подгруппе 2А пациентов происходит повышение абсолютной концентрации кислот и формирование нормального их профиля: отмечается достоверное повышение доли уксусной кислоты и снижение доли пропионовой кислоты, что отражается на изменении значений АИ, который после лечения смещается в сторону нормальных значений, о чем свидетельствует разность значений АИ (ΔАИ = 0,164 ед) до и после леченияВ подгруппе сравнения 2Б через 18 дней после проведения АБТ также отмечается незначительное увеличение абсолютной концентрации кислот и доли уксусной кислоты при снижении уровня пропионовой кислоты. Значения АИ имеют тенденцию к нормализации (разность значений АИ = –0,052 ед).

На фоне приема «Стимбифида» в целом побочных эффектов и аллергических реакций выявлено не было.

Некоторые пациенты в связи с выраженным эффектом продолжают прием «Стимбифида».

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализируя динамику клинических проявлений на фоне лечения, можно констатировать

Таблица 5

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ ПО СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ ДИСБАКТЕРИОЗА ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ АБТ

Группа	0-я степень		1-я степень		2-я степень		3-я степень		4-я степень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс..	%
Основная (2А) группа (*N* = 15, до)	0	0	2	13,3	7	46,7	6	40	0	0
Основная группа (после)	1	6,7	7	46,7	6	40	1	6,7	0	0
Группа (2Б) сравнения (*N* = 10, до)	0	0	1	10	5	50	4	40	0	0
Группа сравнения (после)	0	0	2	20	6	60	2	20	0	0

Таблица 6

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СУММАРНОГО СОДЕРЖАНИЯ КЖК (ФРАКЦИИ С2 — С6 С ИЗОМЕРАМИ), ПРОФИЛЕЙ С2 — С4 И ЗНАЧЕНИЙ АНАЭРОБНЫХ ИНДЕКСОВ У ГРУПП БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ ПОСЛЕ АБТ

Заболевание	Сумма	Уксусная кислота	Пропионовая кислота	Масляная кислота	АИ	ДАИ (N)	ДАИ леч
Норма	10,51 ± 2,5	0,634 ± 0,004	0,189 ± 0,01	0,176 ± 0,004	–0,576 ± 0,012		
Основная (2А) группа (до лечения)	4,15 ± 1,35	0,562 ± 0,008	0,247 ± 0,007	0,191 ± 0,008	–0,779 ± 0,012	–0,203	
Основная группа (после лечения)	6,95 ± 1,06*	0,619 ± 0,009*	0,200 ± 0,009*	0,181 ± 0,008	–0,615 ± 0,013*	–0,039*	0,164*
Группа (2Б) сравнения (до лечения)	4,05 ± 1,01	0,563 ± 0,007	0,248 ± 0,007	0,189 ± 0,009	–0,776 ± 0,011	–0,200	
Группа сравнения (после лечения)	5,20 ± 0,95	0,580 ± 0,011	0,236 ± 0,008	0,184 ± 0,009	–0,724 ± 0,013	–0,248	–0,052

*Примечание: M ± m для p < 0,05; * — при сравнении показателей до и после лечения.*

высокую эффективность «Стимбифида» в купировании и/или уменьшении выраженности болевого и диспепсического симптомокомплекса, имевшего место или развившегося на фоне антибактериальной терапии. Это обусловлено положительным воздействием на микробиоценоз кишечника, которое подтверждается результатами бактериологического исследования кала и исследованием короткоцепочечных жирных кислот у больных с заболеваниями легких в динамике, которое можно обсудить со следующих позиций.

Известно, что КЖК являются продуктами жизнедеятельности отдельных родов сахаро- и протеолитических микроорганизмов, заселяющих кишечник, и таким образом могут быть использованы для оценки количественного и качественного состава представителей микрофлоры и ее метаболической активности [1; 2; 4; 15].

Снижение абсолютного содержания КЖК в кале у больных ОЗЛ еще до проведения антибактериальной терапии свидетельствует о снижении активности и численности индигенной толстокишечной микрофлоры.

При этом снижение уровня уксусной кислоты связано со снижением количества облигатной флоры, в том числе молочнокислой (бифидо- и лактобактерий), что соотносится с результатами бактериологического исследования кала. Повышение уровня пропионовой кислоты свидетельствует об увеличении численности и активности анаэробной микрофлоры, представленной в основном популяциями микроорганизмов родов *Bacteroides*, пропионибактерий и др. (в основном их факультативных и остаточных штаммов), которые активизируются при данных значениях окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды [4].

Таким образом, исходно у больных с заболеваниями легким констатируются выраженные изменения микробиоценоза кишечника.

Данный феномен может быть объяснен как прямым воздействием на микрофлору ранее применявшимися антибактериальными препаратами, так и косвенным воздействием, за счет изменения циркуляции водорода.

Неполное высвобождение H_2 в легких, обусловленное наличием бронхолегочной патологии, приводит к возврату и накоплению его в полости кишечника. Это, в свою очередь, вызывает смещение окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды в сторону резко отрицательных значений, при которых блокируются ферредоксинсодержащие ферменты, обеспечивающие жизнедеятельность облигатных анаэробов. На этом фоне начинают активно продуцировать условно патогенные анаэробы, в частности штаммы условно патогенных бактероидов, о чем было указано выше.

На фоне проводимой комплексной терапии (АБТ + «Стимбифид») у больных основной группы отмечается тенденция к повышению абсолютной концентрации КЖК, происходит тенденция к формированию нормального профиля кислот, что отражается на изменении значения АИ, которое после лечения смещается в сторону нормальных значений, что свидетельствует о тенденции к восстановлению (в ряде случаев — нормализации) количественного и качественного состава микроорганизмов, восстановлению баланса а/анаэробных популяций микрофлоры и нормализации окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной кишечной среды.

В группе сравнения (АБТ) концентрации КЖК в кале практически не изменяется на фоне лечения АБ, происходит дальнейшее увеличение доли пропионовой кислоты. Отмечается также возрастание содержания масляной кислоты, что свидетельствует об активизации остаточной анаэробной микрофлоры, в частности условно патогенных штаммов рода *Clostridium* [4].

Это отражается на динамике значения АИ, которое после лечения отклоняется в область более отрицательных значений, что свидетельствует об усугублении среды обитания микроорганизмов и нарастании дисбаланса между а/анаэробными популяциями микроорганизмов, обусловленное приемом антибактериальных препаратов в основном широкого спектра действия.

Это мотивировало продолжение исследования для оценки эффективности «Стимбифида» в качестве средства для коррекции развившихся следствие АБТ микроэкологических нарушений.

Анализ динамики вышеуказанных параметров КЖК в кале у больных, получавших препарат после окончания антибактериальной терапии, свидетельствует о выраженных положительных изменениях абсолютной концентрации кислот, их профиля и значений анаэробного индекса, свидетельствующих о высокой эффективности «Стимбифида» в отношении восстановления нарушенного микробиоценоза кишечника и среды обитания микроорганизмов.

Необходимо отметить, что в группе сравнения, где коррекция не проводилась, также отмечалась положительная тенденция (однако менее выраженная по сравнению с основной подгруппой) со стороны параметров КЖК, что можно связать с возможность микрофлоры к самовосстановлению после снятия повреждающего фактора, в частности отмены антибактериальных препаратов.

ВЫВОДЫ

1. БАД «Стимбифид» является препаратом, профилактизирующим и корригирующим дисбиотические нарушения как во время проведения антибактериальной терапии, так и после нее.

Происходят положительные сдвиги в составе экосистемы толстой кишки, заключающиеся в изменении метаболической активности толстокишечной микрофлоры и родового состава толстокишечной

микрофлоры, нормализации анаэробно-аэробных взаимоотношений, восстановлении внутриполостного окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды.

2. Препарат устраняет явления кишечной диспепсии (урчание, метеоризм), опосредованно приводит к устранению болевого синдрома и восстановлению двигательной активности кишечника.

3. БАД «Стимбифид» характеризуется хорошей переносимостью и отсутствием побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ардатская М. Д., Минушкин О. Н.* Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции // Consilium medicum. Гастроэнтерология. — 2006. — № 2. — С. 4–18.

2. *Бабин В. Н., Домарадский И. В., Дубинин А. В., Кондракова О. А.* Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры // Рос. хим. журн. (ЖРХО им. Менделеева). — 1994. — Т. 38, № 6. — С. 66–78.

3. *Бондаренко В. М., Грачева Н. М., Мацулевич Т. В.* Дисбактериозы кишечника у взрослых. — М.: KMK Scientific Press, 2003. — 220 с.

4. *Готтшалк Г.* Метаболизм бактерий/Пер. с англ. — М.: МИР, 1982.

5. Ивашкин В. Т., Шептулин А. А. Синдром диареи. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2000. — 135 с.

6. *Маев И. В., Самсонов А. А., Голубев Н. Н.* Антибиотикоассоциированная диарея // Consilium medicum. Гастроэнтерология. — 2007. — № 1. — С. 45–49.

7. *Парфенов А. И.* Диарея и место пробиотиков в ее лечении // Consilium medicum. Гастроэнтерология. — 2007. — № 1 — С. 50–54.

8. *Парфенов А. И.* Диарея // Рус. мед. журн. — 1998. — № 7. — С. 440–448.

9. *Парфенов А. И.* Клинические проблемы дисбактериоза // Рос. гастроэнтерол. журн. — 1999. — № 4. — С. 49–55.

10. Патент 2220755РФ. Способ разделения смеси жирных кислот фракции С2 — С6 с изомерами методом газожидкостной хроматографии/М. Д. Ардатская, Н. С. Иконников, О. Н. Минушкин; 2002.

11. *Шендеров Б. А.* Медицинская микробная экология и функциональное питание. В 3-х т. — М.: Грантъ, 1998.

12. *Barlett J. G.* Antibiotic-associated diarrhea // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346. — P. 334–339.

13. *Hogenauer C., Hammer H. F., Krejs G. D., Reisinger E. C.* Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea // Clin. Infect. Dis. — 1998. — Vol. 27. — P. 702–710.

14. *McFarland L. V.* Diarrhea acquired in the hospital // Gastroenterol. Clin. North. Am. — 1993. — Vol. 22. — P. 563–577.

15. Short Chain Fatty Acids. Congress Short Report Falk Symposium/Comp. by Scheppach W. — Strasbourg, 1993. — 50 p.

16. *Tannock G. W.* Normal microflora // London: Chapman & Hall, 1995.

17. *Wistrom J., Norrby S. R., Myhre E. B. et al.* Frequency of Antibiotic-associated diarrhea in 2462 Antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study // J. Antimicrob. Chemother. — 2001. — Vol. 47. — P. 43–50..