

УДК: 616.34:612.017.

## Коррекция синдрома избыточного бактериального роста препаратом бифи-форм комплекс

И.Л. Кляритская, И.А. Вильцанюк, Е.О. Шелихова

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, лечение, пробиотики

**П**роблема кишечного дисбиоза, существующая в клинической медицине уже более 100 лет, по-прежнему не утратила своей актуальности. Несмотря на огромные успехи, достигнутые в изучении микробиоценоза организма человека, многие вопросы остаются спорными, так как не разработаны корректные и доступные для практической медицины экспресс-методы оценки степени дисбиотических расстройств, существуют серьезные разногласия в подходах к классификации, в выборе средств, методов и схем эффективной коррекции дисбиоза. Это значительно затрудняет клиническую оценку количественных и качественных изменений в аутофлоре и их нормализацию. Известно, что состав микрофлоры кишечника человека меняется с возрастом количественно, однако, качественный состав остаётся прежним и находится в динамическом равновесии. В обычных условиях микрофлора кишечника выполняет ряд благоприятных для организма функций:

- ✓ защитная – колонизационная резистентность (предотвращение развития патогенной и условно-патогенной флоры за счет межмикробного антагонизма);
- ✓ иммуномодулирующая, антимутагенная и антиканцерогенная;
- ✓ детоксицирующая (связывание азота, фосфатов, гидролиз оксалатов, деконъюгация желчных кислот и нейтральных стероидов);
- ✓ стимуляция синтеза биологически активных веществ и витаминов;
- ✓ стимуляция моторной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- ✓ участие в пищеварительной функции кишечника (утилизация пищевых субстратов, активизация пристеночного пищеварения, всасывание ионов кальция, железа, витамина D).

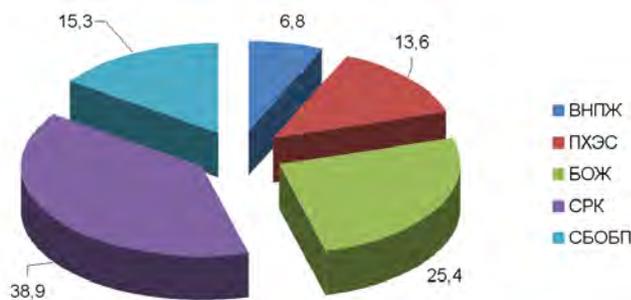
Наряду с межмикробными взаимодействиями, важными физиологическими механизмами регуляции состава флоры тонкой кишки со стороны макроорганизма являются нормальная перистальтика, достаточный уровень секреции соляной кислоты желудочным эпителием, антибактериальный эффект желчи и панкреатического сока, иммунологические факторы и характер питания. Все вместе перечисленные факторы обеспечивают поддержание барьерной функции ЖКТ. Под воздействием различных патологических факторов может изменяться не только количественный и качественный состав микрофлоры кишечника, но и топографические особенности колонизации пищеварительного тракта микроорганизмами. Известно, что верхние отделы ЖКТ натошак обсеменены незначительно и в большинстве случаев практически стерильны. Присутствие до 10<sup>4</sup> КОЕ/мл тонкокишечного содержимого, представленного в основном грамположительной кишечной флорой, стрептококками, стафилококками, лактобактериями, дрожжевыми грибами, рассматривается как транзитная флора. Количество бактерий увеличивается в дистальном направлении. Резидентная микрофлора оказывает благоприятное влияние на поддержание барьерной функции тонкой кишки, которая обеспечивает стабилизацию среды, элиминируя патогенные организмы, в том числе посредством антимикробных веществ и короткоцепочечных жирных кислот.

Согласно современным взглядам, изменения в микробиоценозе кишечника принято разделять на две категории: антибиотикоассоциированная диарея и синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке (Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome). СИБР – это патологическое состояние, в основе

которого лежит повышенное заселение тонкой кишки, преимущественно фекальной микрофлорой (кишечная палочка и штаммы облигатных анаэробов: бактероидов и клостридий), сопровождающееся хронической диареей вплоть до синдрома мальабсорбции.

Частота выявления избыточного роста бактерий в тонкой кишке при различных заболеваниях ЖКТ может колеблется от 70 до 97%. Однако, основной причиной развития избыточного бактериального роста в тонкой кишке является затруднение двигательной функции кишечника с формированием стаза содержимого. К наиболее важным этиологическим факторам относятся следующие:

- ✓ нарушение функции илеоцекального клапана (воспалительные, опухолевые процессы, первичная функциональная недостаточность и врождённые аномалии);
- ✓ последствия хирургических операций (анатомическая или хирургически сформированная слепая петля; тонкокишечный анастомоз или свищ, ваготомия, холецистэктомия, резекция тонкой кишки);
- ✓ заболевания ЖКТ, связанные с моторными расстройствами, – гастростаз, дуоденостаз, стаз содержимого в тонком и толстом кишечнике (хронические запоры, в том числе у больных диабетом);
- ✓ нарушения полостного пищеварения и всасывания (мальдигестия и мальабсорбция), в том числе связанные: с ахлоргидрией различного происхождения (оперированный желудок, хронический атрофический гастрит, длительный прием ингибиторов протонной помпы); с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (хронический панкреатит); с патологией желчевыводящих путей (желчнокаменная болезнь, хронический холецистит);



**Рис. 1:** Удельный вес различных нозологических форм у пациентов с подтвержденным синдромом избыточного бактериального роста в тонком кишечнике

- ✓ энтеропатии (целиакия, дисахаридная недостаточность и т.д.);
- ✓ длительный пищевой дисбаланс;
- ✓ хронические воспалительные заболевания кишечника, дивертикулиты, синдром короткой кишки;
- ✓ поступление бактерий из внекишечного резервуара (например, при холангите);
- ✓ местные и системные иммунные нарушения – лучевое, химическое воздействие (цитостатики), СПИД;
- ✓ стрессы различного происхождения;
- ✓ опухоли кишечника и мезентериальных лимфатических узлов.

Контаминация тонкой кишки фекальной микрофлорой вызывает как локальные, так и системные патологические процессы, которые тесно взаимосвязаны. Местно бактериальный пул толстокишечной флоры, сменивший свое местообитание и обладающий в ряде случаев свойствами условно-патогенной флоры, вызывает нарушение барьерной функции слизистой оболочки тонкой кишки, воспалительные явления, повреждение слизистой оболочки тонкой кишки, нарушение деятельности пищеварительных ферментов, расстройство секреции, бактериальный гидролиз белков с образованием аммиака и кетоновых кислот, окисление жирных кислот, декоњуогацию желчных кислот, образование из углеводов короткоцепочечных жирных кислот. Развивающиеся при этом симптомы мальабсорбции возникают в результате недостаточного всасывания белка и жира, их потеря приводят к снижению массы тела, диарее, стеаторее, образованию оксалатных камней в почках, недостаточности витаминов А, D, Е, К. Повышенное потребление бактериальной флорой витамина В12 может сопровождаться развитием анемии. Кроме того, при прогрессировании местных явлений воспаления и нарушении проницаемости слизистой оболочки для бактерий, вирусов и их токсинов избыточный рост бактерий в тонкой кишке ведет к явлениям эндогенной интоксикации. Помимо токсемии, в ряде случаев, как правило, на фоне глубоких нарушений иммунитета (СПИД, обширные травмы, ожоги, оперативные вмешательства и пр.) может на-

блюдаться транслокация бактерий в кровь и лимфу с развитием гнойных воспалительных процессов в различных органах и тканях.

Предположительно данный диагноз устанавливается на основании данных анамнеза, содержащих элементы лечебного питания (операции, основные продукты, содержащие пищевые волокна (пищевые отруби и пр.), бифидобактерии (бифидосодержащие кефир, йогурт), олигосахариды растений, молочных продуктов и синтетического происхождения (лактолоза). Особую патогенетическую роль в питании больных с СИБР играют пищевые волокна, которые не только являются пищевым субстратом для сахаролитических анаэробов, способствующим поддержанию на нормальном уровне их количества, но и усиливают моторику кишечника – корригируя основной патологический механизм развития СИБР. Однако назначение пищевых волокон (например, пищевых отрубей) при данной патологии должно быть очень индивидуально, так как их передозировка может вызвать усиление клинических проявлений заболевания (усиление метеоризма, болевого синдрома и т.п.).

- Непрямые методы :
- водородный дыхательный тест с глюкозой;
  - водородный дыхательный тест с лактулозой;
  - определение наличия короткоцепочечных жирных кислот в аспирате из тощей кишки;
  - определение неконъюгированных желчных кислот в аспирате из тощей кишки;
  - 14С- или 13С-гликохолатный тест;
  - 14С-D-ксилозный тест или 13С-D-ксилозный дыхательный тест.

Дифференциальный диагноз необходимо проводить в первую очередь с целиакией и внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы.

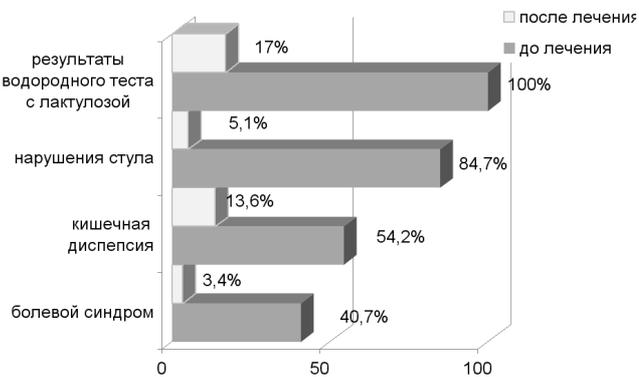
Лечение пациентов с СИБР заключается в устранении избыточного бактериального обсеменения тонкой кишки, восстановлении микробиоценоза кишечника, нормализации кишечного пищеварения. Кроме того, параллельно проводится симптоматическое лечение, направленное на ликвидацию или уменьшение выраженности основных симптомов заболевания.

Основой лечения данного синдрома является назначение антибактериальных препаратов широкого спектра, эф-

фективных против анаэробных бактерий, а также применение пробиотиков. В легких случаях, а также при наличии рефрактерности к антибиотикам или их непереносимости возможна монотерапия пробиотиками на фоне соответствующей диеты.

Диетические требования у больных с данной патологией заключаются в рекомендации использования продуктов функционального питания, оказывающих при систематическом применении биокорригирующее действие. Основными элементами лечебного питания являются продукты, содержащие пищевые волокна (пищевые отруби и пр.), бифидобактерии (бифидосодержащие кефир, йогурт), олигосахариды растений, молочных продуктов и синтетического происхождения (лактолоза). Особую патогенетическую роль в питании больных с СИБР играют пищевые волокна, которые не только являются пищевым субстратом для сахаролитических анаэробов, способствующим поддержанию на нормальном уровне их количества, но и усиливают моторику кишечника – корригируя основной патологический механизм развития СИБР. Однако назначение пищевых волокон (например, пищевых отрубей) при данной патологии должно быть очень индивидуально, так как их передозировка может вызвать усиление клинических проявлений заболевания (усиление метеоризма, болевого синдрома и т.п.).

Применение пробиотиков при СИБР сопровождается выраженным положительным клиническим эффектом, так как эти препараты быстро купируют диарею, явления эндотоксикоза, улучшают nutritивный статус, предотвращают транслокацию бактерий. Особенно показано использование пробиотиков, содержащих активные, живые микроорганизмы в оптимальных концентрациях, которые в короткие сроки вызывают оптимизацию и стабилизацию собственной микрофлоры пациента. К таким биологическим препаратам относятся в первую очередь пробиотики, содержащие бифидо- и лактобактерии – микроорганизмы, составляющие основу колонизационной резистент-



**Рис. 2:** Динамика клинических проявлений и результатов водородного теста у пациентов с синдромом избыточного бактериального роста (%)

ности кишечного барьера. Определено, что максимальный положительный эффект при СИБР оказывают препараты, содержащие бифидобактерии. Бифидобактерии являются сахаролитическими микроорганизмами, продуцирующими большое количество продуктов, снижающих рН кишечного содержимого (уксусную, молочную, муравьиную и янтарную кислоты). К положительным свойствам бифидобактерий следует отнести в первую очередь обеспечение оптимальных условий для метаболической деятельности лактобактерий, что в сумме создает благоприятную среду для полноценного функционирования кишечной палочки и самих бифидобактерий. Данные межмикробные взаимодействия лежат в основе положительного влияния нормальной микрофлоры на состояние слизистой оболочки кишечника.

Не менее эффективны в поддержании нормального биоценоза кишечника и лактобактерии, которые обладают особенно сильно эффективно подавлять патогенную микрофлору (протей, клостридии), а также возбудителей группы острых кишечных инфекций. Защитная функция обеспечивается продукцией органических кислот (в основном молочной), перекисей и бактерицидных субстанций (лизозим и спирт). Кроме того, лактобактерии индуцируют синтез интерферона, провоспалительных цитокинов, иммуноглобулина А.

Исходя из вышеперечисленного, препаратом выбора для лечения СИБР и других дисбиотических состояний кишечника, являются комбинированные препараты, содержащие как бифидо-, так и лактобактерии.

## Цель исследования

Целью проведенного нами исследования было изучение эффективности препарата «Бифи-Форм комплекс» у пациентов с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

## Материал и методы

В исследование включались пациенты с подтвержденным диагнозом синдрома избыточного бактериального роста на фоне различной патологии желудочно-кишечного тракта. Было обследовано 59 больных (27 мужчин и 32 женщины), средний возраст которых составил  $37,2 \pm 5,4$  года. Диагноз устанавливался при помощи стандартного клинико-лабораторного исследования и водородного дыхательного теста с лактулозой. Тест основан на том, что лактулоза является искусственным синтетическим дисахаридом, состоящим из фруктозы и галактозы,

которая не расщепляется на моносахариды, в связи с отсутствием специфических ферментов. Методика проведения теста включает приём пациентом 10г лактулозы (15 мл лактулозного сиропа), растворенной в 150 мл воды. Забор образцов выдыхаемого воздуха производится до приема лактулозы и на 15, 30, 45, 60, 90, 120 и 150 мин после её приёма. Диагностическим считается повышение содержания концентрации водорода свыше 12 - 20 ppm. Концентрация водорода в выдыхаемом воздухе может иметь несколько графиков:

Нормальный - в тонком кишечнике лактулоза не разлагается, при достижении толстого кишечника она подвергается брожению с выделением водорода, который всасывается в кровь и выделяется с выдыхаемым воздухом.

Патологический – при избыточном бактериальном росте лактулоза подвергается брожению уже в тонком кишечнике, концентрация водорода достигает максимума раньше. Ранний пик концентрации  $H_2$  говорит о синдроме избыточного бактериального роста, задержка роста концентрации  $H_2$  указывает на удлинение времени кишечного транзита.

Для коррекции синдрома избыточного бактериального роста пациентам проводилась монотерапия препаратом «Бифи-форм комплекс» (производитель - фирма «Ferrozan») по 1 таблетке 2 раза в сутки во время приёмов пищи. Отличительной особенностью препарата является комбинация эффекта пробиотика и пребиотика, так как кроме бифидо- и лактобактерий содержит растительное вещество инулин, потенцирующее рост вышеуказанных микроорганизмов. Клинический эффект оценивали через 14 дней от начала приёма препарата повторным клинико-лабораторным обследованием и проведением водородного дыхательного теста с лактулозой.

## Результаты и их обсуждение

Клиническая симптоматика синдрома избыточного бактериального роста у обследованных пациентов проявлялась в основном тупыми, ноющими болями в животе, реже спастического, приступообразного характера. Основные жалобы свидетельствовали о кишечной диспепсии и характеризовались метеоризмом и усиленным выделением газов, нарушениями моторики кишечника (усиление или ослабление). Расстройства стула чаще проявлялись в виде послабленного и неустойчивого стула, реже – запора.

Среди 59 обследованных пациентов с подтвержденным синдромом избыточного бактериального роста в тонком кишечнике наблюдалась различная патология

пищеварительного тракта (рис. 1).

СИБР на фоне спаечной болезни органов брюшной полости определялся у 9 пациентов, постхолецистэктомический синдром – 8 пациентов, болезнь оперированного желудка – 15 пациентов, хронический панкреатит с явлениями внешнесекреторной недостаточности функции поджелудочной железы – 4 пациента, синдром раздражённого кишечника - 23 пациента.

Через 14 дней от начала лечения у обследованных пациентов отмечалась положительная динамика клинических проявлений, которая подтверждалась результатами водородного дыхательного теста с лактулозой. Клиническое улучшение проявлялось в исчезновении или уменьшении болевого синдрома, синдрома кишечной диспепсии и нормализации стула, что представлено на рисунке 2.

Если до начала лечения результаты водородного дыхательного теста свидетельствовали о наличии синдрома избыточного бактериального роста у 100% обследованных, то через две недели терапии пробиотиком отмечалась нормализация показателей водородного теста в 83% случаев (49 пациентов).

## Выводы

1. Применение препарата «Бифи-форм комплекс» у пациентов с синдромом избыточного бактериального роста в тонком кишечнике позволило купировать болевой и диарейный синдром, кишечную диспепсию за 14 дней лечения.

2. Проведение водородного дыхательного теста с лактулозой достоверно подтвердило терапевтическую эффективность препарата «Бифи-форм комплекс» в коррекции синдрома избыточного бактериального роста в тонком кишечнике у пациентов с различной патологией пищеварительного тракта.

## Литература

1. Парфенов А.П. Диарея и место пробиотиков в ее лечении // Справочник поликлинического врача. - 2007. - № 1. - С. 51-57.
2. Ручкина И.Н., Парфенов А.П., Осипов А.Г. Особенности комплексной терапии постинфекционного синдрома раздраженного кишечника // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2007. - № 1-2. - С. 94.
3. Ушкалова Е.А. Роль пробиотиков в гастроэнтерологии // Фарматека. - 2007. - № 6. - С. 16-23.
4. Яковенко Э.П. Синдром избыточного бактериального роста в кишечнике – клиническое значение и вопросы терапии // Consilium medicum. - 2006. - Экстремум. - С. 3-8.
5. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 140 с.
6. Хавкин А.П., Жихарева Н.С. Терапия антибиотик-ассоциированного дисбактериоза. - Рус. мед. журн. - 2006. - № 14 (19) - с. 3-7.

Корекція синдрому надлишкового бактеріального росту препаратом біфі-форм комплекс

*І.Л. Кляритська, І.О. Вільцанюк, О.О. Шеліхова*

Стаття присвячена проблемі порушення мікробіоценозу кишківника, зокрема, сучасним поглядам на етіологію та патогенез синдрому надлишкового бактеріального росту в тонкому кишківнику. Наведені результати власного дослідження ефективності препарату Біфі-форм комплекс у пацієнтів з синдромом надлишкового бактеріального росту, що розвинувся на фоні різних захворювань шлунково-кишкового тракту.

Correction of Small Intestinal Bacterial Overgrowth syndrome by Bifi- form Complex.

*I.L. Klyarytskaya, I.L. Viltanyuk, E.O. Shelihova*

The article is dedicated to the problem of biocoenosis disorders in intestine and reveals new in aetiology and pathogenesis of Small Intestinal Bacterial Overgrowth syndrome . The research results of efficiency of a Bifi- form Complex in the treatment of Small Intestinal Bacterial Overgrowth syndrome , which developed against the background of different diseases of gastrointestinal tract is performed .