М.Д. АРДАТСКАЯ, д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва

**СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА В ТОНКОЙ КИШКЕ**

ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕБНОЙ КОРРЕКЦИИ**

**Статья посвящена одной из актуальных проблем внутренней медицины - вопросам диагностики и лечебной коррекции синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке.**

**Показаны закономерности расселения микрофлоры в различных отделах желудочно-кишечного тракта, дано определе­ние «синдрома избыточного бактериального роста» в тонкой кишке. Изложены наиболее значимые факторы, приводящие к нарушению микробиоценоза тонкой кишки. Показаны возможности ряда диагностических методик и их место для вери­фикации СИБР. Сформулированы основные принципы лечебно-профилактических мероприятий (лечение патологии, при­ведшей к его развитию; диетическая коррекция; деконтаминация условно-патогенной флоры; восстановление эубиоза; поддерживающая терапия основного заболевания и профилактика возникновения развития микробной контаминации тонкой кишки (в период ремиссии)). С учетом современных требований, предъявляемых к «идеальным антибактериаль­ным препаратам», особое место уделено рифаксимину-а (препарат Альфа Нормикс®) с учетом его высокой эффективно­сти и безопасности применения.**

*Ключевые слова: микрофлора, «синдром избыточного бактериального роста» в тонкой кишке (СИБР), диагностика, лечеб­но-профилактические мероприятия, антибактериальная терапия, рифаксимин-а (Альфа Нормикс®).*

**M.D. ARDATSKAYA, MD, Prof., Central State Medical Academy of RF President Affairs Management, Moscow**

**EXCESSIVE BACTERIAL GROWTH SYNDROME IN SMAL INTESTINE UP-TO-DATE DIAGNOSTICS METHODS AND APPROACHES TO**

**THERAPEUTIC CORRECTION**

**The article is devoted to one of the current issues of the internal medicine - to issues of diagnostics and therapeutic correction of the excessive bacterial growth syndrome (EBGS) in the small intestine.**

**Consistent patterns of microflora dissemination in various departments of the gastrointestinal tract are provided, the “excessive bacterial growth syndrome” in the small intestine is defined. The most significant factors leading to small intestine microbio- coenosis disturbance are set forth. Possibilities of a number of diagnostic methods and their place for EBGS verification are determined.**

**Major principles are therapeutic and preventive measures (treatment of pathology that led to its development; diet correction; decontamination of opportunistic flora, restoration of eubiosis; supporting therapy of the major disease and prevention of microbe contamination of the small intestine (in the period of remission)) are described.**

**Taking into account current requirements presented to “ideal antibacterial drugs”, special place is given to rifaximin-а (Alfa Normix®) due to its high effectiveness and safety of use.**

*Keywords: microflora, “excessive bacterial growth syndrome’’ in small intestine (EBGS), diagnostics, therapeutic and preventive mea­sures, antibacterial therapy, rifaximin-a (Alfa Normix®).*

О

бщая численность микроорганизмов, обитающих в различных биотопах человеческого организма, достигает величины порядка 1015, т. е. число микробных клеток примерно на два порядка превышает численность собственных клеток макроорганизма [1-6].

Пищеварительный тракт (с позиции отдельной эколо­гической ниши) является открытой биологической систе­мой, колонизируемой в большей степени, чем другие биотопы, микроорганизмами, которые и составляют ее микробиоценоз.

С учетом ротовой полости количество микроорганиз­мов составляет 75% от всех представителей микрофлоры, заселяющей организм человека.

При этом популяционный состав микроорганизмов и численность зависят от уровня пищеварительного тракта.

В ротовой полости в норме обитает множество раз­личных аэробных и анаэробных представителей микро­флоры. При этом доминируют в этом сообществе ана­эробные микроорганизмы родов Bifidobacterium, Bacte- roides и др. В желудке обнаруживают в основном пред­ставителей родов Lactobacillus, Stomatococcus и Sarcina (не более 103 КОЕ/мл).

У здоровых людей в 12-перстной кишке микроорга­низмы определяются в небольшом количестве - не более 104 микробных клеток в 1 мл содержимого, а видовой состав представлен лактобактериями, бифидобактерия­ми, бактероидами, энтерококками и дрожжеподобными грибами (в ряде случаев).

В физиологических условиях содержание бактерий в тонкой кишке колеблется от 103-4/мл содержимого в тощей кишке до 107/мл - в подвздошной.

В проксимальных отделах тонкой кишки обнаружива­ются преимущественно грамположительные аэробные бактерии и факультативные анаэробы, сопоставимые с бактериальной флорой ротоглотки, а в дистальных - гра- мотрицательные энтеробактерии и анаэробы.

Терминальный отдел подвздошной кишки представля­ет собой пограничную зону между нормальной толстоки­шечной флорой и микроорганизмами, обитающими в более проксимальных отделах тонкой кишки. Преиму­щественно анаэробная микрофлора толстой кишки кон­трастирует с большей частью аэробной флоры прокси­мальных отделов тонкой кишки. Концентрация бактерий колеблется от 105 до 109 микроорганизмов в 1 мл кишеч­ного содержимого, содержащегося в терминальных отде­лах подвздошной кишки проксимально от илеоцекально­го клапана, и включает Enterobacteriacea и строгие анаэро­бы, которые в норме не встречаются в тощей кишке. При продвижении к толстой кишке в области илеоцекального клапана изменяется тип бактерий и их концентрация.

В содержимом толстой кишки обычно обнаруживает­ся 1012-14 микроорганизмов в 1 мл.

Под синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке (Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome) понимается патологическое состояние, в основе которого лежит повышенное заселение тонкой кишки, преимуще­ственно фекальной микрофлорой, сопровождающееся хронической диареей и мальабсорбцией, в первую оче­редь жиров и витамина В12. Данному состоянию как имеющему клинические эквиваленты уделяется большое значение [7-10].

Микробиологическим критерием избыточного роста бактерий в тонкой кишке является присутствие т. н. фекальных микроорганизмов (кишечная палочка и штам­мы облигатных анаэробов: бактероидов и клостридий) в концентрации более 105 колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл аспирата из тощей кишки (до 109-1012 КОЕ/мл при III степени выраженности данного синдрома).

К наиболее значимым факторам, приводящим к нару­шению микробиоценоза тонкой кишки, можно отнести:

* нарушение функции илеоцекального клапана (воспа­лительные, опухолевые процессы, первичная функцио­нальная недостаточность);
* последствия хирургических операций (анатомическая или хирургически сформированная слепая петля; тонко­толстокишечный анастомоз или свищ, ваготомия, холеци­стэктомия, резекция тонкой кишки);
* заболевания ЖКТ, связанные с моторными расстрой­ствами: гастростаз, дуоденостаз, стаз содержимого в тон­кой и толстой кишках (хронические запоры, в т. ч. у боль­ных диабетом); синдром раздраженного кишечника (СРК);
* нарушения полостного пищеварения и всасывания (мальдигестия и мальабсорбция), в т. ч. связанные: с ах­лоргидрией различного происхождения (оперированныйжелудок, хронический атрофический гастрит, длитель­ный прием ингибиторов протонной помпы); с внешне­секреторной недостаточностью поджелудочной железы (хронический панкреатит); с патологией печени и жел­чевыводящих путей (гепатиты, желчнокаменная болезнь, хронический холецистит), сопровождающиеся развитием билиарной недостаточности;
* энтеропатии (дисахаридазная недостаточность и про­чие пищевые интолерантности);
* 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;
* антибиотикотерапия;
* стрессы различного происхождения;
* опухоли кишечника и мезентериальных лимфатиче­ских узлов.

При этом основными механизмами развития синдро­ма избыточного бактериального роста в тонкой кишке являются: нарушение моторики тонкой кишки, приводя­щее к созданию благоприятных условий для размноже­ния микроорганизмов; нарушение функционирования иле­оцекального клапана, обеспечивающее ретроградное поступление бактерий из толстой кишки в тонкую; нару­шение секреции соляной кислоты, внешнесекреторной функции поджелудочной железы и желчевыводящих путей, способствующих поступлению и/или размножению микроорганизмов в верхних отделах ЖКТ.

Вышеизложенное приводит к увеличению общего числа микроорганизмов в тонкой кишке и изменению их бактериального спектра со сдвигом в сторону грамотри- цательной флоры и анаэробных микроорганизмов.

Частота выявления избыточного роста бактерий в тон­кой кишке при различных заболеваниях (хронический гастрит, язвенная болезнь, хронический холецистит, патоло­гия гепатобилиарной системы, воспалительные и другие заболевания кишечника, в т. ч. синдром раздраженного кишечника, склеродермия, нейропатия, например, как осложнение сахарного диабета) и последствиях хирургиче­ского вмешательства и прочего составляет 40-99% [7, 8, 10].

Однако наиболее распространенными заболевания­ми, сопровождающимися нарушениями процессов пище­варения и всасывания и приводящими к развитию син­дрома избыточного роста, являются заболевания желудка и органов гепатопанкреатодуоденальной системы. Это объясняется в первую очередь их участием в обеспече­нии пищеварения и анатомической близостью.

*«Синдром избыточного бактериального роста», явля­ясь следствием имеющихся патологических состояний, в свою очередь, усугубляет течение имеющейся патологии.*

Клинически синдром избыточного бактериального роста проявляется диареей (секреторной и осмотиче­ской - различной выраженности) (патогенез представлен на рисунке 1), метеоризмом и нарушением процессов пищеварения и всасывания [7, 8].

ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

*Диагностика синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке* [7-10].

ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Можно думать о наличии синдрома контаминации тонкой кишки на основании данных анамнеза (операции, основное заболевание, антибиотикотерапия) и клиниче­ской картины. Далее при помощи методов инструмен­тальной диагностики (рентгенологическое, эндоскопиче­ское исследования, УЗИ и др.) подтверждают наличие нарушений органов и систем, способствующих развитию синдрома избыточного бактериального роста.

Верификацию «СИБР» проводят с помощью прямого и непрямых методов.

Прямой метод заключается в посеве на среды дуоде­нального и еюнального содержимого, полученного с помощью стерильного зонда. Избыточный рост бактерий диагностируется в случае, если количество бактерий пре­вышает 105/мл или в нем определяются микроорганизмы, находящиеся в толстой кишке (энтеробактерии, бактеро­иды, клостридии и др.).

На основании характера и количества микрофлоры в тонкой кишке различают три степени выраженности СИБР: I - при увеличении аэробной нормальной кишеч­ной микрофлоры (>105-106 КОЕ/г); II - при увеличении аэробной нормальной кишечной микрофлоры и появле­ние анаэробных бактерий (>106-107 КОЕ/г); III - преоб­ладание анаэробной флоры (обсемененность на уровне 109 КОЕ/г и более).

Несмотря на то что посев флоры остается «золотым стандартом» для верификации бактериальной (инфекци­онной) заселенности биотопа, исследование культуры микроорганизмов не является «золотым стандартом» для диагностики избыточного бактериального роста.

Это связано с тем, что бактерии могут активно раз­множаться вне пределов досягаемости инструментария. Важно понимать, что избыточный бактериальный рост может затрагивать наиболее дистальные участки тонкогокишечника. Кроме того, исследование культуры бактерий характеризуется высоким процентом ложно отрицатель­ных результатов и плохой воспроизводимостью. И это в основном связано с невозможностью воспроизведения нативных условий обитания микроорганизмов и трудно­стью культивирования анаэробов [8, 10].

В настоящее время альтернативу бактериологическим исследованиям составляют непрямые методы дифферен­циации микроорганизмов, к которым относятся тесты, основанные на изучении метаболитов микрофлоры:

* водородный дыхательный тест с глюкозой,
* водородный дыхательный тест с лактулозой.

Водородный тест может применяться для ориентиро­вочного представления о степени бактериального обсе­менения тонкой кишки. Этот показатель находится в пря­мой зависимости от концентрации водорода в выдыхае­мом воздухе натощак. У больных с заболеваниями кишеч­ника, протекающими с хронической рецидивирующей диареей и бактериальным обсеменением тонкой кишки, концентрация водорода в выдыхаемом воздухе значи­тельно превышает 15 ppm.

Применяется также нагрузка лактулозой. В норме лак­тулоза не расщепляется в тонкой кишке и метаболизиру- ется микробной флорой толстой кишки. При бактериаль­ном обсеменении тонкой кишки «пик» нарастания кон­центрации водорода в выдыхаемом воздухе определяет­ся гораздо раньше.

Преимущества этого теста включают: неограничен­ный доступ к бактериям всех отделов пищеварительно­го тракта (в отличие от глюкозы, которая позволяет оценить избыточный рост только в проксимальных отделах тонкого кишечника); хорошая корреляция между скоростью продукции водорода в пищеваритель­ном тракте и скоростью выделения водорода легкими; четкое отграничение метаболической активности бак­терий и их хозяина.

**Патогенез диареи, развивающейся при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке**

**Рисунок 1.**

ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Существуют и другие методы, основанные на изуче­нии концентрации индикана, продуцируемого индолпо- ложительными микроорганизмами, фенола и паракрезо­ла, являющихся метаболитами аэробных (в меньшей сте­пени) и анаэробных (в большей степени) микроорганиз­мов, которые используются редко.

В настоящее время разработан и внедрен в практику способ диагностики состояния микробиоценоза различ­ных биотопов, в т. ч. кишечника (№ рег. удостоверения ФС-2006/030-у от 17.03.2006 МЗ и соцразвития РФ), осно­ванный на определении короткоцепочечных (монокарбо­новых) жирных кислот (КЖК), являющихся метаболитами в основном анаэробных микроорганизмов, методом газо­жидкостного хроматографического анализа [11, 12].

Данный способ позволяет быстро и точно оценить состояние индигенной микрофлоры: обладает большей чувствительностью и специфичностью исследования, вос­производимостью результатов по сравнению с «рутин­ным» бактериологическим методом; обеспечивает высо­кую точность в оценке основных аэробных и, главное, анаэробных популяций микроорганизмов с указанием их родовой принадлежности, не требуя воспроизведения нативных условий обитания; допускает неограниченное время доставки в лабораторию, при этом не оказывая влияние на результаты исследования.

Диагностическим критерием синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке является повыше­ние концентрации короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) более 0,08 мг/г и изменение их качественного состава (в норме процентное содержание уксусной кис­лоты составляет 73,9 ± 0,6%, пропионовой - 14,9 ± 0,3%, масляной - 11,2 ± 0,2%), свидетельствующего об активи­зации тех или иных родов микроорганизмов.

Известно стандартное уравнение сахаролитического брожения с продукцией уксусной, пропионовой, масля­ной кислот, с выделением углекислого газа, водорода (в дальнейшем абсорбированные газы выделяются через легкие) и энергии. На этом принципе построен водород­ный дыхательный тест. Этот тип брожения при исследова­нии метаболитов характеризуется повышением продук­ции КЖК с доминированием в профиле долей пропионо­вой и масляной кислот. Однако существует другой тип брожения - пропионовокислый, при котором выделения водорода не происходит [13, 14], что проявляется доми­нированием в профиле кислот, в основном пропионовой. И это диктует необходимость применения не только ВДТ, но и исследования метаболитов микрофлоры (КЖК) для более точной диагностики избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

Существует также метод газовой хроматография в сочетании с масс-спектрометрией, основанный на опреде­лении компонентов бактериальных клеток, появляющихся в результате их естественного отмирания или атаки иммун­ной системы. В качестве маркеров используют минорные липидные компоненты мембран микробов. По их содержа­нию и количеству можно в течение нескольких часов опре­делить до 170 видов аэробных и анаэробных бактерий и грибов в различных биологических средах [9].

При многих преимуществах этого метода к недостат­кам можно отнести особенности компьютерной обработ­ки и др., большую стоимость исследования, зависящую от технического оборудования, и мн. др.

Дополнительные методы, используемые при синдроме избыточного бактериального роста, включают оценку функционального состояния тонкой кишки (в первую очередь моторной и пищеварительной) и верификацию нарушений процессов пищеварения и всасывания.

Наличие синдрома мальабсорбции подтверждается при обнаружении более 7 г нейтрального жира в кале, выделенного за сутки, или значительной концентрации сывороточного В-каротина, изменением результатов 14С^-ксилозного теста и теста Шиллинга для определе­ния всасывания витамина В12.

При наличии анатомических или патофизиологиче­ских изменений, предрасполагающих к развитию син­дрома избыточного бактериального роста, его наличие подтверждается нормализацией перечисленных показа­телей после проведения антибактериальной терапии.

*Лечебно-профилактические мероприятия при «син­дроме избыточного бактериального роста» в тонкой кишке включают широкий арсенал средств [7-10,12].*

Его основными принципами являются: 1) лечение патологии, приведшей к его развитию; 2) диетическая коррекция; 3) деконтаминация условно-патогенной флоры; 4) восстановление эубиоза; 5) поддерживающая терапия основного заболевания и профилактика возник­новения развития микробной контаминации тонкой кишки.

В первую очередь проводится патогенетическое лечение основной патологии: при синдроме раздражен­ного кишечника это в первую очередь мероприятия, направленные на коррекцию моторно-эвакуаторной функции кишечника (например, с использованием мио- тропных спазмолитиков, блокаторов Na/Са-каналов и др.); при воспалительных заболеваниях кишечника, в частности НЯК, - на купирование воспаления (с исполь­зованием препаратов 5-АСК или глюкокортикоидных гормонов - будесонида, гидрокортизона), при хрониче­ском панкреатите с внешнесекреторной недостаточно­стью поджелудочной железы обязательным является проведение адекватной ферментнозаместительной терапии; при патологии билиарного тракта, сопровожда­ющейся билиарной недостаточностью, необходимо использование препаратов, содержащих желчные кис­лоты (урсодезоксихолевая).

В ряде случаев правильно назначенное лечение основного заболевания уже способствует восстановле­нию кишечного микробиоценоза.

Диетические требования у больных с «синдромом избыточного бактериального роста» в тонкой кишке (с незначительной его выраженностью) заключаются в рекомендациях использования питательных веществ естественного происхождения, оказывающих при систе­матическом применении биокорректирующее действие.

Основными элементами такого лечебного питания являются продукты, содержащие пищевые волокна и оли­госахариды растений, культуры бактерий, к примеру бифи­добактерии (бифидосодержащие кефир, йогурт), или дру­гие пребиотические компоненты (например, лактулоза).

ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Особую патогенетическую роль в питании играют пищевые волокна, которые не только являются прекрас­ным пищевым субстратом для сахаролитических анаэро­бов, способствующим поддержанию на нормальном уровне их количества, но и нормализуют моторику кишеч­ника, корригируя основной патологический механизм развития синдрома избыточного бактериального роста.

Однако назначение пищевых волокон, в частности пищевых отрубей, при данной патологии должно быть очень индивидуально (не более 25-35 г/сут), т. к. их пере­дозировка может вызвать ухудшение состояния (усиле­ние метеоризма, болевого синдрома и т. п.). При этом современные лекарственные средства на основе пище­вых волокон, например из семян подорожника (псилли- ум), лишены этих побочных эффектов.

Также проводится коррекция нарушенного витамин­ного и микроэлементного баланса.

При выраженных проявлениях нарушения синдрома мальнутриции у больных с патологией органов пищева­рения, сопровождающейся развитием синдрома избы­точного бактериального роста, применяются ферментные препараты с различной энзимной активностью (10 000, 25 000, 36 000-40 000 Ед липазы).

Таким образом, поддержание питания - важная часть терапевтических мероприятий при синдроме избыточно­го бактериального роста. Необходимо помнить, что оно должно быть адекватным и пролонгированным по време­ни, несмотря на полную эрадикацию избыточного роста, т. к. повреждение слизистой оболочки тонкой кишки может сохраняться и после окончания лечения.

Когда дефицит питания возмещен, усилия должны быть сконцентрированы на устранении избыточного микробного роста. Обычно применяется комбинация медикаментов, восстанавливающих нормальную мотори­ку кишечника и антимикробной терапии.

К наиболее используемым относят системные анти­бактериальные средства - метронидазол, ципрофлокса- цин, неомицин, доксициклин, амоксициллина клавунат (аугментин). Возможна комбинация нитрофуранов (или хинолонов) с метронидазолом (для воздействия как на аэробную, так и на анаэробную флору).

К числу проблем, связанных с применением систем­ных антибиотиков, относятся: отсутствие однозначно эффективного препарата и универсальной схемы тера­пии для конкретной клинической ситуации; рост анти­биотикорезистентности; распространение фторхинолон- резистентных штаммов; рост резистентности к Р-лактамным препаратам за счет р-лактамаз расширен­ного спектра у Enterobacreriaceae; увеличение частоты обнаружения полирезистентных штаммов и др. [15].

Таким образом, рост резистентности и другие нежела­тельные эффекты применения системных антимикроб­ных средств, в т. ч. антибиотик-ассоциированные состоя­ния, в частности диарея (ААД), аллергические реакции, гепато- (например, амоксициллин/клавуланат - холеста- тический гепатит), ото-, нефротоксичность (Неомицин, метронидазол), повышение стоимости терапии и, нако­нец, замедленное выздоровление, - это значимые нега­тивные стороны нерациональной и/или неэффективной антимикробной терапии.

Помимо объективных причин появления проблем антибиотикотерапии, существуют и субъективные, к кото­рым можно отнести чрезмерное расширение показаний к применению системных антимикробных препаратов, слепое следование за симптомом или диагнозом, мнимая профилактика осложнений и др. [16, 17].

Каким должен быть «идеальный» кишечный анти­биотик?

Он должен иметь:

* Широкий антибактериальный спектр, позволяющий воздействовать на потенциального возбудителя.
* Создавать рабочую концентрацию (>MIC 90) в кишеч­нике.
* Обладать минимальным влиянием на нормальную ми­крофлору кишечника.
* Его действие должно ограничиваться ЖКТ.
* Обладать отсутствием системных побочных эффектов и хорошей переносимостью.
* Оказывать минимальное лекарственное взаимодей­ствие.
* Обладать низкой вероятностью возникновения рези­стентности.

В настоящий момент в клинической практике препа­ратом выбора для устранения избыточного бактериаль­ного роста в тонкой кишке является невсасывающийся кишечный антибиотик Альфа Нормикс® (рифаксимин-а), соответствующий всем требованиям «идеального анти­биотика» [18, 19].

Рифаксимин является полусинтетическим произво­дным рифамицина. Рифаксимин может быть получен несколькими процессами, каждый из которых приводит к образованию вещества с одним и тем же химическим составом, но с различными пространственными конфигу­рациями молекулы, которые в данном случае называются полиморфными формами вещества. Синтезировано пять полиморфных формы рифаксимина, т. е. рифаксимин-а, -Р, -у, - б, - £. Разные полиморфные формы рифаксимина обладают разными фармакокинетическими свойствами.

Рифасимин обладает широким спектром действия на грамположительную и грамотрица- тельную аэробную (Enterococcus spp., Streptococcus faecalis, Staphylococcus aureus, Escherichia coli и др.) и анаэробную (Clostridium perfringens, Clostridium difficile, Peptococcus spp., Bacteroides spp., Bacteroides fragilis и др.) флору (рис. 2).

Рифаксимин-а достигает очень высокой концентра­ции в фекалиях (8 000 мкг/г) и выводится из организма без изменений в течение 5-6 дней после окончания введения. Концентрация рифаксимина-а в фекалиях зна­чительно превышает MIC90 основных кишечных патоген-

**Рисунок 2. Альфа Нормикс® обладает широким спектром антибактериальной активности**

**О 100 200 300 400 500 8000 9000 (Rif. Conc. pg/ml)**

Fecal concentration of.. Peptostreptococcus spp Clostridium difficile Clostridium perfrigens Fusobacterlum spp Bacteroides fragilis Bacteroides spp Helicobacter pylori Campylobacter jejuni Vibrio cholerae Pseudomonas spp Yersinia enterocolitica Enterobacter agglomerans Proteus spp Klebsiella spp Enteroaggregative E. coli Enter otoxigen E. coli Shigella spp Salmonella spp Salmonella enterldltls Bacillus cereus Streptococcus spp jgr...

Enterococcus fecalis Staphylococcus aureus

**25**

0,8

**4**

**—- 50**

**12.5**

**]—• 5<}**

**16**

**32**

**2**

* **50**
1. **8 4**

**—• 50**

**-a 32**

* **32 8**
1. **8**

**0,06**

**0,25**

**8**

**1.5**

Грам + анаэробы

Грам - анаэробы

Концентрация рифаксимина-а в
фекалиях значительно
превышает MIC90 основных
кишечных патогенных бактерий

* ***Gillis and Brogden, Drugs, 1995, 49:467;***
* ***Gomi et al, Antimicrob Agents Chemoter, 2001, 45:212;***
* ***Hoover et al, Diagn Microbiol Infect Dis, 1993,16:111; •Jiang et al, Antimicrob Agents Chemoter, 2000, 44: 2205;***
* ***Ripa et al, Drug Exp Clin Res, 1987,13:483;***
* ***Venturini, Chemioterapia, 1986, 5:257.***

ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

ных бактерий. Рифаксимин-а необратимо связывается с ДНК-зависимой РНК-полимеразой бактериальной клетки с образованием стабильного лекарственно-ферментного комплекса и обладает бактерицидным действием.

Благодаря пиримидиновой группе рифаксимин-а практически не всасывается из ЖКТ путем пассивной диффузии (рис. 3). Профиль безопасности рифаксимсина сопоставим с плацебо благодаря минимальному всасыва­нию (<1%) [20]. Поэтому отсутствует риск почечной ток­сичности, гепатотоксичности, системного накопления; лекарственных взаимодействий (исследования мидазо- лама и оральных контрацептивов), отсутствует гиперчув­ствительность к рифаксимину или другим рифамицинам.

Профиль безопасности рифаксимина-а сопоставим с плацебо в ряде исследований (TARGET 1&2). Серьезные побочные эффекты были зарегистрированы у 10 пациен­тов в группе рифаксимина (1,6%) и 15 пациентов в группе плацебо (2,4%). Не было ни одного случая Clostridium- ассоциированной диареи или ишемического колита, не было зафиксировано ни одного летального исхода [19].

Проведенное исследование изменения кишечной микрофлоры после 5-дневного приема рифаксимина-а (800 мг/сут в течение 5 дней у 10 здоровых доброволь­цев) показало восстановление нормальной микрофлоры, существовавшей до лечения, через неделю после отмены рифаксимина (рис. 4).

Резистентность бактерий (или снижение их чувстви­тельности), являющаяся общей проблемой для всех анти­биотиков, не является клинически значимой для рифаксимина-а, поскольку:

* Рифаксимин-а, вследствие своего минимального вса­сывания, не достигает системной концентрации, способ­ной к селекции резистентных штаммов вне желудочно­кишечного тракта.
* В желудочно-кишечном тракте возможна селекция ря­да штаммов, резистентных к рифаксимину, но такие штам­мы нестабильны при отсутствии рифаксимина и неспо­собны колонизировать желудочно-кишечный тракт.

Резистентность к рифаксимину-а зависит от односту­пенчатой хромосомной мутации целевого фермента

**Рисунок 3. Рифаксимин-а практиче­ски не всасывается в кровь (<1%) в отличие от аморфного рифаксимина**

Максимальная концентрация рифаксимина в плазме после перорального приема а- или аморфного рифаксимина

рифаксимин

Marzo et al, Dig. Liv. Dis, 2010, 42S: S61-s192.

**Рисунок 4. Через неделю после отмены рифаксимина –А восстанавливается нормальная микрофлора, существо­вавшая до лечения**

ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

100 000 10 000 1000 100 10 1

**Лечение рифаксимином**

2 4 8

Недели

\ Other enterobacteriacee A Enterococci

► Clostridium spp. -• Anaerobic cocci

Е. Coli

I Bacteroides spp.

(ДНК-зависимой РНК-полимеразы) и не передается дру­гим бактериальным клеткам. Резистентность ассоцииро­вана с мутацией в пределах 81bp области в субъединицы гена (ген гроВ) у Mycobacterium spp., H. pylori и E. coli. Ген резистентности к рифаксимину-а не передается другим бактериальным клеткам.

Рифаксимин-а используется в Италии с 1987 г. не вызывает перекрестной бактериальной резистентности. По имеющимся данным, отсутствует рост числа резистентных к рифампицину штаммов микобакте­рий туберкулеза.

Рифаксимин-а эффективен и безопасен при еже­месячном курсовом и длительном (до 4 лет) применении [21, 22].

Эффективность рифаксимина при СИБР зависит от дозы. Наиболее эффективной дозой является 1 200 мг/сут (по сравнению с 600 и 800 мг/сут) [23]. Надо отметить без­опасность высоких доз применения рифаксимина. Исследования хронической токсичности у крыс (6 меся­цев) и собак (9 месяцев) показали,что прием рифаксимина-а в максимально высоких дозах для перорального приема (крысы 300 мг/кг; собаки 1 000 мг/кг) не приводил к изме­нению важнейших функциональных показателей.

Альфа Нормикс® при СИБР необходимо назначать в дозе 800-1 200 мг/сут в течение 7 суток, возможны повторные и длительные курсы.

В качестве дополнительных мероприятий по профи­лактике развития избыточного роста условно-патогенной микрофлоры можно использовать пробиотики, содержа­щие культуру бактерий (средства из апатогенных пред­ставителей рода Bacillus), лиофилизированных дрожжей Saccharomyces boulardii, или препараты, содержащие куль­туральную жидкость (активные метаболиты B. cubtilis), обладающие антагонистической активностью и др., либо применять энтеросорбенты.

В ряде случаев используют комплексные иммунные препараты (КИП), рекомбинантные пробиотики в случаях ослабления местного и системного иммунитета.

Одновременно целесообразно проводить восстанов­ление аутохтонной микрофлоры с использованием про- и пребиотических средств [24].

*Их включение в программы терапии различных заболе­ваний преследует следующие основные цели:*

1. Улучшение клинического течения основного заболе­вания - снижение выраженности и длительности существования клинических симптомов, улучшение ближайших и отдаленных результатов лечения, про­филактика осложнений, снижение частоты рецидиви- рования 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.

Средств коррекции нарушений микрофлоры кишеч­ника достаточно много, постоянно появляются их новые разновидности и подвиды.

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

В коррекции микроэкологических нарушений при синдроме избыточного бактериального роста предпочте­ние следует отдавать пробиотикам, содержащим актив­ные, живые микроорганизмы в оптимальных концентра­циях. К таким биологическим препаратам относятся средства, содержащие бифидо- и лактобактерии, т. е. те микроорганизмы, которые составляют основу колониза­ционной резистентности кишечного барьера. Бифидо­бактерии являются сахаролитическими микроорганизма­ми, продуцирующими большое количество продуктов, снижающих рН кишечного содержимого (уксусную, молочную, муравьиную и янтарную кислоты). К положи­тельным свойствам бифидобактерий также следует отне­сти обеспечение оптимальных условий для метаболиче­ской деятельности лактобактерий, что в сумме создает благоприятную среду для полноценного функционирова­ния кишечной палочки и самих бифидобактерий.

Лактобактерии обладают особенностью эффективно подавлять гнилостную и гноеродную условно-патогенную микрофлору (протей, клостридии) и др., что обеспечива­ется продукцией органических кислот (в основном молоч­ной), перекисей, антибиотиков и бактерицидных субстан­ций (лизоцим и спирт). Кроме того, лактобактерии инду­цируют синтез интерферона, провоспалительных цитоки­нов, иммуноглобулина А.

Данные межмикробные взаимодействия лежат в основе восстановительного влияния нормальной микро­флоры на состояние слизистой оболочки кишечника.

С этой же целью используются и пребиотики (т. е. 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).

Основная цель включения в терапию этого класса препаратов заключается в создании оптимальной средыобитания микроорганизмов и стимуляции роста индиген- ной флоры, выполняющей для организма хозяина много­численные функции, в т. ч. и обеспечение колонизацион­ной резистентности, что крайне важно в данном случае.

Типичными представителями пребиотиков являются пищевые волокна (псиллиум) и соединения, относящиеся к классу низкомолекулярных углеводов - дисахариды (лактулоза), фруктоолиго- и полисахариды (инулин), кото­рые широко распространены в природе или легко синте­зируются химическим путем.

В последние годы все большее внимание уделяется пищевым волокнам, с одной стороны, с позиции диетиче­ской коррекции и функционального питания, которое является основной частью профилактических мероприя­тий для предупреждения развития контаминации микро­организмами тонкой кишки, с другой стороны - в каче­стве медикаментозного лечения.

Следует помнить, что необходимо проводить поддер­живающую терапию основного заболевания, т. к. удлине­ние ремиссии приводит к более благоприятному прогнозу.

Таким образом, в данной статье представлено совре­менное представление о «синдроме избыточного бакте­риального роста» в тонкой кишке и механизмы его фор­мирования при различных патологических состояниях. Существующие на настоящий момент методы диагности­ки этого синдрома способны объективно оценить харак­тер микроэкологических изменений в тонкой кишке, что, в свою очередь, позволяет врачам правильно проводить лечение.

Имеющийся арсенал лекарственных средств и пра­вильность их использования дают возможность с высокой эффективностью и безопасностью проводить коррекцию и профилактику нарушений микробиоценоза тонкой кишки в каждом конкретном случае.

ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.М., Захаренко С.М. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2015, 5: 13-50./Ardatskaya M.D., Belmer S.V., Dobritsa V.M., Zakharenko S.M. et al. Intestinal dysbiosis (dysbacteriosis): up-to- date state of the issue, complex diagnostics and therapeutic correction. Experimentalnaya I Klinicheskaya Gastroenterologia, 2015, 5: 13-50.
2. Шендеров БА. Мишени и эффекты коротко­цепочечных жирных кислот. Современная медицинская наука, 2013, 1-2: 21-50/Shenderov BA. Targets and effects of short-chain fatty acids. Sovremennaya Meditsinskaya Nauka, 2013, 1-2: 21-50.
3. Шендеров Б.А. Медицинская микробная эколо­гия и функциональное питание. В 3 т М.: Грантъ, 1998./Shenderov B.A. Medical microbe ecology and functional diet. In 3 volumes. M: Grant, 1998.
4. Григорьев П.Я., Коровина В.И., Жуховицкий В.Г, Яковенко Э.П. и соавт. Изменения родового состава кишечной микрофлоры и степени обсемененности кишечника: бактериологичес­кая характеристика, клиническое значение, вопросы терапии. Практикующий врач, 1999, 16(3): 14-19./Grigoriev P.Y., Korovina V.I., Zhukho- vitsky VG., Yakovenko E.P et aL Change of the generic composition of the intestinal microflora and the degree of intestinal dissemination: bacte- riologic characteristics, clinical value, therapeutic issues. Praktikuyuschiy Vrach, 1999, 16 (3): 14-19.
5. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный син­дром: современное состояние проблемы. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007/Bondarenko V.M., Matsulevich T.V.

Intestinal dysbatceriosis as a clinical and labo­ratory syndrome: modern state of the problem. Guidance for doctors. M: GEOTAR-Media, 2007.

1. Gut microflora. Digestive physiology and patholo­gy. Edited by J.-C. Rambaud, J.-P Buts, G. Corthier, B. Flourie. London. John Libbey. Evrotext 2006. 247 p.
2. Маев И.В., Самсонов А.А. Терапевтическая тактика при синдроме избыточного бактери­ального роста в тонкой кишке. Consilium medi-cum, 2008, 7(9): 44-50./Maev I.V., Samsonov A.A. Therapeutic tactics at the excessive bacterial growth syndrome in the small intestine. Consilium medicum, 2008, 7 (9): 44-50.
3. Oren ZaideL и Henry C. Lin. Practical Gastro­enterology July 2003 27 http//[www.gastroportal](http://www.gastroportal). ru/php/content.php?id=270&pr=print (Непро­шеные гости: влияние усиленного бактериаль­ного роста в тонком кишечнике на состояние питания/Uninvited guests: effect of increased bacterial growth in the small intestine on the nutritional status)
4. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А., Калоев Ю.К. Дисбактериоз кишечника: вопросы биологической терапии. Трудный пациент, 2007, 5: 44-49./Parfenov A.I.,

Ruchkina I.N., Osipov G.A., Kaloyev Y.K.

Intestinal dysbacteriosis: issues of biological therapy. Trudny Patient, 2007, 5: 44-49.

1. Нутрициология в гастроэнтерологии. Под ред. Костюченко Л.Н. (коллектив авторов) С. 440. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактери­ального роста и нарушение процессов пище­варения и всасывания как лимитирующий фактор энтеральной алиментации. Глава 9. М.: ИМК, 2013. С. 141-169/Nutritiology in gastroen­terology. Ed. by Kostyuchenko L.N. (a team of authors). P.440, Ardatskaya M.D. Excessive bacteri­al growth syndrome and disturbance of digestion and absorption as a limiting factor of enteral ali­mentation. Chapter 9. M: IMK, 2013. P 141-169.
2. Ардатская М.Д., Иконников Н.С., Минушкин О.Н. Патент РФ на изобретение «Способ разделения смеси жирных кислот фракции С2-С6 методом газожидкостной хромато­графии» №2220755 «Способ разделения смеси жирных кислот фракции С2-С6 методом газожидкостной хроматографии», 2002./ Ardatskaya M.D., Ikonnikov N.S., Minushkin O.N. RF Patent for invention “Method to unmix a mixture of fatty acids of C2-C6 fraction by gas- liquid chromatography method”, 2002.
3. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста. Учебное пособие для врачей. М.: Форте принт, 2011, 56 с/Ardatskaya M.D. Excessive bacterial growth syndrome. Textbook for doctors. M: Forte Print, 2011, 56 p.
4. Ардатская МД., Логинов ВА., Минушкин О.Н. Синдром избыточного бактериального роста убольных со сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка: некоторые аспекты диагностики. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2014, 12: 30-36./Ardatskaya M.D., Loginov V.A., Minushkin O.N. Syndrome of excessive bacterial growth in patients with reduced acid-producing gastric function: some diagnostics aspects. Experimentalnaya I Klinicheskaya Gastroenterologiya, 2014, 12: 30-36.
5. Готтшалк Г. Метаболизм бактерий. Пер. с англ.

М.: Мир, 1982., 230 с./Gottshalk G. Bacterial meta­bolism. Transl. from English. M: Mir, 1982, 230 p.

1. Rossolini GM, Mantengoli E. Antimicrobial resistance in Europe and its potential impact on empirical therapy. Clin Microbiol Infect, 2008 Dec, 14(Suppl 6): 2-8.
2. Захаренко С.М. Антибиотики и пробиотики: конкуренты или синергисты. РМЖ, 2013, 13: 705-708./Zakharenko S.M. Antibiotics and probi­otics: rivals or synergists. RMZ, 2013, 13: 705-708.
3. Захаренко С.М., Суворов А.Н. Антибиотики, пробиотики, пребиотики: друзья или враги? Consilium medicum, 2009, 8(11): 47-51./Zakha- renko S.M., Suvorov A.N. Antibiotics, probiotics, prebiotics: friends or foes? Consilium medicum, 2009, 8 (11): 47-51.
4. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/>