

СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА В ТОНКОЙ КИШКЕ

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-α (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-α (Альфа Нормикс®).

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

EXCESSIVE BACTERIAL GROWTH SYNDROME IN SMALL 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 microbiocenosis 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-α (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-α (Alfa Normix®).

Общая численность микроорганизмов, обитающих в различных биотопах человеческого организма, достигает величины порядка 10^{15} , 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*, *Bacteroides* и др. В желудке обнаруживают в основном представителей родов *Lactobacillus*, *Stomatococcus* и *Sarcina* (не более 10^3 КОЕ/мл).

У здоровых людей в 12-перстной кишке микроорганизмы определяются в небольшом количестве – не более 10^4 микробных клеток в 1 мл содержимого, а видовой состав представлен лактобактериями, бифидобактериями.

ми, бактероидами, энтерококками и дрожжеподобными грибами (в ряде случаев).

В физиологических условиях содержание бактерий в тонкой кишке колеблется от 10^{3-4} /мл содержимого в тощей кишке до 10^7 /мл – в подвздошной.

В проксимальных отделах тонкой кишки обнаруживаются преимущественно грамположительные аэробные бактерии и факультативные анаэробы, сопоставимые с бактериальной флорой ротоглотки, а в дистальных – грамотрицательные 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 10^5 до 10^9 микроорганизмов в 1 мл кишечного содержимого, содержащегося в терминальных отделах подвздошной кишки проксимально от илеоцекального клапана, и включает *Enterobacteriaceae* 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 10^{12-14} 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 10^5 колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл аспирата из тощей кишки (до 10^9 – 10^{12} 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; тонко-толстокишечный 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 (оперированный

желудок, хронический атрофический гастрит, длительный прием ингибиторов протонной помпы); с внешне-секреторной 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 грамотрицательной 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].

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

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 10^5 /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 ($>10^5$ – 10^6 КОЕ/г); *II* – при увеличении аэробной нормальной кишечной микрофлоры и появлении анаэробных бактерий ($>10^6$ – 10^7 КОЕ/г); *III* – преобладание анаэробной флоры (обсемененность на уровне 10^9 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 тонкого

кишечника. 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:

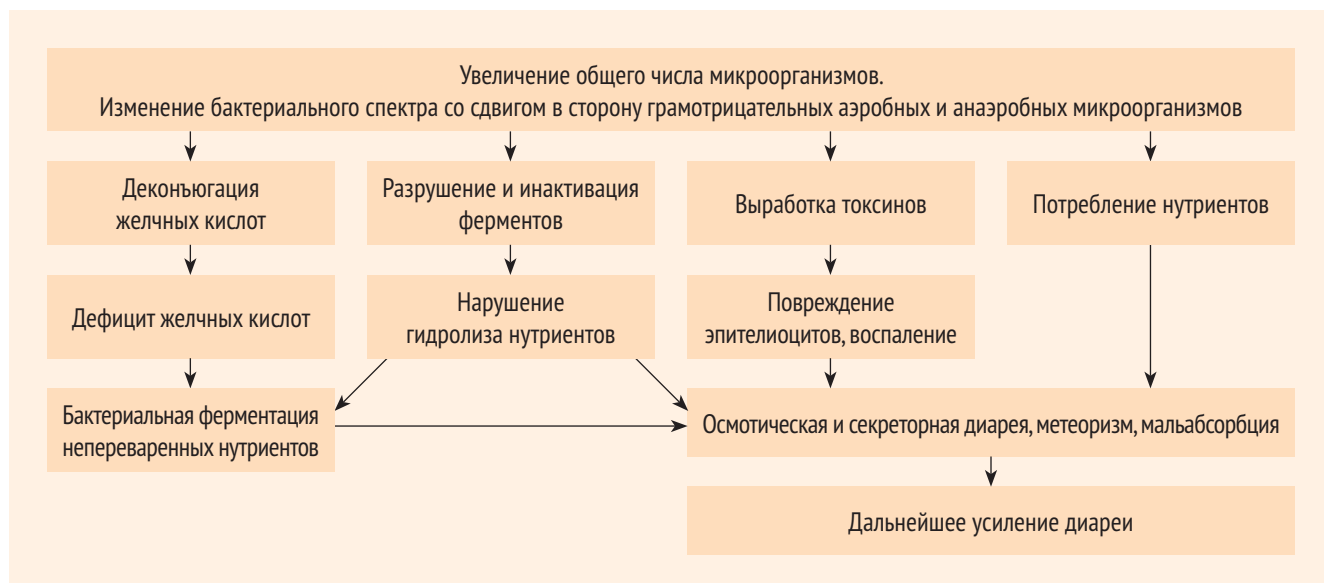
- водородный дыхательный тест с глюкозой,
- водородный дыхательный тест с лактулозой.

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 натошак. 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 метаболизируется микробной флорой толстой кишки. При бактериальном обсеменении тонкой кишки «пик» нарастания концентрации водорода в выдыхаемом воздухе определяет 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.

Рисунок 1. Патогенез диареи, развивающейся при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке



Существуют и другие методы, основанные на изучении концентрации индикана, продуцируемого индолположительными 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 $73,9 \pm 0,6\%$, пропионовой – $14,9 \pm 0,3\%$, масляной – $11,2 \pm 0,2\%$), 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-D-килозного 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 зубиоза; 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 миотропных спазмолитиков, блокаторов Na/Ca-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 ферментозаместительной 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).

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 (псиллиум), 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, цiproфлоксацин, неомицин, доксициклин, амоксициллина клавулат (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 β-лактамам препаратов за счет β-лактамаз расширенного спектра у *Enterobacteriaceae*; 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 состоя-

ния, в частности диарея (ААД), аллергические реакции, гепато- (например, амоксициллин/клавулат – холестатический 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.

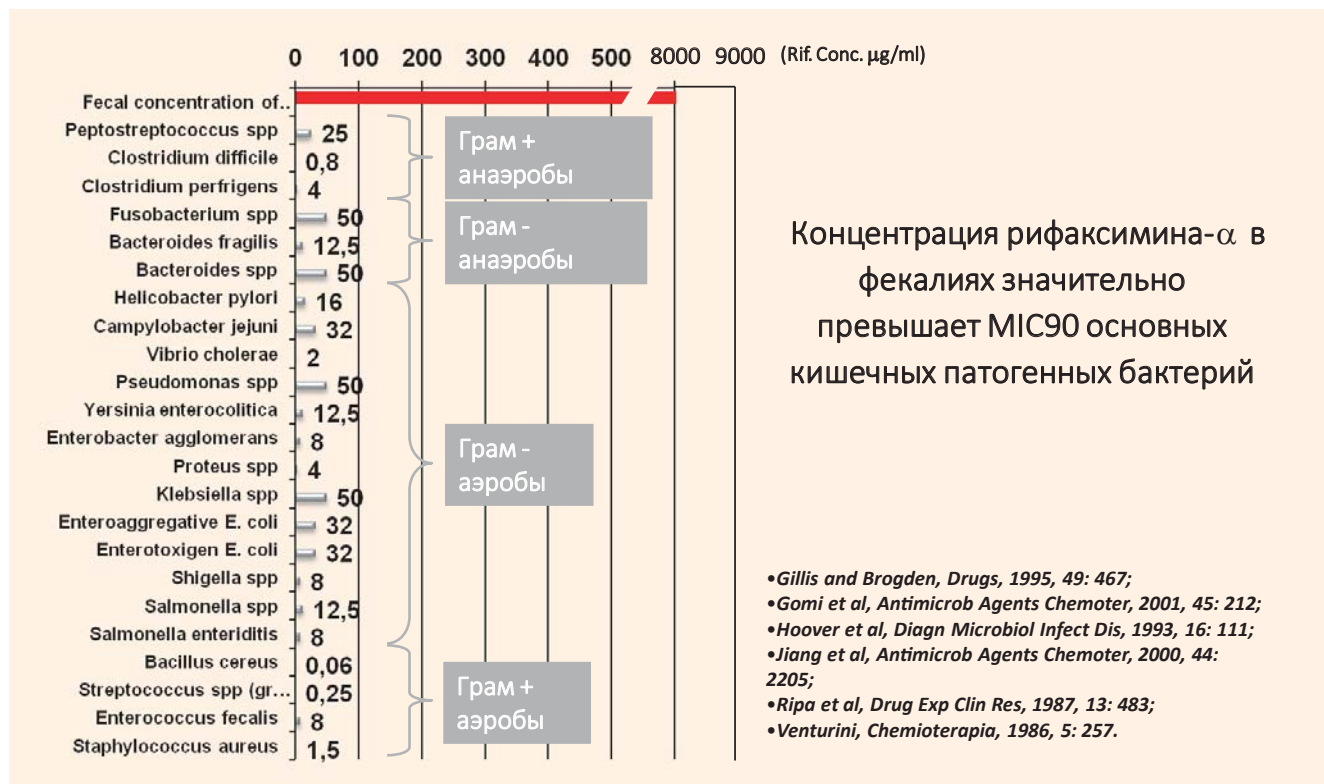
В настоящий момент в клинической практике препаратом выбора для устранения избыточного бактериального роста в тонкой кишке является невсасывающийся кишечный антибиотик Альфа Нормикс® (рифаксимин-α), соответствующий всем требованиям «идеального антибиотика» [18, 19].

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 форм рифаксимицина, т. е. рифаксимин-α, -β, -γ, -δ, -ε. Разные полиморфные формы рифаксимицина обладают разными фармакокинетическими свойствами. Препарат Альфа Нормикс® – это рифаксимин-α.

Альфа Нормикс® (рифаксимин-α) обладает широким спектром действия на грамположительную и грамотрицательную 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-α 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 рифаксимицина-α в фекалиях значительно превышает MIC90 основных кишечных патоген-

Рисунок 2. Альфа Нормикс® обладает широким спектром антибактериальной активности



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

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

Профиль безопасности рифаксими́на-α сопоставим с плацебо в ряде исследований (TARGET 1&2). Серьезные побочные эффекты были зарегистрированы у 10 пациентов в группе рифаксими́на (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 рифаксими́на-α (800 мг/сут в течение 5 дней у 10 здоровых добровольцев) показало восстановление нормальной микрофлоры, существовавшей до лечения, через неделю после отмены Альфа Нормикса (рис. 4).

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

■ Рифаксимин-α, вследствие своего минимального всасывания, не достигает системной концентрации, способной к селекции резистентных штаммов вне желудочно-кишечного тракта.

■ В желудочно-кишечном тракте возможна селекция ряда штаммов, резистентных к рифаксими́ну, но такие штаммы нестабильны при отсутствии рифаксими́на и неспособны колонизировать желудочно-кишечный тракт.

Резистентность к рифаксими́ну-α зависит от одноступенчатой хромосомной мутации целевого фермента

Рисунок 3. Рифаксимин-α (Альфа Нормикс®) практически не всасывается в кровь (<1%) в отличие от аморфного рифаксими́на

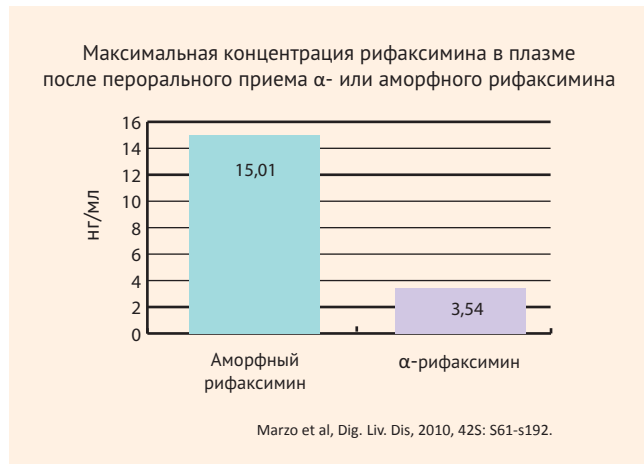
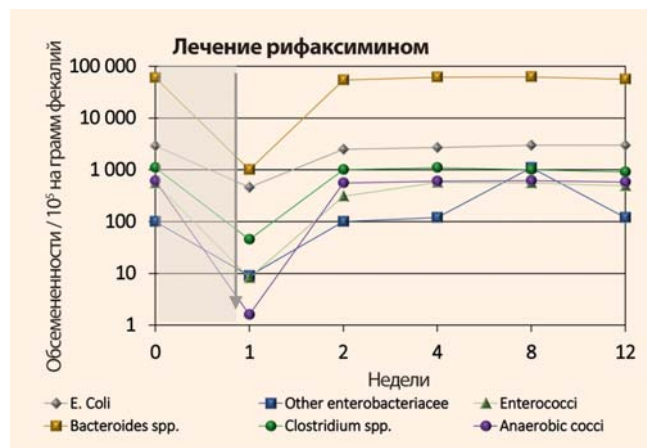


Рисунок 4. Через неделю после отмены Альфа Нормикса восстанавливается нормальная микрофлора, существовавшая до лечения



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

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

Альфа Нормикс® эффективен и безопасен при ежемесячном курсовом и длительном (до 4 лет) применении [21, 22].

Эффективность Альфа Нормикса 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 рифаксимино- α 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. subtilis*), 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 рецидивирования хронических заболеваний.
2. Повышение эффективности других методов лечения (за счет восстановления чувствительности рецепторного аппарата кишечника).
3. Профилактика побочных эффектов фармакотерапии.
4. Повышение качества жизни пациентов.

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 микробиологических 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 pH 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 среды

обитания микроорганизмов и стимуляции роста индигенной 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 (лактоза), 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 микробиологических 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.



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 Gastroenterologiya*, 2015, 5: 13-50.
2. Шендеров Б.А. Мишени и эффекты короткоцепочечных жирных кислот. *Современная медицинская наука*, 2013, 1-2: 21-50./Shenderov B.A. 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., Журовицкий В.Г., Яковенко Э.П. и соавт. Изменения родовой 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., Zhukhovitsky V.G., Yakovenko E.P. et al. Change of the generic composition of the intestinal microflora and the degree of intestinal dissemination: bacteriologic characteristics, clinical value, therapeutic issues. *Praktikuyushiy 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 dysbacteriosis as a clinical and laboratory syndrome: modern state of the problem. Guidance for doctors. M: GEOTAR-Media, 2007.
6. 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.
7. Маев И.В., Самсонов А.А. Терапевтическая тактика при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке. *Consilium medicum*, 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.
8. Oren Zaidel and Henry C. Lin. Practical Gastroenterology July 2003 27 <http://www.gastroportal.ru/php/content.php?id=270&pr=print> (Непостоянные 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)
9. 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. *Tрудnyy Patient*, 2007, 5: 44-49.
10. 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.
11. Ардатская М.Д., Иконников Н.С., Минущкин О.Н. Патент РФ на изобретение «Способ разделения смеси жирных кислот фракции C2-C6 методом газожидкостной хроматографии» №2220755 «Способ разделения смеси жирных кислот фракции C₂-C₆ 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.
12. 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.
13. Ардатская М.Д., Логинов В.А., Минущкин О.Н. Синдром избыточного бактериального роста у больных 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.
14. Готтшалк Г. Метаболизм бактерий. Пер. с англ. М.: Мир, 1982., 230 с./Gottshalk G. Bacterial metabolism. Transl. from English. M: Mir, 1982, 230 p.
15. 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.
16. Захаренко С.М. Антибиотики и пробиотики: конкуренты или синергисты. *PMЖ*, 2013, 13: 705-708./Zakharenko S.M. Antibiotics and probiotics: rivals or synergists. *RMZ*, 2013, 13: 705-708.
17. Захаренко С.М., Суворов А.Н. Антибиотики, пробиотики, пребиотики: друзья или враги? *Consilium medicum*, 2009, 8(11): 47-51./Zakharenko S.M., Suvorov A.N. Antibiotics, probiotics, prebiotics: friends or foes? *Consilium medicum*, 2009, 8 (11): 47-51.
18. Normix (Rifaximin) approved Summary of Product Characteristics, Italy.
19. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm448328>.
20. Marzo et al. *Dig. Liv. Dis*, 2010, 42S: S61-s192.
21. Mullen KD et al. Rifaximin is Safe and Well Tolerated for Long-term Maintenance of Remission From Overt hepatic Encephalopathy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2014, 12.
22. Antonio Colecchia et al. Efficacy of long term cyclic administration of the poorly absorbed antibiotic Rifaximin in symptomatic, uncomplicated colonic diverticular disease. *World J Gastroenterology*, 2007 January 14, 13(2): 264-269.
23. Laurantiano EC. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2005 July, 22(Issue 1): 31-35.
24. Ардатская М.Д. Пробиотики, пребиотики и метабиотики в коррекции микробиологических нарушений кишечника. *Медицинский совет*, 2015, 13: 94-99./Ardatskaya M.D. Probiotics, prebiotics and metabiotics in correction of microecological intestinal disturbances. *Meditsinsky Sovet*, 2015, 13: 94-99.