

Эффективность противомикробных средств растительного происхождения в коррекции микробиоценоза кишечника у больных функциональными заболеваниями кишечника и при антибиотикоассоциированной диарее

О.Н. Минушкин, М.Д. Ардатская

ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Цель исследования: оценить клиническую эффективность препарата Сангвиритрин в терапии функциональных заболеваний кишечника с синдромом дисбактериоза и при антибиотикоассоциированных диареях.

Исследуемые группы: 1-я группа – 15 пациентов с функциональными заболеваниями кишечника (синдром раздраженного кишечника с преобладанием запора – у 12, функциональный запор – у 3) с синдромом дисбактериоза, подтвержденным лабораторно-инструментальными методами исследования; 2-я группа – 15 пациентов с функциональными заболеваниями кишечника (синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи – у 10, функциональная диарея – у 5) с синдромом дисбактериоза, также подтвержденным лабораторно-инструментальными методами исследования; 3-я группа – 15 пациентов с бронхолегочной патологией с развившимися антибиотикоассоциированными диареями.

Проведенное исследование установило, что Сангвиритрин представляет собой эффективный препарат для лечения пациентов, страдающих функциональными заболеваниями кишечника, сопровождающимися дисбактериозом, и при антибиотикоассоциированных диареях. Введение его в комплексную терапию функциональных заболеваний кишечника позволяет достигнуть высокой эффективности (в среднем 84%), в ряде случаев можно использовать препарат в виде монотерапии. Эффективность монотерапии Сангвиритрином составила 78,8%. Сангвиритрин характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью.

Ключевые слова: Сангвиритрин, функциональные заболевания кишечника, антибиотикоассоциированная диарея, микробиоценоз, короткоцепочечные жирные кислоты.

Purpose : To evaluate clinical effectiveness of preparation Sangviritrin for treating functional pathologies of intestines with a disbacteriosis syndrome and for treating antibiotic-associated diarrhea.

Materials and methods:

Group 1 - 15 patients with functional disorders of intestines (irritated bowel syndrome with prevailing constipation - 12 patients; functional constipation with a disbacteriosis syndrome confirmed by laboratory-instrumental examinations - 3 patients). Group 2 - 15 patients with functional disorders of intestines (irritated bowel syndrome with prevailing diarrhea- 10 patients; functional diarrhea with a disbacteriosis syndrome confirmed by laboratory-instrumental examinations - 5 patients). Group 3 - 15 patients with pulmonary pathology having antibiotic-associated diarrhea.

The studies performed have found out that preparation Sangviritrin is an effective agent for treating patients suffering of functional intestinal disorders which are accompanied by disbacteriosis as well as it is effective for treating antibiotic-associated diarrhea. If to include this preparation into a complex therapy for treating functional intestinal disorders, the therapeutic effectiveness may be as high as 84% (in average). Sometimes this preparation may be used as monotherapy. Sangviritrin as monotherapy was effective in 78.8%. The preparation is safe and well-tolerated by patients.

Key words: Sangviritrin, functional intestinal disorders, antibiotic-associated diarrhea, microbiocenosis, short-chain fatty acids.

Коррекция микробиоценоза тонкой и толстой кишки входит в обязательную программу лечения больных функциональными заболеваниями кишечника, так как они всегда сопровождаются нарушением качественного и количественного состава микрофлоры [1, 4, 6, 7–9, 12].

Цель, которая преследуется введением препаратов, воздействующих на микрофлору кишечника, – это повышение эффективности основных патогенетических средств, направленных на устранение моторно-эвакуаторных расстройств кишечника и купирование симптомов кишечной диспепсии, а также предотвращение феномена «уклонения» действия основного лечения за счет восстановления чувствительности рецепторного аппарата кишечника.

Особое место занимают нарушения микробиоценоза вследствие приема антибактериальных препаратов [5, 10].

По данным разных авторов, антибиотикоассоциированная диарея (ААД) развивается у 5–30% больных в

зависимости от используемой группы антибактериальных средств и подразделяется на диарею, обусловленную микроорганизмами *Clostridium difficile* (10–20% от числа всех случаев диареи), и идиопатическую диарею.

В развитии ААД участвуют многие факторы:

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

– повреждение (нарушение целостности) покровного эпителия слизистой оболочки кишечника, тем самым создаются условия для суперинфекций и активизации индигенных факультативных и условно-патогенных микроорганизмов;

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

Таким образом, коррекция нарушений микробиоценоза при ААД, так же как и при функциональных заболеваниях кишечника, является необходимым компонентом лечения.

Спектр средств, используемых для восстановления численности и качественного состава микрофлоры кишечника, включает в себя две большие группы препаратов – пребиотики и пробиотики (эубиотики).

Особое место занимают препараты, используемые для селективной или неселективной деконтаминации условно-патогенных микроорганизмов. К ним относятся фаги, препараты на основе культур бактерий, обладающих антагонистической активностью в отношении условно-патогенной флоры, энтеросорбенты, синтезированные кишечные антисептики и антибиотики.

Привлекают к себе внимание противомикробные средства на основе лекарственных растений.

К таким средствам относится препарат «Сангвиритрин» (ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», Россия), который получают из растений рода *Macleaya* семейства *Ranunculaceae* – маклей сердцевидная (*Macleaya cordata*) и маклей мелкоплодная (*M. Microcarpa*).

«Сангвиритрин» представляет собой смесь биосульфатов двух близких по структуре и свойствам четвертичных бензо(с)фенантридиновых алкалоидов сангвинарина и хелеритрина. Препарат действует бактериостатически и обладает широким спектром антимикробной активности, ингибируя развитие грамположительных и грамотрицательных бактерий, дрожжеподобных и мицелиальных грибов, патогенных простейших. «Сангвиритрин» также активен в отношении антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

Цель нашего исследования – оценка клинической эффективности препарата «Сангвиритрин» в терапии функциональных заболеваний кишечника с синдромом дисбактериоза и при антибиотикоассоциированных диареях.

Материал и методы

В исследование включали:

- пациентов в возрасте старше 18 лет;
- мужчин и женщин, согласных выполнять процедуры исследования;
- страдающих функциональными заболеваниями кишечника (синдром раздраженного кишечника – СРК, функциональный запор – ФЗ, функциональная диарея – ФД) (Римские критерии III, 2006 г.);
- пациентов с острыми (и обострением хронических) заболеваниями легких с развившейся антибиотикоассоциированной диареей.

Критериями исключения являлись:

- тяжелая органическая патология кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и др.);
- тяжелая соматическая патология (сердечно-сосудистая патология, дыхательная недостаточность и др.);
- онкологическая патология любых органов и систем.

Исследуемые группы:

1-я группа – 15 пациентов с функциональными заболеваниями кишечника (синдром раздраженного кишечника с преобладанием запора – у 12, функциональный за-

пор – у 3) с синдромом дисбактериоза, подтвержденным лабораторно-инструментальными методами исследования.

2-я группа – 15 пациентов с функциональными заболеваниями кишечника (синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи – у 10, функциональная диарея – у 5) с синдромом дисбактериоза, также подтвержденным лабораторно-инструментальными методами исследования.

3-я группа – 15 пациентов ОЗЛ и ХНЗЛ с развившимися антибиотикоассоциированными диареями.

Средний возраст пациентов 1-й и 2-й групп составил $38,6 \pm 7,1$ и $41,4 \pm 6,9$ года соответственно.

Возраст пациентов 3-й группы составил $51,8 \pm 8,4$ года (от 19 лет до 71 года).

Соотношение мужчин и женщин в 1, 2, 3-й группах – 1:6, 1:5, 1:2 соответственно.

Продолжительность заболевания в 1-й и 2-й группах составила $7,6 \pm 4,7$ и $8,1 \pm 5,2$ года соответственно.

Критериями оценки эффективности препарата «Сангвиритрин» служили:

- динамика клинических симптомов;
- время транзита по кишечнику активированного угля – «карболеновая» проба до и после лечения (в норме время транзита составляет 24–48 ч);
- определение короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в кале до и после лечения.

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

„Сангвиритрин” назначали по 2 (0,01 г) таблетки 3 раза в день во время еды в течение 14–20 дней.

Результаты и обсуждение

Больные с функциональными заболеваниями кишечника (ФЗК-З и ФЗК-Д) исходно (табл. 1, 2) предъявляли жалобы на боли в животе различной интенсивности и локализации (в 80 и 66,7% случаев в 1-й и 2-й группах соответственно), изменение частоты дефекаций в 100% случаев (менее 3 раз в неделю – при запоре или более 3 раз в сутки – при диарее), изменения формы и консистенции стула (в 100% случаев в 1-й и 2-й группах), урчание (33,3 и 80% соответственно) и метеоризм (73,3 и 53,3% соответственно).

На фоне 14–20-дневного курса лечения препаратом «Сангвиритрин» (см. табл. 1) пациенты с СРК-З и ФЗ отмечали положительные сдвиги в клинической симптоматике: боли купированы у 6 человек (40%), значительно уменьшились у 4 человек (26,7%), не изменилась интенсивность боли только у 2 пациентов (13,3%). Частота дефекаций нормализовалась у 10 (66,7%) человек, стала чаще у 3 пациентов (20%), не изменилась у 2 (13,3%).

Стул стал оформленным (мягким, крутым) у 7 больных (46,6%), у 3 (20%) пациентов сохранился твердый кал. Полуоформленный и кашицеобразный стул отметили 4 (26,7%) и 1 (6,7%) пациент.

Метеоризм уменьшился или исчез у 9 пациентов (60%), урчание в животе уменьшилось или исчезло у 4 (26,6%).

Ускорился транзит карболена по пищеварительному тракту («карболеновая» проба) с $61,2 \pm 5,7$ ч до $37,4 \pm 3,8$ ч.

Таблица 1

Динамика клинических симптомов у больных СРК-3 и ФЗ до и после лечения препаратом «Сангвиритрин»

Параметры	До лечения (n=15)	После лечения (n=15)		
		не изменились	уменьшились	исчезли
Частота стула менее 3 раз в неделю	15 (100%)	2 (13,3%)	3 (20%)	10 (66,7%)
Боли в животе	12 (80%)	2 (13,3%)	4 (26,7%)	6 (40%)
Метеоризм	11 (73,3%)	2 (13,3%)	4 (26,7%)	5 (33,3%)
Урчание	5 (33,3%)	1 (6,7%)	2 (13,3%)	2 (13,3%)
Консистенция кала:				
жидкий	—	—	—	—
кашицеобразный	—	—	1 (6,7%)	—
полуоформленный	—	—	4 (26,7%)	—
оформленный, мягкий	—	—	5 (33,3%)	—
крутой, твердый	2 (13,3%)	—	2 (13,3%)	—
	13 (86,7%)	—	3 (20%)	—
«Карболоновая» проба	61,2 ± 5,7 ч	37,4 ± 3,8 ч*		

* достоверное изменение времени транзита по "карболоновой" пробе.

Таблица 2

Динамика клинических симптомов у больных СРК-Д и ФД до и после лечения препаратом «Сангвиритрин»

Параметры	До лечения (n=15)	После лечения (n=15)		
		не изменились	уменьшились	исчезли
Частота стула более 3 раз в сутки	15 (100%)	2 (13,3%)	6 (40%)	7 (46,7%)
Боли в животе	10 (66,7%)	2 (13,3%)	4 (26,7%)	4 (26,7%)
Метеоризм	8 (53,3%)	1 (6,7%)	2 (13,3%)	5 (33,3%)
Урчание	12 (80%)	3 (20%)	3 (20%)	6 (40%)
Консистенция кала:				
жидкий	3 (20%)	—	0	—
кашицеобразный	5 (33,3%)	—	3 (20%)	—
полуоформленный	7 (46,7%)	—	5 (33,3%)	—
оформленный, мягкий	0	—	6 (40%)	—
крутой	0	—	1 (6,7%)	—
«Карболоновая» проба	12,5 ± 1,4 ч	19,9 ± 2,1 ч		

Необходимо отметить, что при лечении препаратом «Сангвиритрин» у 5 (33,3%) пациентов (из 6, или 40%), постоянно принимающих слабительные средства, дозу слабительных препаратов удалось уменьшить.

Клинический эффект проявился уже на 5–6-й день лечения.

Пациенты группы СРК-Д и ФД также отмечали положительные сдвиги в клинической симптоматике (см. табл. 2): боли были купированы у 4 человек (26,7%), уменьшились у 4 человек (26,7%), не изменилась интенсивность болей у 2 пациентов (13,3%). Частота стула нормализовалась у 7 пациентов (46,7%), урежение дефекаций достигнуто у 6 пациентов (40%). Частота стула не изменилась у 2 (13,3%).

Значительно улучшилась консистенция кала. Стул оформился у 7 больных (46,7%), у 5 человек (33,3%) и 3 (20%) стал полуоформленным или кашицеобразным. Жидкого стула после лечения не фиксировалось.

Метеоризм уменьшился или исчез у 7 человек (46,6%), урчание в животе уменьшилось или исчезло у 9 пациентов (60%).

Увеличилось время транзита карболона по пищеварительному тракту («карболоновая» проба) с 12,5 ± 1,4 до 19,9 ± 2,1 ч.

Необходимо отметить, что монотерапия препаратом «Сангвиритрин» была эффективна у 5 (33,3%) пациентов.

Клинический эффект проявился на 4–5-й день лечения.

Таким образом, анализ клинической картины свидетельствует о высокой эффективности комплексного лечения (81,3% при ФЗК-3 и 86,7% при ФЗК-Д) и быстром (в среднем на 5-й день) ответе на него при включении в терапию препарата «Сангвиритрин».

Методом ГЖХ-анализа [11] определяли количественное и качественное содержание короткоцепочечных жирных кислот (КЖК¹) в кале.

Результаты определения абсолютного содержания КЖК в кале у больных с функциональными заболеваниями кишечника на фоне лечения представлены в табл. 3.

Как видно из таблицы, у больных с функциональными заболеваниями кишечника с преобладанием запора (СРК-3 и ФЗ) исходно отмечалось снижение абсолютного содержания кислот (до 5,27 ± 1,54 мг/г при норме 10,51 ± 2,25 мг/г). При ФЗК с преобладанием диареи констатировалось повышение абсолютной концентрации кислот (до 16,75 ± 2,17 мг/г).

После проведенного курса лечения с использованием препарата «Сангвиритрин» у больных ФЗК отмечается нормализация (или тенденция к нормализации) абсолютного содержания кислот (выявлено ее повышение при ФЗК с преобладанием запора и снижение при ФЗК с преобладанием диареи).

Результаты изучения профилей C²-C⁴ (т.е. относительного содержания указанных кислот²), вносящих основной вклад в общий пул КЖК, и рассчитанных значений анаэробных индексов³, отображающих окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды, у больных исследуемых групп на фоне лечения представлены также в табл. 3.

Как видно из представленных данных, у больных ФЗК с преобладанием запора в профиле C₂-C₄ кислот

¹ К короткоцепочечным жирным кислотам (фракции C₂-C₆) с изомерами относят уксусную (C₂), пропионовую (C₃), изомаляную (изоC₄), масляную (C₄), изовалериановую (изоC₅), валериановую (C₅), изокапроновую (изоC₆) и капроновую (C₆) кислоты.

² pC_n = C_n / (C₂ + C₃ + C₄).

³ AI = отношение суммы концентраций пропионовой и масляной кислот к концентрации уксусной кислоты.

Результаты изучения абсолютного содержания КЖК (в мг/г), профилей КЖК C₂–C₄, значений анаэробных индексов, суммарного содержания отдельных изокилот (ризоСн) и отношения изокилот к кислотам с неразветвленной цепью (изоСн/Сн) (в ед.) в кале у больных ФЗК до и после лечения препаратом «Сангвиритрин» и у практически здоровых лиц

Группа	Σ (C2–C6)	Уксусная кислота	Пропионовая кислота	Масляная кислота	АИ	piСн	iСн/Сн
Норма	10,51±2,25	0,634±0,004	0,189±0,001	0,176±0,004	-0,576 ±0,012	0,059±0,015	0,430±0,025
СРК-3 и ФЗ (до лечения)	5,27±1,54*	0,729±0,006*	0,146±0,005*	0,125±0,004*	-0,371 ±0,009*	0,099±0,021*	0,693±0,052*
СРК-3 и ФЗ (после лечения)	8,04±1,11**	0,665±0,005**	0,168±0,006**	0,167±0,004**	-0,503±0,011**	0,071±0,011**	0,507±0,035**
СРК-Д и ФД (до лечения)	16,75±2,17*	0,505±0,005*	0,278±0,006*	0,217 ±0,003*	-0,980±0,012*	0,032±0,009*	0,129±0,015*
СРК-Д и ФД (после лечения)	11,63±1,56**	0,604±0,005**	0,211±0,006**	0,185 ±0,003**	-0,655±0,012**	0,041±0,012	0,311±0,015**

Примечание. М±m, для p<0,05.

* – p<0,05 при сравнении показателей с нормой, ** – p<0,05 при сравнении показателей до и после лечения.

исходно наблюдается повышение относительного количества уксусной кислоты при снижении долей пропионовой и масляной кислот по сравнению с аналогичными показателями в группе здоровых лиц. Значения АИ отклонены в область слабоотрицательных значений (-0,371±0,009 ед.).

У больных ФЗК с преобладанием диареи в профиле C₂–C₄ кислот исходно наблюдается повышение относительного количества пропионовой (в большей степени) и масляной кислот при снижении уровня уксусной кислоты по сравнению с группой здоровых лиц. Значения АИ отклонены в область отрицательных значений (-0,980±0,012 ед.).

На фоне лечения с использованием препарата «Сангвиритрин» у пациентов ФЗК-3 отмечается достоверное снижение доли уксусной кислоты (с 0,729±0,006 до 0,665±0,005 ед.) при возрастании уровней пропионовой и масляной кислот (с 0,146±0,005 до 0,168±0,006 ед. и с 0,125±0,004 до 0,167±0,004 ед. соответственно).

При ФЗК-Д, напротив, отмечается достоверное снижение уровней пропионовой и масляной кислот (с 0,278±0,006 до 0,211±0,006 ед. и с 0,217±0,003 до 0,185±0,003 ед. соответственно) при повышении доли уксусной кислоты (с 0,505±0,005 до 0,604±0,005 ед.).

При этом после лечения значения АИ отклоняются в область нормальных значений (с -0,371±0,009 до -0,503±0,011 ед. при ФЗК-3 и с -0,980±0,012 до -0,655±0,012 ед. при ФЗК-Д).

Результаты исследования суммарного содержания изокилот и отношения изокилот к кислотам с неразветвленной цепью в кале у больных ФЗК представлены также в табл. 3, из которой видно, что исходно при ФЗК с преобладанием запора отмечается повышение указанных параметров, при ФЗК с преобладанием диареи – их снижение.

После проведенного курса лечения значения суммарного содержания изокилот и отношения изокилот к кислотам с неразветвленной цепью в кале у больных ФЗК имеют тенденцию к нормализации (или нормализуются). Отмечается снижение указанных параметров при ФЗК-3 – с 0,099±0,021 до 0,071±0,011 ед. (изоСн) и с 0,693±0,052 до 0,507±0,035 ед. (изоСн/Сн) и их повышение при ФЗК-Д (с 0,032±0,009 до 0,041±0,012 ед. и с 0,129±0,015 до 0,311±0,015 ед. соответственно).

Нами была также оценена эффективность препарата «Сангвиритрин» у пациентов с ОЗЛ и ХНЗЛ с развившейся ААД с целью ее купирования.

Больные с ААД (см. табл. 3) предъявляли жалобы на боли в животе различной интенсивности и локализации (в 46,7%), изменение частоты дефекаций в 100% случаев (более 3 раз в сутки), изменения формы и консистенции стула (в 100% случаев), урчание (66,6%) и метеоризм (53,4%). Патологические примеси в кале (слизь) были выявлены у 6 пациентов (40%).

На фоне 14–20-дневного курса лечения препаратом «Сангвиритрин» (см. табл. 2) пациенты отмечали положительные сдвиги в клинической симптоматике: боли купированы у 4 человек (26,7%), значительно уменьшились у 2 человек (13,3%), не изменилась интенсивность болей только у 1 пациента (6,7%). Частота дефекаций нормализовалась у 8 (53,4%) человек, стала реже у 5 пациентов (33,3%), не изменилась у 2 (13,3%).

Стул стал оформленным у 9 больных (60%), у 4 (26,7%) и 2 (13,3%) человек стал полуоформленным или кашицеобразным. Жидкого стула после лечения не было выявлено ни у одного пациента. Наличие слизи в кале после лечения отметил 1 пациент (6,7%).

Метеоризм уменьшился или исчез у 7 пациентов (46,7%) из 8 (53,4%) исходно; урчание в животе уменьшилось или исчезло у 8 (53,3%) из 10 (66,6%).

Увеличилось время транзита карболена по пищеварительному тракту («карболовая» проба) с 15,3±2,4 до 20,1±3,3 ч.

Клинический эффект проявился уже на 5–6-й день лечения.

Таким образом, анализ клинической картины свидетельствует о высокой эффективности монотерапии препаратом «Сангвиритрин» (в среднем 78,8%) и быстрым (в среднем на 5–6-й день) ответе на него.

Результаты исследования абсолютного содержания КЖК в кале у больных с ААД на фоне лечения представлены в табл. 5, из которой видно, что у больных с ААД исходно отмечалось снижение абсолютной концентрации кислот (до 7,89±0,99 мг/г), которая либо нормализовалась, либо имела тенденцию к повышению после проведенного курса лечения «Сангвиритрином».

Таблица 4

Динамика клинических симптомов у больных ААД до и после лечения препаратом «Сангвиритрин»

Параметры	До лечения (n=15)	После лечения (n=15)		
		не изменились	уменьшились	исчезли
Частота стула более 3 раз в сутки	15 (100%)	2 (13,3%)	5 (33,3%)	8 (53,4%)
Боли в животе	7 (46,7%)	1 (6,7%)	2 (13,3%)	4 (26,7%)
Метеоризм	8 (53,4%)	1 (6,7%)	3 (20%)	4 (26,7%)
Урчание	10 (66,6%)	2 (13,3%)	3 (20%)	5 (33,3%)
Консистенция кала: жидкий кашицеобразный полуоформленный оформленный крутой	2 (13,3%) 8 (53,4%) 5 (33,3%) 0 0	0 2 (13,3%) 4 (26,7%) 7 (46,7%) 2 (13,3%)		
Слизь	6 (40%)	1 (6,7%)	—	5 (33,3%)
«Карболеновая» проба	15,3±2,4 ч	20,1±3,3 ч		

Результаты изучения профилей C_2-C_4 , вносящих основной вклад в общий пул КЖК, и рассчитанных значений анаэробных индексов у больных исследуемой группы на фоне лечения представлены также в табл. 4.

Как видно из представленных данных, у больных ААД в профиле C_2-C_4 кислот исходно наблюдается повышение относительного количества пропионовой и масляной (в большей степени) кислот при снижении уровня уксусной кислоты по сравнению с группой здоровых лиц. АИ отклонены в область отрицательных значений (АИ = $-0,887 \pm 0,015$ ед.).

На фоне лечения с использованием препарата «Сангвиритрин» у пациентов ААД отмечается достоверное снижение уровней пропионовой и масляной кислот (с $0,229 \pm 0,005$ до $0,200 \pm 0,006$ ед. и с $0,241 \pm 0,004$ до $0,194 \pm 0,004$ ед. соответственно) при повышении доли уксусной кислоты (с $0,530 \pm 0,006$ до $0,606 \pm 0,005$ ед.).

При этом после лечения АИ отклоняются в область нормальных значений (с $-0,887 \pm 0,015$ до $-0,650 \pm 0,011$ ед.).

Результаты исследования суммарного содержания изокилот и отношения изокилот к кислотам с неразветвленной цепью в кале у больных ФКЗ представлены также в табл. 5, из которой видно, что исходно при ААД

отмечается снижение указанных параметров. После проведенного курса лечения отмечается их повышение — с $0,023 \pm 0,008$ до $0,042 \pm 0,011$ ед. (изо Сн) и с $0,101 \pm 0,015$ до $0,298 \pm 0,015$ ед. (изоСн/Сн).

Переносимость препарата была хорошей. Побочных реакций, в том числе и со стороны крови, не отмечено.

Однако у 2 пациентов возникли боли в эпигастриальной области, что потребовало отмены препарата у 1 пациента (во втором случае боли самостоятельно купировались), у 1 пациента возникли боли за грудиной, что также потребовало отмены препарата.

Анализ динамики клинических симптомов у больных ФЗК приводит к выводу о высокой эффективности терапии с включением в схему препарата «Сангвиритрин». Причем эффективность и скорость наступления эффекта от комбинированного лечения превосходят данные показатели терапевтического воздействия без включения в схему средств, влияющих на микробиоценоз кишечника [8].

Необходимо также отметить, что в ряде случаев у больных с ФЗК с преобладанием запора достигнуто снижение дозы слабительных препаратов. В 33,3% случаев у больных с ФЗК с преобладанием диареи клинический эффект достигнут только при использовании Сангвиритрина (монотерапия).

Высокий процент эффективности лечения установлен при использовании препарата у больных ААД.

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

Известно, что КЖК являются продуктами жизнедеятельности отдельных родов сахаро- и протеолитических микроорганизмов, заселяющих кишечник, и, таким образом, могут быть использованы для оценки качественного состава представителей микрофлоры и ее метаболической активности [1–3, 13].

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

Для понимания наблюдаемых изменений нами был введен параметр, отражающий качественный состав КЖК, — «профиль» кислот (или относительное содер-

Таблица 5

Результаты изучения абсолютного содержания КЖК (в мг/г), профилей КЖК C_2-C_4 , значений анаэробных индексов, суммарного содержания отдельных изокилот (изоСн) и отношения изокилот к кислотам с неразветвленной цепью (изоСн/Сн) (в ед.) в кале у больных ААД до и после лечения препаратом «Сангвиритрин» и у практически здоровых лиц

Группа	$\Sigma (C_2-C_6)$	Уксусная кислота	Пропионовая кислота	Масляная кислота	АИ	piСн	iСн/Сн
Норма	10,51±2,25	0,634±0,004	0,189±0,001	0,176±0,004	-0,576 ±0,012	0,059±0,015	0,430±0,025
ААД (до лечения)	7,89±0,99*	0,530±0,006*	0,229±0,005*	0,241±0,004*	-0,887 ±0,015*	0,023±0,008*	0,101±0,015 *
ААД (после лечения)	8,94±1,02	0,606±0,005**	0,200±0,006**	0,194±0,004**	-0,650±0,011**	0,042±0,011**	0,298±0,015**

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

* — $p < 0,05$ при сравнении показателей с нормой, ** — $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения.

жание). Профиль КЖК не зависит ни от количества продуцирующих и утилизирующих метаболиты микроорганизмов, ни от числа клеток (эпителиоцитов) всасывающей поверхности. Анализ профилей КЖК в кале у больных ФЗК указывает на изменения относительного содержания отдельных кислот, что свидетельствует об изменении в родовом составе микрофлоры, продуцирующей различные короткоцепочечные кислоты.

Так, у больных с ФЗК-3 исходно выявлено резкое увеличение доли уксусной кислоты, являющейся метаболитом не только анаэробной, но в большей части аэробной факультативной и остаточной (условно-патогенной) микрофлоры (в частности, родов эшерихий, стрепто-, стафилококков и др.) [3]. При ФЗК-Д, напротив, происходит резкое снижение доли уксусной кислоты и повышение долей пропионовой и масляной кислот. Эти данные указывают на увеличение активности аэробного звена микрофлоры при ФЗК-3 и активизации строгих анаэробов [3] – продуцентов пропионовой и масляной кислот при ФЗК-Д.

Это отражается на изменении окислительно-восстановительного потенциала как в приэпителиальной зоне, так и в просвете кишечника. Анализ значений анаэробных индексов (АИ) (Гунзалус И., Стайнер Р., 1963) свидетельствует об изменениях данного параметра. Показано смещение АИ при ФЗК-Д в сторону более отрицательных значений по сравнению с нормой, где перестают работать терминальные ферредоксинсодержащие ферменты облигатных анаэробов, что приводит к блокированию их жизнедеятельности [3]. На этом фоне начинают активно продуцировать условно-патогенные анаэробы, в частности штаммы условно-патогенных бактероидов [3]. При ФЗК-3 наблюдается смещение значений АИ в область слабоотрицательных значений, благоприятных для роста аэробной условно-патогенной микрофлоры [3], что соотносится с фактом, описанным выше.

Анализ изменений изокилот и соотношения продукции изокилоты/короткоцепочечные жирные кислоты с неразветвленной цепью свидетельствует о разнонаправленных сдвигах продукции изомеров кислот при различных формах ФЗК и указывает на нарушение процессов протеолиза, которые можно связать с отмечаемыми при ФЗК ухудшениями вязкостных характеристик слизи, увеличением ее количества в кишечном содержимом. Однако объяснить данный факт только утилизацией полипептидов слизи микрофлорой нельзя, не проанализировав качественный состав микроорганизмов.

Итак, выше мы говорили об усилении при ФЗК-3 метаболической активности аэробной микрофлоры, доказанном изменении профиля КЖК и АИ, которая, как известно, обладает наибольшей протеолитической активностью (кишечные палочки, фекальные стрептококки, некоторые бациллы рассматриваются как сильнейшие протеолитики). С этим, мы полагаем, можно связать увеличение протеолиза при ФЗК-3. Некоторые виды анаэробов (*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ruminicola*, *Bacteroides melaninogenicus*), активно метаболизующих при ФЗК-Д (что подтверждается изменением профиля КЖК, продуцируемых анаэробами), также предпочитают их в качестве источника азота, но обладают низкой способностью к протеолизу. Объяснить снижение протеолиза при ФЗК-Д возможно также и усилением экскреции слизи с фекальными

массаами, что в свою очередь лишает микрофлору источника пептидов.

У больных ААД в профиле кислот отмечены изменения, подобные выявленным нами при ФЗК с преобладанием диареи. Однако, в отличие от профиля КЖК пациентов, страдающих ФЗК-Д, у которых было отмечено повышение в большей степени пропионовой кислоты, являющейся продуктом жизнедеятельности родов *Bacteroides* и пропионибактерий, у пациентов с ААД выявлено в большей степени повышение уровня масляной кислоты, которая вырабатывается в основном родами *Clostridium*, *Fusobacterium* и др. [3].

После проведенного лечения с использованием препарата «Сангвиритрин» у больных ФЗК и ААД исследованные параметры КЖК имеют тенденцию к нормализации (или нормализуются) после лечения.

С одной стороны, это может быть обусловлено действием основных патогенетических средств, применяемых для купирования моторно-эвакуаторных расстройств при ФЗК, так как известно, что при нормализации моторики происходит восстановление среды обитания микрофлоры, благоприятствующее росту резидентных микроорганизмов [8].

Однако полученные в нашем исследовании более высокий процент эффективности лечения и скорость получения ответа на терапию с использованием Сангвиритрина при ФЗК и отдельное использование препарата при ААД указывают на его непосредственное воздействие на микробиоценоз кишечника у пациентов с изучаемыми заболеваниями. При этом спектр микроорганизмов, в отношении которых активен препарат, широк, захватывает как остаточную аэробную флору, в частности обладающую высокой протеолитической активностью, так и факультативные и остаточные анаэробные микроорганизмы различных родов.

В связи с установленной высокой эффективностью «Сангвиритрина» в коррекции микробиоценоза кишечника у пациентов, страдающих функциональными заболеваниями и при ААД, препарат можно рекомендовать для активного использования в клинической практике.

Выводы

1. «Сангвиритрин» представляет собой эффективный препарат для лечения пациентов, страдающих функциональными заболеваниями кишечника, сопровождающимися дисбактериозом, и при антибиотикоассоциированных диареях. Введение его в комплексную терапию функциональных заболеваний кишечника позволяет достигнуть высокой эффективности (в среднем 84%), а в ряде случаев использовать препарат в виде монотерапии. При ААД эффективность монотерапии «Сангвиритрином» составила 78,8%.

2. При лечении препаратом:

- купируется или уменьшается выраженность болевого синдрома; устраняются явления кишечной диспепсии (урчание, метеоризм), происходит нормализация консистенции кала и частоты дефекаций уже на 5–7-й день лечения;

- происходят положительные сдвиги в составе экосистемы толстой кишки, заключающиеся в изменении метаболической активности толстокишечной микрофлоры и ее родового состава, нормализации анаэробно-аэробных взаимоотношений, восстановлении внутрипо-

лостного окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды. Отмечается фактически полная элиминация остаточных (условно-патогенных) как аэробных, так и анаэробных микроорганизмов.

3. «Сангвиритрин» характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью.

Литература

1. Ардатская М.Д. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции. // *Consilium medicum*. – 2008. – Т. 10, №8. – С. 86–92.

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

3. Готтшалк Г. *Метаболизм бактерий*. Перевод с английского, Москва, «МИР», 1982 г.

4. Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Хронические заболевания кишечника. Современный взгляд на этиологию, патогенез, диагностику и лечение (обзор). *Клинический Вестник* N2. – 1998. – С. 22–25.

5. Ивашкин В.Т., Шентулин А.А. *Синдром диареи*. Гэотар Медицина, Москва. – 2000. – 135 с.

6. Маев И.В., Черемушкин С.В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии III. // *Consilium medicum*. – 2007. – № 1. – С. 29–34.

7. Минушкин О.Н. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта. // *Consilium medicum*. – 2004. – Т. 6, № 6. – С. 376–381.

8. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д. Лечение функциональных расстройств кишечника и желчевыводящей системы, протекающих с абдоминальными болями и метеоризмом // *Клинич. фармакол. и терапия*. – 2002. – Т. 11, № 1. – С. 18–21.

9. Парфенов А.И. Синдром раздраженного кишечника: стандарты диагностики и лечения. // *Consilium medicum*. – №3 (гастроэнтерология). – 2002. – С. 25–26.

10. Парфенов А.И. Диарея // *Русский медицинский журнал*. – 1998. – № 7. – С. 440–448.

11. Ардатская М.Д., Иконников Н.С., Минушкин О.Н. Способ разделения смеси жирных кислот фракции С2–С6 с изомерами методом газожидкостной хроматографии. Патент РФ на изобретение № 2220755, 2002 г.

12. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P. et al. *LactoBacillus and Bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles*. *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 128. – P. 541–51.

13. *Short Chain Fatty Acids. Congress Short Report Falk Symposium, comp. by Scheppach W., Strasbourg*. – 1993. – 50 p.