

Т.Д. Звягинцева, д.м.н., профессор, И.И. Шаргород, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Синдром избыточного бактериального роста и Энтероожермина

Пищеварительная система (экосистема) человека является открытой биологической системой, колонизированной микроорганизмами, составляющими ее микробиоценоз.

По данным эпидемиологических исследований, нарушение микрофлоры кишечника, составляющей основу микроэкологии организма, отмечается почти у 90% населения земного шара.

Микробиологическим критерием синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) считают повышение концентрации бактерий (кишечная палочка и штаммы облигатных анаэробов: бактероидов и клостридий) в аспирате проксимального отдела тощей кишки более 105 КОЕ/мл (Белоусова Е.А., 2009, Khoshini R., Dai S.C. et al., 2008).

Эпидемиология и патогенез СИБР

Распространенность СИБР среди здоровых лиц молодого и среднего возраста является низкой, в то время как среди лиц старшего возраста — значительно выше (14,5–15,6%), эти уровни, однако, зависят от используемых методик. У пожилых людей СИБР может возникнуть без какой-либо видимой патологии тонкой кишки.

Изменение микробиоценоза может быть вызвано стрессами, ослаблением иммунных реакций организма, применением лучевой терапии, инфекцией, различными факторами окружающей среды (промышленные яды, пестициды, радиация, электромагнитные излучения).

В клинических и экспериментальных хирургических исследованиях отмечена высокая распространенность СИБР у больных с синдромом короткой кишки, варьиремая в зависимости от сохранения или отсутствия илеоцекального клапана, резекции подвздошной кишки, протяженности оставшейся части толстой кишки, наличия или отсутствия дистальной тонкокишечной обструкции, а также у больных после ваготомии, холецистэктомии, при опухолях кишечника и мезентериальных лимфатических узлов.

Избыточный рост бактерий в тонкой кишке при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) колеблется от 70 до 97% (Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В., 2007, Шульпекова Ю.Ю., 2007); реже — при лимфолифферативных заболеваниях, метаболических заболеваниях костной системы, сахарном диабете, алкоголизме, гипотиреозе (Resmini E., Parodi A., 2008, Rubio, Tapia A., Hernandez, 2006).

На развитие микрофлоры в пищеварительном тракте оказывают влияние наличие питательных веществ, структура слизистых оболочек (СО) и строение органов (наличие крипт и карманов), состав слюны и желудочного сока, протеолитические ферменты поджелудочной железы, pH в различных отделах пищеварительного тракта, состояние пищеварения и абсорбции, перистальтика кишок, всасывание воды, взаимоотношения отдельных видов микробов.

Нормальная микрофлора кишечника выполняет и регулирует многие функции организма, основными из них являются:

- колонизационная резистентность организма (межмикробный антагонизм, активация иммунной системы);
- детоксикационная (гидролиз продуктов метаболизма белков, жиров, углеводов);
- синтетическая (синтез витаминов, гормонов, антибиотических и других веществ);
- пищеварительная (ферментативная, усиление физиологической активности пищеварительного тракта).

Колонизационная резистентность — это совокупность механизмов, обеспечивающих способность микробиоты и макроорганизма защищать экосистему от патогенной микрофлоры.

Различают прямые и непрямые механизмы колонизационной резистентности. К прямым механизмам относят продукцию бактериями ингибиторных факторов (короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), бактериоцинов, дефензинов и др.), нарушающих метаболизм патогенных и условно-патогенных бактерий, конкурентную борьбу за питательные субстраты,

места адгезии, прямую деградацию токсинов, антиэндогенное действие, препятствие транслокации в другие участки организма. К непрямым эффектам относят активацию иммунной системы, стимуляцию системы мононуклеаров, интерферогенную функцию, ингибирование конъюгации желчных кислот.

КЦЖК, продуцируемые бактериями, оказывают бактериостатический эффект, осуществляя блокаду своими адгезинами рецепторов эпителиоцитов и препятствуя таким образом адгезии потенциально патогенных бактерий к эпителию. КЦЖК, образованные в результате микробного метаболизма, имеют важное значение как для толстой кишки, так и для макроорганизма в целом.

Иммуномодулирующая функция микрофлоры ЖКТ реализуется на различных уровнях иммунной защиты. Один из основных эффектов — стимуляция местного иммунитета за счет повышения уровня секреторного иммуноглобулина А. Помимо этого, микрофлора активно взаимодействует с клетками иммунной системы ЖКТ, определяя их дифференцировку, играет ключевую роль в индукции пищевой толерантности. Компоненты клеточной стенки кишечных бактерий способны проникать в системный кровоток, выполняя функцию иммуностимулятора.

Нарушения кишечного микробиоценоза могут приводить к снижению колонизационной резистентности СО и к чрезмерному росту некоторых видов бактерий в тонком кишечнике (Borivant M., Strober W., 2007).

Микроэкологические расстройства, связанные с подавлением нормальной микрофлоры и снижением ее антагонистических свойств, ассоциируются с избыточным ростом условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, которые в благоприятных для себя условиях реализуют адгезивные, цитотоксические, энтеротоксические свойства.

Гнилостные и патогенные бактерии приводят к образованию в кишечнике токсичных метаболитов: аммиака, аминов, нитрозаминов, фенолов, индолов — *Escherichia coli* и клостридии; нитрозаминов, вторичных желчных кислот и агликонов — *Bacteroidaceae* и *Streptococcus*; аммиака, аминов и индола — *Proteus*.

Продукты метаболизма условно-патогенной микрофлоры (индол, скатол, сероводород и др.) и токсины снижают детоксикационную функцию печени, подавляют регенерацию СО, способствуют образованию опухолей, угнетают перистальтику и обуславливают развитие диспепсического синдрома. Воздействие бактериальных токсинов увеличивает проницаемость слизистого барьера и повреждает эпителий СО кишечника.

При нарушении кишечной микрофлоры происходит активация синтеза бактериальных токсинов и газообмена в кишечнике, нарушается перистальтика и функциональная деятельность кишечника (торможение всасывания питательных веществ, нарушение процессов ферментации с образованием кишечных эндотоксинов, увеличение проницаемости стенки кишечника для экзогенных и эндогенных токсичных веществ), а также морфологические нарушения (повреждение энтероцитов, угнетение регенерации эпителия, атрофия кишечных ворсинок).

Основным этиологическим фактором СИБР является нарушение двигательной функции кишечника с формированием стаза содержимого.

Главными физиологическими механизмами регуляции состава флоры тонкой кишки со стороны макроорганизма являются нормальная перистальтика, достаточный уровень секреции соляной кислоты желудочным эпителием, антибактериальный эффект желчи и панкреатического сока, иммунологические факторы и характер питания. Все эти факторы обеспечивают поддержание барьерной функции ЖКТ.

Контаминация тонкой кишки фекальной микрофлорой вызывает патологические процессы. Бактериальный пул толстокишечной флоры (условно-патогенной), сменивший свое местообитание, вызывает повреждение барьерной функции СО тонкой кишки, воспалительные явления, нарушение активности пищеварительных ферментов, бактериальный гидролиз белков с образованием аммиака и кетонных кислот, окисление жирных кислот, деконъюгацию желчных кислот, образование из углеводов КЦЖК.

Избыточный рост бактерий в тонкой кишке ведет к явлениям эндогенной интоксикации.

При проникновении эндотоксинов грамотрицательных бактерий в микроциркуляторное русло из кишечника через пораженный эпителиальный барьер возникает активация каскада воспалительных реакций и модуляция иммунокомпетентных клеток. Изменения иммунного звена защиты проявляются в уменьшении общего количества Т-лимфоцитов, снижении активности Т-хелперов, лизоцима, повышении активности Т-супрессоров, нарушении синтеза секреторного иммуноглобулина А, интерферона, цитокинов, повышении проницаемости сосудистых тканевых барьеров для токсичных метаболитов патогенной и условно-патогенной флоры, транслокации бактерий в кровь и внутренние органы.

Патогенез СИБР обусловлен влиянием как самих микроорганизмов, так и их метаболитов. Бактерии могут препятствовать действию ферментов ЖКТ и ухудшать абсорбцию в кишечнике. Вследствие повреждения щеточной каймы энтероцитов может нарушаться активность мембранных дисахаридаз. Ферментирование бактериями простых углеводов приводит к образованию углекислого газа, водорода, метана, коротких жирных кислот (масляной, уксусной, метилуксусной, молочной). Указанные метаболиты вызывают послабление стула и возникновение вздутия живота. Деконъюгация бактериями желчных кислот приводит к мальабсорбции жиров и жирорастворимых витаминов. Литохалиевая кислота, образующаяся в избытке, оказывает энтеротоксический эффект (Fan X., Sellin J.H., 2009). Бактерии продуцируют также токсические вещества (аммиак, D-лактат, эндогенные бактериальные пептидогликаны и др.), которые могут оказывать системное действие. СИБР часто сопровождается повышением уровня эндотоксинов и бактериальных компонентов в крови, что способствует стимуляции провоспалительных цитокинов (Dibaise J.K., Young R.J., Vanderhoof J.A., 2006).



Т.Д. Звягинцева

Исследования последних лет показали, что избыточный рост микрофлоры в тонком кишечнике способен оказывать дезадаптивное действие на организм как при манифестации синдрома, так и без клинических его проявлений (Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В., 2007).

Клиника

Клинически СИБР проявляется той или иной выраженностью секреторной и осмотической диареи, метеоризма и явлений мальабсорбции.

Симптомы СИБР (метеоризм, вздутие живота, абдоминальная боль или дискомфорт, диарея, утомляемость, слабость, похудание) не характеризуются специфичностью, они отражают степень распространенности воспаления СО кишки, «наслаиваются» на проявления основного заболевания, являющегося причиной развития СИБР. Более тяжелые симптомы, включая мальабсорбцию, дефицит нутриентов и расстройство метаболизма костной ткани, указывают на осложнения СИБР.

Если СИБР осложняет течение энтеропатий, то в таком случае наблюдаются упорные поносы, сопровождающиеся полифекацией, креатореей, стеатореей.

Диарея связана с образованием в кишечке большого количества деконъюгированных желчных кислот, которые тормозят абсорбцию воды и липидов кишечной стенкой, оказывают послабляющее действие, вызывают структурные изменения в СО кишок.

При дивертикулезе, стриктурах тонкой кишки, после оперативных вмешательств (при гастроэнтероанастомозах) встречается расстройство всасывания. Клиническая картина в этих случаях характеризуется упорными поносами вследствие недостаточности всасывания жирных и желчных кислот, моносахаридов, кальция, витаминов и других нутриентов. Возникающий дефицит первичных желчных кислот в желчи нарушает всасывание жирорастворимых витаминов и в дальнейшем способствует развитию желчнокаменной болезни. Нарушение переваривания жира, в частности, связано с дефицитом желчных кислот, теряемых с калом, вызывающим, с одной стороны, нарушение мицеллообразования, с другой — вторичную панкреатическую недостаточность.

Активность избыточной флоры тонкой кишки приводит к инактивации пищеварительных ферментов, вызывая их дефицит. В условиях нарушенного полостного пищеварения нутриенты подвергаются гнилостному разложению и активному брожению, что снижает наряду с сохранением гиперосмолярности химуса всасывание воды и электролитов. Потенцируют диарею свободные соли желчных кислот и бактериальные токсины. Последние через активацию аденилатциклазы вызывают и секреторный характер диареи.

При СИБР наблюдается повышенное газообразование и нарушение рассасывания газов, возникающие вследствие воспаления и нарушения микроциркуляции, что обуславливает появление выраженного метеоризма, провоцируемого приемом пищи. Метеоризм может вызывать и дистензионный болевой синдром (ноющая боль в нижней половине живота, пупочной области, уменьшающаяся после отхождения газов или дефекации).

! При длительной персистенции нетипичной флоры в тонкой кишке развиваются симптомы мальабсорбции белка и жира, гиповитаминоза А, D, Е, К, нарушения в обмене холестерина, снижение массы тела, куриная слепота, остеопения, изменения кожи и СО (трофологическая недостаточность). Повышенное потребление бактериальной флорой витамина В₁₂ сопровождается развитием анемии.

Діагностика

Для диагностики СИБР существуют прямой и непрямой методы исследования. Прямой метод – бактериологическое исследование аспирата тонкой кишки. Наиболее частыми микроорганизмами, которые обнаруживают при культуральном исследовании аспирата, являются стрептококки, эшерихии, лактобациллы, бактероиды (Spinucci G., Guidetti M., Lanzoni E., 2006).

Непрямые методы: определение содержания КЦЖК в аспирате тощей кишки, водородный дыхательный тест с глюкозой, водородный дыхательный тест с лактулозой, индикановый тест, феноловый тест, ІЗС-Д-ксилозный дыхательный тест, определение концентрации желчных кислот в тонкой кишке и в сыворотке крови.

На основании характера и количества микрофлоры в тонкой кишке различают три степени выраженности СИБР: І – при наличии увеличения аэробной нормальной кишечной микрофлоры (>105-106 КОЕ/г); ІІ – наличие увеличения аэробной нормальной кишечной микрофлоры и появление анаэробных бактерий (>106-107 КОЕ/г); ІІІ – преобладание анаэробной флоры (обсемененность на уровне 109 КОЕ/г и более) (Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В., 2007).

Лечение

В основе терапии СИБР лежат следующие принципы:

1. Диетотерапия (безлактозная и низкожировая).
2. Устранение избыточного бактериального обсеменения тонкой кишки и ликвидация воспалительного процесса в тонкой кишке.
3. Улучшение кишечного пищеварения и всасывания.
4. Восстановление нарушенной моторики кишечника.
5. Повышение неспецифических защитных реакций организма, способствующих формированию здоровой микрофлоры.

Диетотерапия строится с учетом ведущих клинических симптомов.

Диета назначается в зависимости от вида брожения, частоты стула, выраженности болевого синдрома. При бродильной диспепсии в течение 3-8 дней ограничивают поступление в организм углеводов. Разрешают бульон, уху, отвары овощей, яйца. В конце этого периода добавляют творог, отварную телятину или куриное мясо. Затем подключают крупяные отвары, овсяную, манную, ячменную, рисовую каши. Когда стул нормализуется, переходят на обычное питание. Можно рекомендовать бруснику, компот из барбариса с добавлением аскорбиновой кислоты, кизил.

Если преобладает гнилостное брожение, в рацион включают слизистые крупяные отвары, картофельное пюре, рисовые пудинги, запеканки с фруктами, печенье яблоки, кефир. Для восстановления микробного пейзажа рекомендуют пектины (желе, мармелад из яблок, смородины черной, пектинсодержащие добавки), фитонциды (гвоздику, корицу, лавровый лист, перец, хрен, чеснок), а также ягоды, обладающие бактерицидным действием (рябину, клюкву, малину, кизил, бруснику). Постепенно (по мере нормализации стула) добавляют яйцо и мясные продукты.

Для подавления избыточного роста микробной флоры в тонкой кишке назначают антибактериальные препараты: тетрацилин, цефалексин, ципрофлоксацин, метронидазол, рифаксимин.

Наблюдение за пациентом необходимо осуществлять в течение нескольких месяцев после завершения антибактериальной терапии.

Рекомендуется проводить лечение того заболевания, которое привело к возникновению СИБР.

! Наиболее физиологичным при избыточном росте микробной флоры в тонком кишечнике представляется назначение пробиотиков. Известно, что они усиливают барьерную функцию кишки, ингибируя некоторые патогены, модифицируя воспалительный ответ, а также снижают висцеральную гиперчувствительность (Quigley E.M., 2007, Spiller R., 2008).

В подавляющем большинстве случаев применение пробиотиков при СИБР сопровождается выраженным положительным клиническим и микробиологическим эффектом. Пробиотики быстро купируют диарею, явления эндотоксикоза, улучшают нутритивный статус, предотвращают транслокацию бактерий.

Пробиотики принимают участие в процессах образования свободных аминокислот, органических кислот, олигосахаридов, КЦЖК, биоактивных пептидов, бактериоцинов, способствуют снижению уровня холестерина, конкурентно взаимодействуют с молекулами адгезии для патогенных бактерий, оказывают антиоксидантное, иммуностимулирующее действие, нейтрализуют пищевые канцерогены, влияют на синтез витаминов.

Чрезвычайно важным механизмом действия пробиотиков является участие в активации защитных местных и общих иммунных реакций, а также формирование иммунологической толерантности макроорганизма.

Бактериальные антигены в начале презентуются Т-хелперам (CD4) и макрофагам, которые инициируют синтез противовоспалительных цитокинов. Последние одновременно с антигенами активируют незрелые В-лимфоциты с последующим

созреванием и миграцией их из стенки кишки в лимфу, лимфатические узлы, селезенку, в которых происходит их активная пролиферация, созревание и трансформация в плазматические клетки, синтезирующие секреторный ІgА (sІgА).

Основная масса ІgА секретируется в просвет ЖКТ и лишь небольшое количество поступает в кровь. СО ЖКТ плотно покрывается состоящими из двух молекул димерными секреторными ІgА, которые равномерно распределяются на СО и защищают ее от внедрения микроорганизмов и вирусов. Оказавшись в просвете кишки, sІgА связывает бактерии, предотвращая адгезию и способствуя удалению их из кишечника. Кроме того, sІgА может конъюгироваться с лектинподобными бактериальными адгезинами через свой Fc-домен, что приводит к увеличению агглютинации различных видов бактерий.

Продолжение на стр. 16.

Подвійний удар по дисбактеріозу



Капсули¹:

Дорослим по 2–3 капсули на добу
Дітям від 5 років по 1–2 капсули на добу

Суспензія²:

Дітям від 28 днів життя по 1 флакону 1–2 рази на добу
Дорослим по 1 флакону 2–3 рази на добу

ЕНТЕРОЖЕРМІНА – СУЧАСНИЙ ПРОБІОТИК-БІОЕНТЕРОСЕПТИК подвійної дії, що очищує від патогенної та відновлює нормальну мікрофлору кишечника^{1,2}

- ✓ Швидко усуває діарею у пацієнтів з кишковим дисбактеріозом³
- ✓ Має протимікробну та імуномодулюючу дію⁴
- ✓ Можна застосовувати одночасно з антибіотиками^{1,2}

¹Інструкція для медичного застосування препарату Ентерожерміна капсули.

Наказ МОЗ України № 596 від 16.09.2011. Р.П. МОЗ України № UA/4234/02/01 від 16.09.2011.

²Інструкція для медичного застосування препарату Ентерожерміна суспензія для перорального застосування.

Наказ МОЗ України № 632 від 03.10.2011. Р.П. МОЗ України № UA/4234/01/01 від 01.09.2010.

³Адаптовано Арцезе А. Пробиотическая активность *Bacillus clausii* при диарее у детей // Современная педиатрия. — 2008. — № 4 (21). — С. 166–169.

⁴Звягінцева Т.Д., Сергієнко О.І., Чернобай А.І., Шаргород І.І., Гаманенко Я.К. ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ДИСБАКТЕРІОЗУ // Методичні рекомендації. — Харків. — 2012.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Інформація подана скорочено.

З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату.

Зверігати в недоступному для дітей місці. Реклама лікарського засобу.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, вул. Жиланська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua



Т.Д. Звягинцева, д.м.н., профессор, И.И. Шаргород, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Синдром избыточного бактериального роста и Энтерожермина

Продолжение. Начало на стр. 14.

Известно, что кишечные эпителиальные клетки выполняют важные иммунологические функции. Цитокины, синтезируемые эпителиальными клетками, стимулируют развитие клеток иммунной системы и поддерживают иммунный гомеостаз в кишечнике. При контакте с патогенными бактериями кишечные эпителиальные клетки увеличивают продукцию провоспалительных и хемотаксических цитокинов, в том числе — интерлейкина-8, моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 и фактора некроза опухоли, стимулируя миграцию нейтрофилов и макрофагов к зонам адгезии патогенов и последующую активацию Т-клеток и В-клеток, что в общей сложности обеспечивает выведение их из тканей хозяина. Результаты исследований последнего десятилетия показали, что иммунная система кишечника распознает и реагирует также на антигены нормальной микрофлоры и бактерий, входящих в пробиотические средства, что обеспечивает защиту от инфекции и поддержание тканевого гомеостаза (Li Z., Yang S., Lin H., Huang J., 2003).

Эффективным пробиотиком при СИБР является Энтерожермина. Препарат относится к группе пробиотиков-биоэнтросептиков для перорального применения.

Энтерожермина состоит из суспензии спор *Bacillus clausii* — грамположительной аэробной алкалофильной эндоспорообразующей факультативной палочковидной бактерии. *Bacillus clausii* синтезирует каталазу и оксидазу, гидролизует желатин и крахмал, редуцирует нитраты, развивается при температуре 30-50°C и в присутствии NaCl (до 10%) (Сорокулова И.Б., 1998).

Споры *Bacillus clausii* способны к элиминации оппортунистической инфекции, то есть вызывают селективную деконтаминацию патогенной флоры (Urdaci M.C. et al., 2004).

Устойчивость препарата *Bacillus clausii* к действию агрессивного содержимого верхних отделов пищеварительного канала — хлористоводородной кислоте, пепсину, желчным кислотам — способствует его выраженной пробиотическому эффекту. Споры *B. clausii* могут выживать в агрессивной среде желудочного содержимого в течение 120 мин при pH 2-7 и при достижении тонкого кишечника при pH >4 трансформироваться в вегетативные формы в присутствии как желчи, так и ограниченного количества кислорода.

Bacillus clausii синтезируют бактериоцины: дипиколиновую кислоту и каталазу, активные в отношении грамположительных бактерий. Благодаря синтезу сублизина и каталазы *Bacillus clausii* стимулируют рост *Lactobacillus*.

Дипиколиновая кислота, которую выделяет *B. clausii*, ингибирует рост большинства патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, не влияя на микрофлору кишечника. Основа антиадгезивного механизма *Bacillus clausii* состоит в способности блокировать специфические локусы на поверхности кишечного эпителия. *Bacillus clausii*, синтезируя амилазу и липазу, улучшают процесс пищеварения.

Споры *Bacillus clausii* содержит 4 антибиотикорезистентных (OC, NR, T, SIN) штамма, которые устойчивы к воздействию желудочного сока и желчных кислот, что обеспечивает их свободное прохождение в кишечник, где из спор трансформируются в вегетативные формы (Courvalin P., 2006).

Экспериментальные исследования показывают, что штамм *Bacillus clausii* проявляет антибактериальную активность в отношении *Staphylococcus aureus*, *Costridium difficile*, *Enterococcus faecium*,

Escherichia coli, *Pseudomonas fluorescens*, дрожжей, рота- и аденовирусов (Urdaci M.C. et al., 2004). *Bacillus clausii* обладает способностью синтезировать различные витамины, что дает возможность устранить дефицит витаминов, вызванный приемом антибиотиков.

Энтерожермина имеет высокую степень гетерологической резистентности к антибиотикам, что позволяет применять препарат как для профилактики нарушения микрофлоры кишечника, вызванного селективным действием антибиотиков, так и для возобновления уже нарушенного баланса микрофлоры кишечника.

Антибиотикорезистентность касается пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклинов, макролидов, аминогликозидов, новобиоцина, хлорамфеникола, тиамфеникола, линкомицина, изониазида, циклосерина, рифампицина, налидиксовой кислоты (P. Courvalin, 2006). Полиантибиотикорезистентность *Bacillus clausii* позволяет использовать Энтерожермину во время антибиотикотерапии.

Иммуномодулирующее действие штаммов *Bacillus clausii*, входящих в состав препарата Энтерожермина, доказано в многочисленных исследованиях. Оно заключается в выработке секреторных IgA у человека, а также в увеличении содержания Т-лимфоцитов, положительных в отношении антигенов гистосовместимости лейкоцитов, являющихся маркерами активации Т-клеток (Fiorini G., Cimminello C., Chianese R., 1985).

Назначение Энтерожермины сопровождалось достоверным снижением уровня IL-4 и увеличением показателей интерферона, IL-12, трансформирующего фактора роста и IL-10.

Иммуномодулирующий эффект достигается путем активации иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами 1 типа и Т-регуляторными клетками при снижении активности Т-хелперов 2 типа (Elson C.O., Cong Y., 2002).

В одном флаконе (5 мл) или одной капсуле препарата Энтерожермина содержится 2×10^9 спор полирезистентного штамма *Bacillus clausii*. Препарат применяется по 1 флакону или по 1 капсуле 2-3 раза в сутки, курс лечения — 7-14 дней.

При СИБР, возникающем на фоне обострения хронических панкреатитов, энтеритов и другой патологии тонкой кишки, неспецифических язвенных колитах, которые сопровождаются диареей, гипертонической кишкой, стеатореей, назначаются ферментные препараты, которые не содержат в своем составе желчных кислот и экстрактов СО желудка.

Для восстановления нарушенной моторики кишечника назначают миотропные спазмолитики, блокаторы натриевых каналов, блокаторы кальциевых каналов, для коррекции анемии — витамин В₁₂.

В заключение необходимо отметить, что СИБР не является самостоятельным заболеванием, а представляет собой вторичный синдром, который осложняет течение основного заболевания.

Изменения нормальной микрофлоры тонкой кишки, длительно протекающие скрыто, с привычными для больного явлениями диспепсии могут представлять существенную угрозу для здоровья и требуют от врача их своевременного выявления, диагностики основных вызывающих их причин и назначения адекватной терапии.

Назначение пробиотика Энтерожермина особенно показано при СИБР на фоне хронических заболеваний органов пищеварения, а также при острых кишечных инфекциях вирусной и бактериальной природы.

Список литературы находится в редакции.
UA.BCL.13.05.01

Кровотечения из верхних отделов же.

Эрозивно-язвенное повреждение слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки является одной из самых распространенных причин кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (КВО ЖКТ). Появление примеси крови в рвотных массах, черного жидкого стула и неизменной крови в каловых массах — хорошо известные всем врачам клинические признаки активного гастроинтестинального кровотечения. Последние исследования, посвященные изучению особенностей возникновения и течения КВО ЖКТ, раскрывают новые аспекты этой, казалось бы, хорошо изученной патологии.

Какие основные этиологические факторы КВО ЖКТ?

В настоящее время ведущую роль в появлении КВО ЖКТ отводят инфекции *Helicobacter pylori* (Hр) и приему ulcerогенных лекарственных средств (нестероидных противовоспалительных препаратов, НПВП). Среди других наиболее вероятных причин КВО ЖКТ С.Д. Crooks et al. (2013) называют наличие какой-либо сопутствующей негастроэнтерологической патологии (относительный риск 1,43; 95% доверительный интервал 1,35-1,52).

Тайванские ученые считают сахарный диабет (СД) независимым фактором риска КВО ЖКТ (ОР 1,44; 95% ДИ 1,11-1,86; $p < 0,001$), подчеркивая, что вероятность кровотечения на фоне СД возрастает, если пациент пожилого возраста имеет хроническое заболевание почек, отягощенный анамнез в отношении пептической язвы (ПЯ), принимает НПВП (Y.L. Peng et al., 2013).

По мнению K.W. Huang et al. (2013), хроническое obstructивное заболевание легких также является независимым фактором риска развития язвенного кровотечения (ОР 1,93; 95% ДИ 1,73-2,17).

Какие факторы влияют на прогноз при КВО ЖКТ?

Среди множества работ, посвященных определению прогноза у больных с КВО ЖКТ, следует особо выделить результаты проспективного многоцентрового исследования, проведенного S. Nahon et al. (2012). Проанализировав особенности течения заболевания у 2130 мужчин и 1073 женщин, госпитализированных по причине развития КВО ЖКТ, ученые отметили, что рецидив кровотечения имел место у 9,9% пациентов, при этом 8,3% из них скончались. Исследователи определили следующие независимые предикторы повторного кровотечения: необходимость в проведении гемотрансфузии (отношение шансов 19,1; 95% ДИ 10,1-35,9), концентрация гемоглобина < 10 г/дл (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,1-3,3), количество баллов по шкале Rockall (ОШ 1,4 на каждое повышение значения на 1; 95% ДИ 1,7-3,5). Независимыми предикторами летального исхода стали: количество баллов по шкале Rockall (ОШ 2,8; 95% ДИ 2,0-4,0), наличие сопутствующей патологии (ОШ 3,6 для каждой дополнительной патологии; 95% ДИ 2,0-6,3), систолическое давление < 100 мм рт. ст. (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,8-2,8).

По мнению S. Parasa et al. (2013), прогноз при КВО ЖКТ зависит от функционального состояния почек. Ученые установили, что смертность от почечной недостаточности у больных с язвенным кровотечением превосходит таковую у пациентов, не имеющих сопутствующей патологии почек (4,8 vs 1,9%; $p < 0,0001$; скорректированное ОШ 2,1; 95% ДИ 1,3-3,4).

A. Murata et al. (2012) считают СД фактором риска раннего летального исхода у больных с КВО ЖКТ (ОШ 2,285; 95% ДИ 1,161-4,497; $p = 0,017$), так как показатели 30-дневной внутригоспитальной летальности у больных с КВО ЖКТ и СД значительно превосходят аналогичный показатель у пациентов, не имеющих эндокринологической патологии (2,7 vs 1,1%; $p = 0,004$).

Возрастает ли риск КВО ЖКТ при проведении двойной терапии с использованием НПВП и антиагрегантов?

Одновременное назначение нескольких ulcerогенных медикаментов сопровождается значительным увеличением риска КВО ЖКТ. К этому выводу пришли тайванские ученые, наблюдавшие за состоянием больных острым коронарным синдромом ($n = 534$), получавших двойную терапию аспирином и клопидогрелем (K.W. Huang et al., 2013). Условно разделив время развития кровотечения на ранний (≤ 2 недели приема аспирина и клопидогреля) периоды, ученые установили, что наибольшая вероятность развития кровотечения приходилась на ранний этап двойной терапии (ОР 2,67; 95% ДИ 1,33-5,34). Дополнительный прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) в течение первых недель двойной терапии оказывал выраженный гастропротекторный эффект (ОР 0,10; 95% ДИ 0,01-0,71). На позднем этапе двойной терапии кровотечение чаще развивалось у лиц старше 75 лет (ОР 2,13; 95% ДИ 1,02-4,47) и у пациентов с отягощенным анамнезом в отношении ПЯ (ОР 3,27; 95% ДИ 1,28-8,34).

Следует ли возобновлять прием аспирина у больных, перенесших КВО ЖКТ и имеющих сопутствующую кардиологическую патологию?

Установлено, что прекращение приема малых доз аспирина после остановки кровотечения приводит к увеличению риска летального исхода и острых кардиоваскулярных событий. Ярким подтверждением этого постулата является работа, проведенная M. Derogar et al. (2013). Исследователи на протяжении двух лет наблюдали за 118 больными, получавшими низкодозовую терапию аспирином, часть из которых (40%) прекратила принимать антиагрегант после развития КВО ЖКТ. По завершении наблюдения оказалось, что 37% больных скончались в результате острой кардиоваскулярной патологии. В когорте пациентов с сопутствующей кардиологической патологией отмена аспирина сопровождалась 7-кратным увеличением риска летального исхода/острых кардиоваскулярных событий (ОШ 6,9; 95% ДИ 1,4-34,8) по сравнению с пациентами, продолжившими прием этого препарата в течение шести месяцев.