

# Синдром избыточного бактериального роста: современные возможности селективной деконтаминации

При наличии изменений бактериального состава в толстой кишке принято говорить о дисбиозе, тогда как нарушения состава микрофлоры в тонкой кишке сегодня обозначают термином «синдром избыточного бактериального роста» (СИБР). Известно, что в слизистой оболочке тонкой кишки имеются рецепторы для адгезии преимущественно аэробной микрофлоры, в то время как в толстой кишке преобладают рецепторы для фиксации анаэробных штаммов (А.А. Ильченко, Т.А. Мечетина, 2009; Ю.А. Шульпекова, 2003). Поэтому фактически в тонкой и толстой кишке человека имеются различные по видовому составу и численности биотопы. СИБР в тонкой кишке – это патологическое состояние, обусловленное избыточным заселением тонкой кишки (более 105 КОЕ на 1 мл аспирата) преимущественно фекальной микрофлорой, сопровождающееся симптомами хронической диареи и мальабсорбции. Типичными клиническими проявлениями СИБР являются боль в животе, метеоризм, диарея, синдром мальдигестии и мальабсорбции, воспаление и эрозии слизистой оболочки тонкой кишки, нарушение моторики кишечника, гиповитаминозы В<sub>12</sub>, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, снижение массы тела. Однако у части пациентов СИБР может протекать бессимптомно или сопровождаться неспецифическими симптомами, сходными с таковыми при синдроме раздраженного кишечника (Л.М. Немцов, 2015). Важно понимать, что СИБР не является самостоятельным заболеванием, он представляет собой вторичный синдром, сопутствующий многим заболеваниям как желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), так и других органов и систем.

Лечение СИБР должно быть комплексным и обязательно включать терапию основного заболевания, восстановление нормального состава кишечной микрофлоры и процессов пищеварения и всасывания. Важная роль в лечении СИБР отводится диетотерапии. Что же касается медикаментозного лечения, то перед назначением препаратов, содержащих пробиотические бактерии, пациентам с СИБР, как правило, необходимо провести так называемую селективную деконтаминацию или санацию кишечника с помощью антибактериальных препаратов. Поскольку микрофлора тонкой кишки представляет собой довольно сложное микробное сообщество, с этой целью используют антибактериальные средства широкого спектра действия: цiproфлоксацин, метронидазол, норфлоксацин, фуразолидон, тетрациклин и др. Однако большинство этих препаратов при приеме внутрь всасываются и оказывают системное действие, а также могут вызывать ряд нежелательных реакций со стороны различных органов и систем организма. Кроме того, при их применении возможно развитие резистентности патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Поэтому совершенно закономерен интерес ученых и практикующих гастроэнтерологов, вызванный появлением нового, фактически не всасывающегося в ЖКТ антибиотика рифаксимина (Альфа Нормикс). Препарат синтезирован лабораторией Alfa Wassermann в 1982 г., в 2010 г. одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для лечения диареи путешественников и печеночной энцефалопатии, а в 2015 г. – для лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК). В настоящий момент рифаксимин по праву рассматривается в качестве препарата выбора для коррекции СИБР.

Рифаксимин является полусинтетическим производным рифамицина SV и обладает широким спектром бактерицидного 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, вызывающую гастроинтестинальные инфекции и СИБР. В последние годы также было установлено, что в дополнение к прямому антибактериальному влиянию на бактерии, присутствующие в ЖКТ, рифаксимин может модулировать воспалительный ответ (противовоспалительные эффекты) и функции кишечной микробиоты (метаболизм, адгезивные свойства и вирулентность) (М. Pimentel, 2016).

Ключевым преимуществом препарата Альфа Нормикс, бесспорно, является то, что он практически не абсорбируется после перорального приема (в системный кровоток поступает менее 1% препарата), что убедительно подтверждено многочисленными клиническими исследованиями по оценке его фармакокинетики (J.J. Descombe et al., 1994; F. Rizzello et al., 1998; Z.-D. Jiang et al., 2000; C. Scarpignato, I. Pelosini, 2005, 2006). Отсутствие системной абсорбции обеспечивает хорошую переносимость рифаксимина и низкую частоту возникновения побочных эффектов на фоне его применения. Они ограничиваются главным образом нарушениями со стороны ЖКТ (например, тошнота, диспепсия, рвота, боль и спазмы в животе), являются легкими или умеренными и обычно самостоятельно проходят без необходимости изменения дозы препарата или приостановления терапии. Рифаксимин имеет высокий профиль безопасности, сравнимый с таковым у плацебо. Препарат не метаболизируется в печени, поэтому при его применении система цитохрома P450 не задействована и каких-либо клинически значимых взаимодействий с другими препаратами не установлено (C. Scarpignato, 2005). Учитывая тот факт, что рифаксимин практически не всасывается, его применение особенно перспективно у пациентов с сочетанием СИБР и таких сопутствующих заболеваний, при которых противопоказана системная

антибиотикотерапия. Установлено, что резистентность к рифаксимины практически не развивается (J.C. Gillis, R.N. Brogden, 1995; W.W. Hoover et al., 1993; A. Marchese et al., 2000).

Целесообразность клинического применения рифаксимина при СИБР различной этиологии обоснована с позиций доказательной медицины: препарат изучался в ходе многочисленных рандомизированных клинических исследований и на сегодня включен в целый ряд зарубежных рекомендаций. Так, в практическом Руководстве по печеночной энцефалопатии при хронической печеночной недостаточности, опубликованном в 2014 г. Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL) и Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени (AASLD), указывается, что назначение этого препарата рекомендуется с целью профилактики рецидивов печеночной энцефалопатии. Итальянские эксперты рекомендуют применять рифаксимин в дополнение к употреблению пищевых волокон с целью улучшения клинической картины у пациентов с симптомной дивертикулярной болезнью и указывают, что такой подход более эффективен в купировании симптоматики и профилактике рецидивов дивертикулита, чем использование только пищевых волокон (Рекомендации консенсусной конференции по дивертикулезу толстой кишки и дивертикулярной болезни, 2014). В Рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов по лечению СРК и хронического идиопатического запора, обновленных в 2014 г., подтверждается, что рифаксимин эффективен в уменьшении симптоматики СРК в целом и метеоризма при СРК с диареей (СРК-Д). Он также указывается в качестве возможного средства терапии СРК-Д в Рекомендациях по фармакологическому лечению СРК, выпущенных Американской гастроэнтерологической ассоциацией (2014).

Как упоминалось выше, в 2015 г. применение рифаксимина для лечения СРК-Д было официально одобрено FDA. Эффективность рифаксимина у данной категории больных объясняется способностью модулировать кишечную микробиоту, изменения которой лежат в основе развития клинических симптомов СРК-Д у ряда пациентов. Во многих клинических исследованиях (в частности, в исследованиях TARGET 1, 2 и 3) рифаксимин эффективно облегчал симптомы и уменьшал частоту рецидивов у пациентов с СРК-Д без снижения микробного разнообразия или повышения устойчивости бактерий к антимикробным препаратам (F. Mearin et al., 2015; M. Pimentel et al., 2011; A. Lembo et al., 2014). Показано, что клинические эффекты рифаксимина у пациентов с СРК-Д сохраняются и после окончания лечения. В то же время при необходимости повторного применения рифаксимина отмечается его высокая эффективность, выраженная в значительном ослаблении симптомов, связанных с СРК (М. Pimentel, 2016).

Еще одним интересным аспектом клинического применения препарата Альфа Нормикс является возможность его назначения в качестве альтернативной диагностической стратегии пациентам с предполагаемым СИБР. При использовании данного подхода рифаксимин назначается эмпирически на 7 дней в дозе 1200 мг/сут с последующей оценкой клинического эффекта такого лечения. Это особенно актуально с учетом сложности и недостаточной доступности в реальной клинической практике диагностических исследований, способных верифицировать СИБР (в частности, интестиноскопии с аспирацией содержимого тонкой кишки).

Следует отметить, что к настоящему времени проведено значительное количество исследований по сравнению рифаксимина с другими антибиотиками (ципрофлоксацин, норфлоксацин, хлортетрациклин, метронидазол, амоксициллина клавуланат и др.). В сравнении с хлортетрациклином рифаксимин характеризовался лучшей

переносимостью и эффективностью в лечении СИБР (А.А. Ильченко, Т.А. Мечетина, 2010; M. Vixquert Jimenez, 2009; H.L. Koo, H.L. DuPont, 2009). При сравнении с метронидазолом рифаксимин также продемонстрировал статистически достоверно более высокую эффективность у пациентов с СИБР (43,7 и 63,4% соответственно). При этом рифаксимин переносился гораздо лучше, чем метронидазол (D. Sigalet et al., 2013). При применении у пациентов с СИБР рифаксимин демонстрировал клиническую эффективность, аналогичную таковой у цiproфлоксацина, норфлоксацина и амоксициллина клавуланата. Однако даже при сопоставимой клинической эффективности применение не всасывающегося антибиотика рифаксимина представляется более целесообразным, поскольку к фторхинолонам и прочим системным антибиотикам достаточно быстро развивается резистентность условно-патогенной и патогенной микрофлоры (А.А. Ильченко, Т.А. Мечетина, 2010; D. Sigalet et al., 2013).

## Экспертное мнение



Практические аспекты клинического применения рифаксимина у пациентов с СИБР затронула в своем выступлении в рамках состоявшейся 7-8 апреля 2016 года в г. Киеве XVIII Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Гастроэнтерология», заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Наталья Вячеславовна Харченко.

– Количественные и качественные нарушения микробиоценоза в тонком кишечнике (СИБР) могут наблюдаться как при заболеваниях органов пищеварения (инфекционная диарея, хронический атрофический гастрит, дивертикулярная болезнь кишечника, хронические воспалительные заболевания кишечника, хронический гепатит, цирроз печени, постхолецистэктомический синдром, хронический панкреатит, СРК и др.), так и при патологии других органов и систем (таких как сахарный диабет, коллагенозы, ВИЧ-инфекция, алкоголизм и др.). Для коррекции этих дисбиотических нарушений в тонкой кишке гастроэнтерологам приходится назначать антибактериальные препараты. В данной клинической ситуации уникальным антибактериальным препаратом является рифаксимин, представленный на фармацевтическом рынке Украины под торговым названием Альфа Нормикс. Рифаксимин – это неабсорбируемый антибиотик с доказанным противомикробным эффектом в отношении аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Рифаксимин одобрен FDA для лечения СРК, печеночной энцефалопатии, кишечных инфекций (в том числе диареи путешественников). Кроме того, рифаксимин эффективно используется для лечения дивертикулярной болезни, хронических воспалительных заболеваний кишечника и с целью профилактики инфекционных осложнений при колоректальных оперативных вмешательствах.

Интересно, что рифаксимин не обладает традиционным антибактериальным эффектом. Одним из важных свойств рифаксимина является модификация вирулентности бактерий. Так, доказано, что на фоне применения рифаксимина отмечается модификация вирулентности энтеротоксигенных штаммов кишечной палочки. Рифаксимин модулирует микробиоту за счет увеличения содержания «полезных» бактерий, сохраняя стабильность общего числа кишечной микробиоты. Кроме того, рифаксимин угнетает адгезию патогенных бактерий к слизистой оболочке кишечника, оказывает противовоспалительное действие. Многие ученые даже стали рассматривать рифаксимин не просто как не всасывающийся антибиотик, а скорее как эубиотик с благоприятным антибиотикоподобным модулирующим действием на кишечную микробиоту. В настоящее время уже существует большое количество работ, убедительно подтверждающих высокую клиническую эффективность и безопасность рифаксимина, и этот препарат все шире используется в современной клинической практике. С целью коррекции дисбиотических нарушений взрослым пациентам Альфа Нормикс назначается по 400 мг 3 раза в день в течение 7 дней.

Подготовила Елена Терещенко

