

УДК 616.341-008.7-07

Л. О. МАТЯШ

/Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна/

Ефективність використання синбіотика Максібаланс у комплексній терапії синдрому надмірного бактеріального росту в тонкій кишці в пацієнтів із синдромом подразненої товстої кишки з діареєю

Резюме

Мета – оцінити ефективність синбіотика Максібаланс у комплексній терапії синдрому надмірного бактеріального росту в тонкій кишці (СНБР) у пацієнтів із синдромом подразненої кишки (СПК) з діареєю за допомогою водневого дихального тесту з глюкозою.

Матеріали та методи. Обстежено 66 хворих на СПК із діареєю, 30 пацієнтів склали контрольну групу. Діагноз СПК визначали згідно з Римськими критеріями IV (2016 р.). Діагноз СНБР підтверджувався за допомогою водневого дихального тесту (ВДТ) з глюкозою. Медикаментозне лікування пацієнтів обох груп включало використання спазмолітиків, рифаксиміну. Пацієнтам першої групи до лікування був доданий синбіотик Максібаланс. Амбулаторне спостереження за пацієнтами тривало 8 тижнів.

Результати. Після закінчення курсу лікування через 4 тижні (1 місяць) пацієнтам був проведений повторний ВДТ з глюкозою з метою контролю ефективності лікування, який показав негативний результат СНБР у 77 % пацієнтів. Пацієнти також повідомили про суттєве покращення стану та зменшення симптомів СПК після курсу лікування з додаванням до терапії синбіотика Максібаланс.

Висновки. Використання комплексної терапії СНБР у пацієнтів із СПК з діареєю, зокрема, невсмоктувальних антибіотиків широкого спектра дії, таких як рифаксимін, а також синбіотика Максібаланс, є безпечним та ефективним підходом до лікування СНБР, сприяє нормалізації, а також зменшенню симптомів СНБ у пацієнтів із СПК з діареєю та покращенню самопочуття.

Ключові слова: синдром надмірного бактеріального росту, синдром подразненої товстої кишки, водневі дихальні тести, Максібаланс, Картера, рифаксимін

Синдром подразненої кишки є частим діагнозом у гастроентерології, це патологічний стан, який визначається за Римськими критеріями IV (2016 р.) як рецидивний біль у животі щонайменше 1 день на тиждень протягом останніх 3 місяців, асоційований з двома і більше симптомами: зв'язок з дефекацією, зміною частоти випорожнення, зміною форми випорожнень [1]. Термін «синдром подразненої кишки» був запроваджений De-Lor в 1967 р. Попри те, що слово «синдром» свідчить про наявність певних симптомів, поняття «синдром подразненої товстої кишки» більше відповідає нозологічній одиниці [2]. При гістологічному дослідженні біоптатів слизової оболонки товстої кишки хворих із цим синдромом частіше визначається помірна інфільтрація лімфоїдними елементами з мінімальною кількістю полінуклеарів.

Близько 14–30 % людей у всьому світі страждає на цю патологію, у структурі гастроентерологічних хворих ця цифра збільшується до 49–70 % [3]. З іншого боку, відомо, що багато хворих із цим захворюванням до лікарів взагалі не звертаються, і лише третина з них проходить спеціалізоване обстеження та лікування. Частіше синдром подразненої кишки трапляється у жінок, хоча деякі автори стверджують, що співвідношення чоловіків та жінок однакове. Середній вік хворих становить 30–40 років. Однак завжди необхідно пам'ятати – якщо характерні симптоми синдрому подразненої

кишки з'являються в осіб старше 60 років, то слід виключити органічне захворювання [4].

Синдром надмірного бактеріального росту в тонкій кишці – стан, при якому порушуються якісний і кількісний склад мікробного біоценозу тонкої кишки (10^4 і більше колонієутворювальних одиниць на мілілітр (КУО/мл) [5].

Багато симптомів СПК є неспецифічними (здуття живота, спазми, дискомфорт у животі) і можуть імітувати симптоми СНБР [6, 7]. Оскільки симптоми СПК схожі з симптомами при СНБР (діарея, запор, здуття живота, гази та біль), була висунута гіпотеза про те, що багато пацієнтів із СПК мають також СНБР [8]. Насправді деякі вчені вважають, що діагноз СПК слід ставити під сумнів у пацієнтів з непідтвердженим СНБР або у тих пацієнтів, які не відповідають на лікування відповідними антибіотиками [9]. Ця теорія підтверджується низкою досліджень та публікацій, у яких повідомляється, що СНБР за даними дихальних тестів та тонкокишкового аспірату є поширенішим у хворих із СПК, порівняно з пацієнтами без СПК [10, 11]. Систематичний огляд та мета-аналіз досліджень, у яких вивчалась частота СНБР при СПК, показали, що поширення СНБР серед осіб, які відповідають діагностичним критеріям СПК, була від 4 до 64 % [12]. Наприклад, Pimentel та ін. повідомляють, що 84 % пацієнтів із СПК мали позитивний дихальний тест із лактулозою, що підтверджував СНБР, порівняно з 20 %

здорових людей [13]. Також Posserud та його колеги методом тонкокишкової аспірації виявляли підвищену кількість бактерій у тонкій кишці в хворих із СПК, порівняно з контрольною групою без СПК [14]. Kassinen та ін. виявили, що фекальна мікробіота в осіб із СПК значно відрізнялася від здорових суб'єктів, хоча не було жодних повідомлень про різницю у кількості бактерій [15]. Зв'язок між СПК та СНБР підтверджується також тим, що пацієнти із СПК після короткого курсу антибіотиків відчували покращення стану та зникнення симптомів, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо [16].

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на базі кафедри загальної практики (сімейної медицини) Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Обстежено 66 хворих у віці 18–65 років, в тому числі 38 жінок і 28 чоловіків, у яких були симптоми синдрому надмірного бактеріального росту в тонкій кишці при СПК із діареєю. Кожен пацієнт був зарахований у дослідження одразу після підписання інформованої згоди. Критеріями виключення із дослідження були прийом антибіотиків та глюкокортикостероїдів за останні 4 тижні до проведення дослідження, прийом проносних препаратів за 3 дні до проведення тесту, тяжкі супутні захворювання та стани: тяжка серцева та легенева недостатність, тяжкі неврологічні порушення, декомпенсований цироз печінки (клас С за Чайлд-П'ю), вірус гепатиту С та В, активна шлунково-кишкова кровотеча. Наступна інформація була записана для кожного пацієнта: вік, стать, зріст, вага, причина ендоскопії, ендоскопічні знахідки, інші захворювання та прийом препаратів. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували всім пацієнтам за стандартною формулою. Перед проведенням верхньої ендоскопії шлунково-кишкового тракту пацієнтам було запропоновано відповісти на питання у спеціальній анкеті з метою виявлення симптомів СНБР. Анкета включала питання щодо наявності симптомів СНБР: біль у животі або дискомфорт, здуття кишечника тощо, тобто оцінювали суб'єктивні відчуття. Відповідно до відповідей, пацієнти були класифіковані як такі, що мають симптоми СНБР, або ті, у яких вони відсутні.

Усім пацієнтам було проведено інструментальну діагностику: ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП), верхню фіброезофагогастроуденоскопію (ФЕГДС), фіброколоноскопію (ФКС), а також лабораторні аналізи: загальний та біохімічний аналіз крові, визначення ШОЕ, посів тонко- і товстокишкового вмісту, копрограма.

Діагноз СПК визначали за Римськими критеріями IV (2016 р.) – наявність у пацієнта рецидивного болю в животі щонайменше 1 день на тиждень протягом останніх 3 місяців, асоційованого з двома і більше симптомами: зв'язок з дефекацією, зміною частоти випорожнення, зміною форми випорожнень. Усі пацієнти також скаржилися на порушення психоемоційного стану (тривожність, порушення сну, надмірну збудливість).

Діагноз СНБР підтверджували за допомогою водневого дихального тесту (ВДТ) з глюкозою. Пацієнти приймали 50 г глюкози, розведеної в 250 мл води. Проби брали з 15-хвилинними інтервалами протягом 120 хв. Позитивним результатом вважали стійке

збільшення рівня водню до 12 ppm чи більше від вихідного протягом не менше двох послідовних проб.

Методом посіву товстокишкового вмісту ми порівняли кількісні показники товстокишкового посіву хворих обох досліджуваних груп пацієнтів та здорових осіб. Мікробний профіль вмісту товстої кишки в обох досліджуваних групах із СПК з діареєю значно відрізнявся від аналогічних показників здорових людей. У порівнянні зі здоровими людьми в обох групах хворих ми виявили достовірне ($p < 0,01$) майже в півтора рази зниження кількості *Lactobacillus*, збільшення в півтора рази грибів роду *Candida* ($p < 0,01$), в 2,5 рази – *Klebsiella* ($p < 0,002$). В них удвічі частіше висівався *Citrobacter* ($p < 0,05$) і майже втричі – *Staphylococcus* ($p < 0,001$). Натомість у досліджуваних групах, порівняно зі здоровими, відзначалося достовірне зменшення в півтора рази такових сапрофітів як біфідо-, лактобактерії та кишкова паличка з нормальними ферментативними властивостями ($p < 0,01$, $p < 0,005$ і $p < 0,05$). Також у хворих із СПК виявляли достовірне збільшення вмісту умовно патогенних мікроорганізмів, таких як *Enterococcus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella* і *Staphylococcus*.

Призначене нами лікування базувалося на IV рекомендаціях Римського комітету з вивчення функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту. Воно включало корекцію модифікованих факторів ризику, дотримання режиму харчування, low FODMAP дієти і виключення індивідуально непереносимих продуктів. Лікування синдрому подразненої кишки складається зі збалансованого раціонального харчування з переважанням продуктів, що містять харчові волокна, корекції психоемоційної сфери, підвищення фізичної активності та медикаментозних засобів, спрямованих на нормалізацію моторної функції кишечника, а також мікробного кишкового складу.

Медикаментозне лікування передбачало усунення абдомінального болю у пацієнтів обох досліджуваних груп пацієнтів. Патогенетично обґрунтованим було призначення релаксантів гладких м'язів, які сприяють зниженню тону м'язів кишкової стінки, розслабленню гладком'язових клітин кишкової стінки, покращенню кровообігу, а також зменшенню внутрішньопросвітнього тиску в кишечнику та відновленню пасажу кишкового вмісту. З цієї метою були призначені міотропні спазмолітики – отілонію бромід, мебеверину гідрохлорид у стандартних дозах 1–3 рази на добу курсом на 10–14 днів. При метеоризмі призначали симетикон по 2 капсули 3–5 разів на добу. Пацієнтам із СПК із переважанням діарейного синдрому призначали лоперамід (агоніст m-опіатних рецепторів) у невисоких дозах (2–4 мг на добу).

Відновлення нормальної кишкової мікрофлори у хворих із СПК приводить до полегшення симптоматики, в тому числі до зменшення болю і метеоризму, нормалізації випорожнень. З цієї метою пацієнтам досліджуваних груп призначали антибактеріальний препарат рифаксимін у дозі 1200 мг на добу курсом на 14 днів. Рифаксимін є напівсинтетичним рифаміцином, несистемним невисмоктувальним антибіотиком з ефективною бактерицидною активністю. Антибактеріальна дія охоплює грам-позитивні та грам-негативні мікроорганізми, як аероби, так і анаероби [17].

Дисбіотичні зміни при синдромі подразненої кишки найчастіше супроводжуються дефіцитом лакто- та біфідобактерій та збільшенням популяційного рівня умовно-патогенних мікроорганізмів.

нізмів, появою кишкової палички із зміненими ферментативними властивостями. У зв'язку з цим у лікувальному плані найефективніші пробіотичні, пребіотичні, а також синбіотичні препарати. Одним із таких препаратів є синбіотик Максібаланс, що є комбінацією про- та пребіотика для корекції мікробного кишкового складу. Кожна капсула (200 мг) містить *Streptococcus faecalis* T-110 – 30 млн, *Clostridium butyricum* TO-A – 2 млн, *Bacillus mesentericus* TO-A – 1 млн, *Lactic Acid Bacillus* – 50 млн (*Lactobacillus sporogenes*). *Clostridium butyricum* TO-A активно розмножується завдяки синбіотичному ефекту зі *Streptococcus faecalis* T-110 з утворенням масляної кислоти, яка пригнічує ріст патогенної мікрофлори, підкислює рН, регулює водно-електролітний баланс, стимулює проліферацію клітин слизової оболонки та нормалізує перистальтику кишечника. *Bacillus mesentericus* TO-A утворюють спори, які продукують амілолітичний фермент (амілазу) та протеазу, що сприяє кращому засвоєнню білків та вуглеводів.

З метою корекції психоемоційного стану, а саме нормалізації роботи нервової системи та зменшення рівня тривожності, був призначений комплексний рослинний препарат Картера – по 2 таблетки на добу 1 міс. Картера – природний адаптоген, який сприяє підвищенню стійкості нервової системи до стресу та покращенню якості сну.

Після закінчення курсу лікування через 1 місяць пацієнтам було проведено повторний ВДТ із глюкозою з метою контролю ефективності лікування.

Результати та їх обговорення

Після проведеного лікування в обох досліджуваних групах пацієнтів через 1 місяць повторно було виконано ВДТ із глюкозою. Негативний результат СНБР виявився у 77 % пацієнтів (n=35) (p<0,01), в тому числі у першій групі, з додаванням до схеми лікування синбіотика Максібаланс, негативний тест був у 89 % (n=29), порівняно з іншою групою – 68 % пацієнтів (n=22). Ми виявили зміни як тонкокишкового, так і товстокишкового мікробіому в хворих обох груп. У тонкій кишці досліджуваних груп хворих достовірно частіше, ніж у здорових, виявлявся надлишковий ріст мікроорганізмів (в першу чергу *Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Proteus* і *Klebsiella*). Така зміна тонкокишкової мікробіоти може бути однією з причин розвитку порушень моторики, зміни порога сприйняття і накопичення газу в кишечнику, тобто тих симптомів, які наявні у хворих досліджуваних груп.

У кишечнику пацієнтів обох груп також достовірно збільшилася кількість лактобактерій і зменшилася кількість клебсієл. Слід зазначити, що в першій групі пацієнтів також визначалося наростання лактобактерій і зниження умовно-патогенних мікроорганізмів, порівняно з 2 групою пацієнтів. Показано, що прийом синбіотика приводить до нормалізації мікрофлори як тонкої, так і товстої кишки. Відновлення нормальної кишкової мікрофлори у хворих із СПК приводило до полегшення симптоматики, в тому числі до зменшення болю, метеоризму і нормалізації випорожнень. Особливо ефективно комплексна терапія зі включенням синбіотика Максібаланс зменшує такі симптоми СПК як абдомінальний біль, метеоризм і діарея. Пацієнти повідомили також про

зменшення симптомів СПК, а також про суттєве покращення психоемоційного стану після курсу лікування з додаванням препарату Картера.

Висновки

Отримані дані дослідження вказують на те, що синдром НБР у тонкій кишці трапляється у більш ніж половини пацієнтів з діагнозом СПК з діареєю, і, отже, його слід підозрювати у хворих вказаної категорії. Використання синбіотика Максібаланс у комплексній терапії СНБР у пацієнтів із СПК з діареєю підвищує ефективність терапії та сприяє нормалізації кишкового мікробного складу, а також зменшенню симптомів СНБ у пацієнтів із СПК з діареєю та покращенню самопочуття.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Ткач С. М. Самое ожидаемое событие года в гастроэнтерологии: Римские критерии IV функциональных гастроинтестинальных расстройств / С. М. Ткач // Здоров'я України. – 2016. – № 2 (40). – С. 24–26.
2. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis / A. C. Ford, B. M. Spiegel, N. J. Talley, P. Moayyedi // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2009. – Vol. 7. – P. 1279–1286.
3. Frissora C. L. Review article: the role of antibiotics vs. conventional pharmacotherapy in treating symptoms of irritable bowel syndrome / C. L. Frissora, B. D. Cash // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 25. – P. 1271–1281.
4. Kassinen A. The fecal microbiota of IBS patients differs significantly from that of healthy subjects / A. Kassinen, L. Krogius-Kurikka, H. Makivuollo // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 133. – P. 24–33.
5. Brian E. L. Perspective: An easier diagnosis / E. L. Brian // Nature. – 2016. – No. 533. – P. S107.
6. Drossman D. A. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction / D. A. Drossman, W. L. Hasler // Gastroenterology. – 2016. – Vol. 150, Issue 6. – P. 1257–1261.
7. Barshop K. New Pathways, New Targets: Visceral Hypersensitivity Pathogenesis in Irritable Bowel Syndrome / K. Barshop, K. Staller // Clin. Transl.
8. Histamine receptor H1-mediated sensitization of TRPV1 mediates visceral hypersensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome / M. M. Wouters, D. Balemans, S. van Wanrooy [et al.] // Gastroenterology. – 2016. – Vol. 150, Issue 4. – P. 875–887.
9. Prevalence of small intestine bacterial overgrowth in patients with gastrointestinal symptoms / C. P. Martins, C. H. A. Chaves, M. G. B. Castro [et al.] // Arq. Gastroenterol. – 2017. – Vol. 54, No. 2. – P. 91–95.
10. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: диагностика и лечение : пер. с англ. / под ред. М. Ф. Ваези. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 223 с.
11. Kenneth B. New pathways, new targets: Visceral hypersensitivity pathogenesis in irritable bowel syndrome / B. Kenneth, K. Staller // Clin. Transl. Gastroenterol. – 2016. – No. 7 (2). – P. 146.
12. Abdominal pain response to rifaximin in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea / A. Lembo, S. C. Rao, Z. Heimanson, M. Pimentel // Clinical and Translational Gastroenterology. – 2020. – No. 11. – P. e00144.
13. Pimentel M. Eradication of small intestine bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome / M. Pimentel, E. J. Chow, H. C. Lin // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95, No. 12. – P. 3503–3506.
14. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome / I. Posserud, P. O. Stotzer, E. S. Brnsson [et al.] // Gut. 2007. – No. 56 (6). – P. 802–808.
15. Kassinen A. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects / A. Kassinen, L. Krogius-Kurikka, H. Makivuokko // Gastroenterology. – 2007. – No. 133. – P. 24–33.
16. Buono J. L. Health-related quality of life, work productivity, and indirect costs among patients with irritable bowel syndrome with diarrhea / J. L. Buono, R. T. Carson, N. M. Flores // Health Qual Life Outcomes. – 2017. – No. 15 (1). – P. 1–8.
17. Rifaximin versus other antibiotics in the primary treatment and retreatment of bacterial overgrowth in IBS / J. Yang, H. R. Lee, K. Low [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2008. – Vol. 53 (1). – P. 169–174.

Summary

Efficacy of the use of the synbiotic Maxibalance in the complex therapy of the small intestine bacterial overgrowth syndrome in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea

L. A. Matyash

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Aim. To evaluate the effectiveness of Maxibalance in the complex therapy of the small intestine bacterial overgrowth syndrome (SIBOS) in patients with irritable bowel syndrome (IBS) with diarrhea using a hydrogen breath test with glucose.

Materials and methods. 66 patients with PCOS with diarrhea were examined, 30 patients made up the control group. The diagnosis of PCOS was determined according to the Rome IV criteria (2016). The diagnosis of SNBR was confirmed using the hydrogen breath test (HBT) with glucose. Medical treatment of patients in both groups included the use of antispasmodics, rifaximin. To the patients of the first group, the synbiotic Maxibalance was added to the treatment. Outpatient observation of patients lasted 8 weeks.

The results. After the end of the course of treatment, 4 weeks (1 month) later, the patients underwent a repeated VDT with glucose in order to control the effectiveness of the treatment, which showed a negative result of SNBR in 77% of patients. Patients also reported a significant improvement in the condition and reduction of IBS symptoms after a course of treatment with the addition of the synbiotic Maxibalance to the therapy.

Conclusions. The data obtained from the study indicate that the small intestine bacterial overgrowth syndrome is present in more than half of patients diagnosed with IBS with diarrhea, and therefore it should be suspected in this category of patients. The use of complex therapy of SIBOS in patients with IBS with diarrhea, including non-absorbable broad-spectrum antibiotics such as rifaximin and probiotics Maxibalance is a safe and effective approach to the treatment of IBD, helps to normalize and reduce symptoms of heart failure in patients with IBS with diarrhea and improving well-being.

Key words: bacterial overgrowth syndrome, irritable bowel syndrome, hydrogen breath tests, Maxibalance, Kartera, rifaximin