

Влияние пробиотических или пребиотических добавок на антибиотикотерапию при чрезмерном развитии микрофлоры в тонком кишечнике: Сравнительная оценка

Rosa Rosania¹, Floriana Giorgio¹, Mariabeatrice Principi², Annacinzia Amoruso², Rosa Monno³, Alfredo Di Leo² и Enzo Ierardi^{1*}

¹ Отделение гастроэнтерологии, медицинский факультет, университет Фоджи, Италия;

² Отделение гастроэнтерологии,

ДЕТО, университет Бари, Италия; ³ Отделение гигиены, факультет общественного здравоохранения, университет Бари, Италия

Аннотация: Лечение синдрома чрезмерного развития микрофлоры в тонком кишечнике (SIBO) основано на антибиотиках. Было показано, что пробиотики дают аналогичные результаты, но исследования о пребиотиках отсутствуют. В данном исследовании оценивали в течение 6 месяцев последующего наблюдения добавление пробиотиков или пребиотиков к антибиотикам при лечении SIBO. Было зарегистрировано 40 пациентов (14 мужчин и 26 женщин), с соответствующими симптомами в брюшной полости и с отсутствием желудочно-кишечных заболеваний/предупреждающих симптомов. Диагностировали SIBO, если было соответствие показателей дыхательных водородных тестов с глюкозой и лактулозой. Пациенты были случайным образом разделены на две группы, однородные по полу и возрасту: пациенты группы 1 получали рифаксимин 400 мг/день в течение 7 дней/месяц, после чего *Lactobacillus casei* еще 7 дней, а пациенты группы 2 после курса антибиотикотерапии получали короткоцепочечные фруктоолигосахариды. Все пациенты заполняли опросник для субъективной оценки симптомов в соответствии с Римскими критериями III и Бристольской шкалой стула/формы кала до исследования и через 6 месяцев. Статистика: t-критерий Стьюдента и точный критерий Фишера В группе 1 значительное улучшение было достигнуто по 5 из 6 симптомов, а в группе 2 - по 4 из 6 симптомов (не было улучшений показателей «тошнота» и «количество испражнений»). Несмотря на то, что наблюдалась тенденция повышения эффективности пробиотиков по сравнению с пребиотиками, различие улучшения симптомов в процентах была незначительной (83,3% по сравнению с 66,6%; $p = 0,57$). Полученные предварительные данные демонстрируют хороший результат при последовательном применении антибиотиков и пробиотиков/пребиотиков у пациентов с SIBO.

Ключевые слова: Чрезмерное развитие микрофлоры в тонком кишечнике (SIBO), пробиотики, пребиотики, *Lactobacillus casei*, короткоцепочечные олигосахариды, антибиотики, рифаксимин, дыхательный водородный тест с глюкозой, дыхательный водородный тест с лактулозой, Римские критерии III.

© 2013 г. «Бентам Сайенс Пабlishерс» (Bentham Science Publishers)

ВВЕДЕНИЕ

Чрезмерное развитие микрофлоры в тонком кишечнике (SIBO) характеризуется качественным и количественным изменением кишечной микробиоты и обусловлено избытком микроорганизмов, особенно анаэробных, в просвете тонкой кишки в количестве

*Автор, которому следует направлять корреспонденцию: отделение гастроэнтерологии, медицинский факультет, университет Фоджи, университетская больница Реюнити, Виале Пинто, 71100, Фоджа, Италия; Тел: +39.0881.732604; Факс: + 39.0881.733848; Электронная почта: enzo.ierardi@fastwebnet.it

> 10⁵ КОЕ/мл сока тощей кишки [1]. Это распространенное заболевание, часто недооцениваемое, которое способно заметно повлиять на качество жизни пациентов [2].

Обычно его лечение основано на применении антибиотиков [3]; однако сложность симптоматики часто требует коррекции лечения [4]. В некоторых исследованиях было показано, что использование пробиотиков может позволить получить результаты, сравнимые с результатами применения антибиотиков [5], при этом не было проведено исследований для оценки потенциальной пользы использования пребиотиков. Кроме того, несмотря на то, что было показано, что пробиотики являются эффективной альтернативой антибиотикам, отсутствуют исследования возможного синергического эффекта этих вариантов лечения.

В связи с изложенным и было проведено настоящее исследование по оценке эффектов сочетания антибиотик-пробиотик или антибиотик-пребиотик в группе пациентов, страдающих SIBO. Мы сравнивали эффекты двух сочетаний, чтобы продемонстрировать их относительную эффективность в регуляции симптомов, о которых самостоятельно сообщали пациенты с SIBO.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

Было зарегистрировано 40 пациентов с SIBO (14 мужчин -М- и 26 женщин - F-, средний возраст составил 34,5 года, диапазон: 23-55 лет), направленных в наше отделение (отделение гастроэнтерологии, университетская больница Фоджи, Италия) по поводу хронических симптомов в брюшной области, у которых отсутствовали другие нарушения со стороны пищеварительной системы и предупреждающие симптомы.

Методы

SIBO был диагностирован с помощью дыхательных водородных тестов с глюкозой и лактулозой, и только когда оба теста были положительными, пациентов включали в исследование.

В частности, критерием для диагноза было наличие в обоих дыхательных тестах двух пиков водорода с первым увеличением > 10 ppm по сравнению с исходным значением, за которым следовало второе более заметное повышение после приблизительно 60 минут [6].

После поступления пациенты были разделены на две группы в соответствии с компьютерной рандомизацией:

Таблица 1. Исходная оценка и оценка через 6 месяцев симптомов у пациентов с SIBO, получавших добавки с пробиотиками при антибиотикотерапии

ПАРАМЕТРЫ	Исходная оценка	Оценка через 6 месяцев	P
Диффузная боль в животе	2,5±0,75	0,75±0,886	P<0,001
Боль в левой подвздошной области	2,25±1,03	0,75±0,886	P <0,002
Метеоризм	4±1,19	1±1,069	P <0,002
Флатуленция	4,37±0,74	1±1,195	P<0,001
Тошнота	1,5±0,75	0,125±0,353	P <0,01
Ежедневные испражнения	1,812±1,55	2,15±1,24	P = 0,085

Таблица 2. Исходная оценка и оценка через 6 месяцев симптомов у пациентов с SIBO, получавших добавки с пребиотиками при антибиотикотерапии

ПАРАМЕТРЫ	Исходная оценка	Оценка через 6 месяцев	P
Диффузная боль в животе	2±0	0,75±1,38	P <0,02
Боль в левой подвздошной области	3,25±1,035	0,75±1,38	P <0,005
Метеоризм	4,75±0,46	2,37±1,18	P<0,001
Флатуленция	4,75±0,46	2,5±1,19	P <0,001
Тошнота	2,5±1,6	2±1,51	P = 0,13
Ежедневные испражнения	1,875±1,642	1,75±0,70	P = 0,41

- а) Пациенты группы 1 (8 М/12 F, возрастной диапазон 23–36 лет, средний возраст 29 лет) получали рифаксимин 400 мг/день в течение 7 дней/месяц, затем получали *Lactobacillus casei* DG (капсулы, содержащие 24 миллиарда живых бактерий в одной суточной дозе, «Софар Спа» (Sofar SpA), Треццано, провинция Милан, Италия) в течение последующих 7 дней в течение 6 месяцев;
- б) Пациенты группы 2 (7 М/13 F; возрастной диапазон 23 - 55 лет, среднее значение 28,8) получали такую же дозу антибиотика в тот же период, затем они получали фруктоолигосахариды (Актилайт® саше, «Альфа Вассерман» (Alpha Wassermann), Болонья, Италия) в дозе 2,5 г/сут на протяжении последующих 7 дней в течение 6 мес.

Пробиотики и пребиотики, использованные в этом исследовании, являются пищевыми добавками и безрецептурными препаратами. Всем пациентам было предложено дать информированное согласие как на принятие на себя обязательств, так и на самостоятельное комплектование данных. Через 6 месяцев наблюдения они заполнили анкету, подготовленную в соответствии с Римскими критериями III, для субъективной оценки частоты, продолжительности и интенсивности симптомов [7]. В частности, учитывали диффузную боль в животе, боль, локализованную в левой подвздошной области, метеоризм, флатуленцию и, возможно, другие жалобы. Пациент присваивал каждому симптому оценку в диапазоне от 0 до 5. Для определения характера стула и оценки ежедневной дефекации использовалась Бристольская шкала [8]. Оценку проводили до начала исследования и через 6 месяцев.

Статистический анализ

Статистический анализ выполняли с использованием критерия Стьюдента для непарных данных (числовые значения показателей симптомов) и точного критерия вероятности Фишера (улучшение симптоматики в процентах или улучшение дефекации).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты, полученные в группе 1, сведены в таблицу 1. Наблюдалось статистически значимое улучшение по пяти симптомам (83,3%). Кроме того, наблюдалось статистически не значимое улучшение в показателе ежедневных испражнений.

Во второй группе было продемонстрировано статистически значимое улучшение по четырем учитываемым симптомам (66,6%), и результаты суммированы в таблице 2. Анализ результатов (точный критерий вероятности Фишера: 83,3% по сравнению с 66,6%) показал общее улучшение в 1-й группе, хотя оно не было статистически значимым ($p = 0,57$). Также в этой группе мы не обнаружили значительного увеличения числа ежедневных

испражнений.

Анализ показателей каждого отдельного пациента показал улучшение числа ежедневных испражнений и формы стула у 16 из 20 пациентов (80%) в группе 1, тогда как тот же результат был получен у 12 из 20 пациентов (60%) в группе 2, демонстрируя эффективное, хотя и не значимое различие ($p = 0,15$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В этом исследовании было сначала выполнено последовательное лечение симптомов SIBO и оценка их изменений с помощью субъективной оценки, основанной на Римских критериях III, до начала лечения и через 6 месяцев. До настоящего времени существующая практика при этом заболевании предлагает периодическую терапию антибиотиками, и лишь в немногих сообщениях было показано, что пробиотики могут улучшать симптомы также как антибиотики [3-5]. Предполагается, что эти результаты могут быть объяснены благотворным влиянием пробиотиков на адгезию «плохих штаммов» к клеткам кишечника, локальной модуляцией иммунной системы и регуляцией моторики кишечника [9]. Действительно, все эти факторы задействованы при развитии SIBO [10].

Тем не менее, эти результаты могут быть чисто умозрительными, так как мало известно о микробиоте тонкого кишечника вследствие ее относительной недоступности. Культуральные исследования, которые являются более точными, чем дыхательные тесты, даже если в настоящий момент они неосуществимы в клинической практике, показывают значительно меньшее количество бактерий в тонком кишечнике по сравнению с ободочной кишкой и заметный градиент от двенадцатиперстной кишки к дистальному отделу подвздошной кишки. В проксимальном отделе подвздошной кишки находятся аэробные грамположительные бактерии, в терминальном отделе находятся грамотрицательные и грамположительные анаэробные и факультативными анаэробные бактерии. Культурально-независимые исследования микробиоты тонкого кишечника немногочисленны и туманны, но в них предполагается, что стандартные методы культивирования не пригодны в виду сложности, которая включает индивидуальные различия, колебания во времени (даже в течение одного дня), возрастные различия и присутствие некоторых ранее не идентифицированных штаммов [11-13]. Более того, последние данные указывают на то, что на микробиоту тонкого кишечника может влиять быстрое поглощение и преобразование простых углеводов, и виды *Streptococcus* играют в этих процессах важную роль [14, 15]. Этот последний феномен обосновывает использование пребиотиков, которое было реализовано во второй группе пациентов. Насколько нам известно, отсутствуют исследования использования пребиотиков при SIBO, несмотря на то, что одним из трех критериев определения пребиотика является его селективное действие, стимулирующее рост пробиотиков и подавляющее патогенные микроорганизмы действие для поддержания «сбалансированной» флоры [16]. Кроме того, пребиотики могут оказывать влияние на восстановление повреждений слизистой оболочки путем продуцирования в результате ферментации бактериальной микробиоты короткоцепочечных жирных кислот, таких как масляная кислота, которая даже применяется при терапии воспалительных заболеваний кишечника [17].

Принимая во внимание, что применение плохо всасываемых антибиотиков при SIBO имеет целью уменьшить количество бактерий, инфицирующих тонкую кишку, добавление пребиотиков или пробиотиков может способствовать действию антибиотиков за счет указанных выше свойств [18].

В нашем исследовании последовательное введение рифаксимины и *Lactobacillus casei* DG дало хороший терапевтический результат с клинически значимым улучшением почти

всех учитываемых симптомов. Немного менее значимая и заметная польза была отмечена при добавлении пребиотиков. Возможное объяснение полученных клинических результатов может быть основано на добавлении к действию антибиотика «моющего эффекта» восстановления нормальной среды тонкой кишки за счет лактобактерий, которые обычно находятся в этой зоне в нагрузке около 100 КОЕ/г ткани. Польза пребиотиков может быть связана с их способностью к косвенной стимуляции роста лактобацилл и бифидобактерий [19], а также с их способностью восстанавливать повреждения слизистой оболочки путем участия в производстве короткоцепочечных жирных кислот, таких как масляная кислота.

На основании данного исследования можно предположить, что добавление пробиотиков и, в меньшей степени, пребиотиков к антибиотикотерапии SIBO может улучшить клинический исход, даже с учетом того, что для окончательного подтверждения выводов необходимы исследования, проведенные на большем числе пациентов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор (ы) подтверждает (ют), что в содержании этой статьи не имеется конфликта интересов.

ВЫРАЖЕНИЕ БЛАГОДАРНОСТИ

Отсутствует.

ССЫЛКИ НА ЛИТЕРАТУРУ

- [1] Gorbach SL. Intestinal microflora. *Gastroenterology* 1971; 60(6): 1110-29.
- [2] Grover M, Kanazawa M, Palsson OS, *et al.* Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: association with colon motility, bowel symptoms, and psychological distress. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20(9): 998-1008.
- [3] Lisowska A, Pogorzelski A, Oracz G, *et al.* Oral antibiotic therapy improves fat absorption in cystic fibrosis patients with small intestine bacterial overgrowth. *J Cyst Fibros* 2011; 10(6): 418-21.
- [4] Dahlqvist G, Piessevaux H. Irritable bowel syndrome: the role of the intestinal microbiota, pathogenesis and therapeutic targets. *Acta Gastroenterol Belg* 2011; 74(3): 375-80.
- [5] Soifer LO, Peralta D, Dima G, Besasso H. Comparative clinical efficacy of a probiotic vs. an antibiotic in the treatment of patients with intestinal bacterial overgrowth and chronic abdominal functional distension: a pilot study. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2010; 40(4): 323-7.
- [6] Khoshini R, Dai SC, Lezcano S, Pimentel M. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2008; 53(6): 1443-54.
- [7] Parodi A, Dulbecco P, Savarino E, *et al.* Positive glucose breath testing is more prevalent in patients with IBS-like symptoms compared with controls of similar age and gender distribution. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43(10): 962-6.
- [8] Mmguez Perez M, Benages Martinez A. The Bristol scale - a useful system to assess stool form? *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101(5): 305-11.

- [9] Hakansson A, Molin G. Gut microbiota and inflammation. *Nutrients* 2011; 3(6): 637-82.
- [10] Choung RS, Ruff KC, Malhotra A, *et al.* Clinical predictors of small intestinal bacterial overgrowth by duodenal aspirate culture. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(9): 1059-67.
- [11] Floch MH. Advances in intestinal microecology: the microbiome, prebiotics, and probiotics. *Nutr Clin Pract* 2012; 27(2): 193-4.
- [12] Booijink CC, El-Aidy S, Rajilic-Stojanovic M, *et al.* High temporal and inter-individual variation detected in the human ileal microbiota. *Environ Microbiol* 2010; 12(12): 3213-27.
- [13] Guschin DY, Mobarry BK, Proudnikov D, Stahl DA, Rittmann BE, Mirzabekov AD. Oligonucleotide microchips as genosensors for determinative and environmental studies in microbiology. *Appl Environ Microbiol* 1997; 63(6): 2397-402.
- [14] Ahmed S, Macfarlane GT, Fite A, McBain AJ, Gilbert P, Macfarlane S. Mucosa-associated bacterial diversity in relation to human terminal ileum and colonic biopsy samples. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73(22): 7435-42.
- [15] Zoetendal EG, Raes J, van den Bogert B, *et al.* The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates. *ISME J* 2012; 6(7): 1415-26.
- [16] Silk DB, Davis A, Vulevic J, Tzortzis G, Gibson GR. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(5): 508-18.
- [17] Ploger S, Stumpff F, Penner GB, *et al.* Microbial butyrate and its role for barrier function in the gastrointestinal tract. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1258: 52-9.
- [18] Simren M, Barbara G, Flint HJ, *et al.* Intestinal microbiota in [19] Lamsal BP. Production, health aspects and potential food uses of functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013; dairy prebiotic galactooligosaccharides. *J Sci Food Agric* 2012; 62(1): 159-76. 92(10): 2020-8.

Дата редакции: 30 ноября 2012 года

Получено: 19 мая 2012 года

Принято: 06 декабря 2012 года