

## ПРОБИОТИКИ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОБИОТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА «БАКТИСТАТИН» В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

Павленко В.В., Катаганова Г.А., Александрова С.Б., Кораблина Н.В., Павленко А.Ф.

*ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ставрополь, Россия (355000, г. Ставрополь, ул. Балакирева, 5), e-mail: gulj081181@yandex.ru*

Цель исследования — изучение эффективности пробиотика «Бактистатин» в комплексной терапии больных язвенным колитом (ЯК). Больные с ЯК были выделены в 2 группы: 1-я группа получали базисную терапию в сочетании с Бактистатином по 1 капсуле 2 раза в сутки. 2-я группа больных ЯК получала только базисную терапию. В группе сравнения больные получали заместительную ферментную терапию, спазмолитики, антисекреторные препараты в рекомендованных дозах + Бактистатин по 1 капсуле 2 раза в сутки – 3-я группа пациентов. Лабораторно-инструментальные исследования проводили до и после применения Бактистатина, в среднем через 3 недели. В 1-й группе больных ЯК в сравнении со 2-й на фоне приема Бактистатина к концу 3-й недели лечения у 8 больных достоверно уменьшились или исчезли боли в животе, у 6 пациентов уменьшились явления метеоризма и нормализовался стул (7 пациентов). В то же время в отношении остальных клинических симптомов только наметилась положительная динамика на фоне комбинированной терапии с Бактистатином ( $p>0,05$ ). Положительные сдвиги в клинических симптомах (в том числе показатели копрограммы – креаторея, стеаторея, амилорея) наблюдались также и у пациентов группы сравнения. После приема Бактистатина у пациентов 1-й группы и группы сравнения отмечалось увеличение (или нормализация) количества облигатной флоры, уменьшение кишечной палочки, клостридий. В то же время во 2-й группе пациентов отмечалась слабopоложительной динамика нормализации кишечного микробиоценоза в отсутствие пробиотика в комплексной терапии. Выводы: Бактистатин является эффективным препаратом для коррекции дисбиоза и окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды у больных язвенным колитом и у пациентов с хроническим панкреатитом с нарушенной кишечной микрофлорой. Препарат в комплексной терапии устраняет явления желудочной и кишечной диспепсии, опосредованно приводит к восстановлению двигательной активности кишечника и устранению болевого синдрома.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, пробиотик

## PROBIOTICS AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF THE PRO-BIOTIC COMPLEX «BAKTISTATIN» IN THERAPY OF PATIENTS WITH ULCER COLITIS

Pavlenko V.V., Kataganova G.A., Aleksandrova S.B., Korablina N.V., Pavlenko A.F.

*Stavropol state medical university, e-mail: gulj081181@yandex.ru*

The aim of the study was to examine the effectiveness of a probiotic «Battistini» in complex therapy of patients with ulcerative colitis. Patients with UC were allocated in 2 groups: the 1st group received basic therapy in combination with Baktistatin 1 capsule 2 times/day. Group 2 patients with UC received only basic therapy. In the comparison group patients received enzyme substitution therapy, antispasmodic drugs at recommended doses + Baktistatin 1 capsule 2 times/day - 3 group of patients. Laboratory tests were performed before and after application of Baktistatin, on average 3 weeks. In the 1st group of patients with UC in comparison with the 2nd on a background of reception of Baktistatin by the end of the 3rd week of treatment in 8 patients significantly decreased or disappeared abdominal pain, 6 patients decreased distension and normalized stool (7 patients). At the same time in respect of the remaining clinical symptoms only had a positive dynamics on the background of combination therapy with Baktistatin ( $P>0.05$ ). Positive changes in clinical symptoms (including i fecal analysis) was also observed among patients in the control group. After receiving Baktistatin in patients of the 1st group and the comparison group there was an increase (or normalization) of the number of obligate flora, decrease *Escherichia coli*, *Clostridium*. At the same time in the 2nd group patients had weakly positive dynamics of normalization of intestinal microbiocenosis in the absence of a probiotic in combination therapy. Conclusions: Baktistatin is an effective drug for the correction of dysbiosis and the redox potential of the intraluminal environment in patients with ulcerative colitis and in patients with chronic pancreatitis with disturbed intestinal microflora. The drug in the complex therapy eliminate the phenomenon of gastric and intestinal dyspepsia, indirectly leads to the recovery of motor activity of the intestine and eliminate pain.

Keywords: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Chron's diseases, probiotics

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – группа хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, включающая болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК). Этиология обеих разновидностей ВЗК неизвестна, хотя были определены несколько факторов в качестве значимых в их развитии. Среди них важное место занимает микрофлора кишечника, роль которой в последние годы пересмотрена. Деликатные симбиотические отношения между микрофлорой кишечника и «хозяином» при ВЗК меняются [5].

В последние годы проведено большое количество исследований для оценки роли пре- и пробиотиков в модуляции кишечной микрофлоры при разных состояниях (более частое определение — «микробиота»), которая включает в себя бактерии, грибки, бактериофаги и вирусы и действует как «орган» синергически с «хозяином», создавая самостоятельную сложную экосистему [3].

Большинство обычных методов лечения ВЗК направлено на модулирование иммунной системы. Для терапии этих заболеваний используются соединения 5-аминосалициловой кислоты, кортикостероиды, азатиоприн/6-меркаптопурин, метотрексат, циклоспорин, антитела к фактору некроза опухоли и другая биологическая терапия [6].

Полагая, что микрофлора играет определенную роль в патогенезе ВЗК, ряд воздействий может быть направлен на модуляцию микробиоты кишечника. Этот эффект достигают несколькими путями: антибиотикотерапией, назначением про- и пребиотиков, изменением характера диеты и др. [2, 4]. Полагают, что пробиотики, содержащие жизнеспособные организмы, могут оказать положительное воздействие на кишечную микробиоту и течение заболевания. Результаты последних исследований показали, что актуальным является использование не просто пробиотиков на основе живых микроорганизмов, а метабиотиков — препаратов на основе продуктов метаболизма или структурных компонентов пробиотических микроорганизмов [1].

Одним из ярких примеров метабиотиков является **Бактистатин** – комбинированный препарат на основе метаболитов *Bacillus subtilis*., цеолита и гидролизата соевой муки. *Bacillus subtilis* — грамположительная, *спорообразующая* аэробная почвенная бактерия. Первоначально была описана в 1835 г. как *Vibrio subtilis*, в 1872 г. была переименована в *Bacillus subtilis*. Название «сенная палочка» вид получил из-за того, что накопительные культуры этого *микроорганизма* получают из сенового экстракта. Является продуцентом некоторых *полипептидных* антибиотиков, а также *ферментов* (амилазы, протеазы). Пробиотический компонент — стерилизованная высушенная культуральная жидкость природной бактерии *Bacillus subtilis* – содержит комплекс биологически активных

метаболитов (лизоцим, бактериоцины, каталазы и др.). Пробиотический компонент в составе Бактистатина обеспечивает восстановление нормальной микрофлоры кишечника, угнетает патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, не влияя при этом на полезную микрофлору кишечника, обладает иммуномодулирующим действием за счет стимуляции синтеза интерферона и активации защитных клеток – макрофагов, способствует полноценному пищеварению. Природный сорбент цеолит сорбирует и выводит шлаки, токсины и аллергены, не вступая при этом во взаимодействие с витаминами, аминокислотами, белками и другими полезными веществами, оставляя их в желудочно-кишечном тракте, уменьшает различные виды интоксикации, в том числе при печеночной и почечной недостаточности, бактериальных пищевых отравлениях, способствует нормализации всех видов обмена веществ: жирового, белкового и углеводного, является источником широкого спектра необходимых микроэлементов, улучшает процессы пищеварения, нормализует перистальтику кишечника, уменьшает вздутие и спазмы, повышает иммунитет, улучшает функцию печеночных клеток, стимулирует регенеративные процессы. Цеолит обеспечивает дозированное высвобождение, адресную доставку на всем протяжении кишечника и пролонгированное действие компонентов Бактистатина благодаря постепенному высвобождению фиксированных на цеолите активных компонентов комплекса. Пребиотический компонент — гидролизат соевой муки, который обеспечивает максимально благоприятные условия для роста нормальной микрофлоры кишечника и восстановления микробного пейзажа организма и является естественным источником полноценного белка и аминокислот.

Нами изучена его эффективность в комплексной терапии 30 больных ЯК различной тяжести с синдромом кишечного дисбактериоза. Группу сравнения составили 10 больных с билиарнозависимым хроническим панкреатитом. Средний возраст пациентов с ЯК составил  $37,4 \pm 5$  лет, из них мужчин 18, женщин 12. Возраст пациентов в группе сравнения составил  $40,3 \pm 4$  года (соотношение мужчин и женщин 2:1).

Критерии оценки эффективности БАДА «Бактистатин»:

- динамика клинических симптомов заболевания;
- динамика лабораторно-инструментальных исследований (копрограмма, колоноскопия, бактериологическое исследование кала, ГКЖ-анализ кала на содержание КЖК).

Оценка переносимости и безопасности БАДА «Бактистатин» проводилась на основании регистрации побочных эффектов, отмеченных в регистрационных картах и дневниках наблюдений, а также по результатам общего и биохимического исследования крови.

Больные с ЯК были выделены в 2 группы. 1-я группа (15 пациентов) получали базисную терапию (салофальк, преднизолон, азатиоприн) в сочетании с Бактистатином по 1 капсуле 2 раза в сутки – 3 недели. 2-я группа больных ЯК получала только базисную терапию. В группе сравнения больные получали заместительную ферментную терапию (мезим-форте, креон, микразим, спазмолитики, антисекреторные препараты в рекомендованных дозах + Бактистатин по 1 капсуле 2 раза в сутки) — 3-я группа пациентов. Лабораторно-инструментальные исследования проводили до и после применения Бактистатина, в среднем через 3 недели.

Для проведения статистического анализа данных использовали пакет программы «Biostat 4.0». Качественные признаки описаны абсолютными значениями (n) и процентными долями (%). Для сравнения качественных признаков в одной группе до и после лечения использовали критерий Мак-Немара (McNemar's chi-square test),  $\chi^2$ . Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

В таблице 1 представлена динамика клинических симптомов у больных 1-й и 2-й групп с язвенным колитом и группы сравнения. Как видно из данных, представленных в таблице, в 1-й группе больных ЯК в сравнении со 2-й на фоне приема Бактистатина к концу 3-й недели лечения у 8 больных достоверно уменьшились или исчезли боли в животе, у 6 пациентов уменьшились явления метеоризма и нормализовался стул (7 пациентов). В то же время в отношении остальных клинических симптомов только наметилась положительная динамика на фоне комбинированной терапии с Бактистатином ( $p > 0,05$ , возможно, из-за малой выборки). Положительные сдвиги в клинических симптомах (в том числе показатели копрограммы – креаторея, стеаторея, амилорея) наблюдались также и у пациентов группы сравнения.

С целью изучения влияния Бактистатина на микрофлору кишечника у исследуемых пациентов мы распределили больных по степени выраженности дисбиоза, используя классификацию дисбактериоза по В.Н. Красноголовец (табл. 2). Согласно нашим данным у всех исследуемых пациентов был выявлен дисбиоз преимущественно 1-й, 2-й и 3-й степени. В 1-й и 3-й группах пациентов на фоне приема Бактистатина отмечено значительное снижение степени выраженности дисбактериоза или его полное исчезновение (при 1-й степени в сравнении со 2-й группой).

#### **Таблица 1**

Динамика клинических симптомов у больных до и после комплексной 3-недельной терапии Бактистатином

Клинический симптом	1-я группа больных ЯК (n=15)			2-я группа больных ЯК (n=15)			Группа сравнения (n=10)		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
Боль в животе	15 (100%)	7 (46,7%)	<0,05	15 (100%)	5 (33,3%)	<0,05	10 (100%)	5 (50%)	>0,05
Изжога	2 (13,3%)	0	>0,05	4 (26,7%)	1 (6,7%)	>0,05	6 (60%)	4 (40%)	>0,05
Отрыжка	2 (13,3%)	0	>0,05	3 (20%)	1 (6,7%)	>0,05	5 (50%)	3 (30%)	>0,05
Тошнота	4 (26,7%)	1 (6,7%)	>0,05	5 (33,3%)	3 (20%)	>0,05	7 (70%)	3 (30%)	>0,05
Рвота	0	0	-	0	0	-	3 (30%)	1 (10%)	>0,05
Горечь во рту	2 (13,3%)	0 (0)	>0,05	1 (6,7%)	0 (0)	>0,05	8 (80%)	2 (20%)	<0,05
Сухость во рту	0	0	-	0	0	-	4 (40%)	2 (20%)	>0,05
Урчание в животе	10 (66,7%)	5 (33,3%)	>0,05	12 (80%)	8 (53,3%)	>0,05	7 (70%)	6 (60%)	>0,05
Метеоризм	14 (93,3%)	8 (53,3)	<0,05	15 (100%)	12 (80%)	>0,05	10 (100%)	6 (60%)	<0,05
Диарея	15 (100%)	8 (53,3)	<0,05	12 (80%)	10 (66,7%)	>0,05	8 (80%)	5 (50%)	<0,05
Запор	0	0	-	3 (20%)	1 (6,7%)	>0,05	5 (50%)	3 (30%)	>0,05
Снижение аппетита	7 (46,7%)	4 (26,7%)	>0,05	8 (53,3%)	6 (40%)	>0,05	8 (80%)	4 (40%)	>0,05

*ПРИМЕЧАНИЕ. Здесь и далее: в числителе указаны абсолютное значение и процент встречаемости симптома до проведения терапии Бактистатином, в знаменателе — после проведения терапии Бактистатином*

**Таблица 2**

Распределение исследуемых больных по степени выраженности дисбактериоза

	0 степень		1 степень		2 степень		3 степень		4 степень	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1-я группа	0/0	0/0	6/1	40,0/6,6*	6/2	40/13*	7/3	47/20*	0/0	0/0
P <sub>1</sub> <0,05										
2-я группа	0/0	0/0	4/2	27/13	5/5	33/33	6/6	40/40	0/0	0/0
P <sub>2</sub> <0,05										
Группа сравнения	0/0	0/0	5/1	50/10*	5/0	70/0*	0/0	0/0	0/0	0/0

\* - P < 0,05 — в динамике лечения Бактистатином

P<sub>1</sub> – различия показателей 1-й и 2-й групп;

P<sub>2</sub> – различия показателей 3-й и 2-й групп

После приема Бактистатина у пациентов 1-й группы и группы сравнения отмечалось увеличение (или нормализация) количества облигатной флоры (бифидо- и лактобактерий), уменьшение неполноценной и гемолизирующей кишечной палочки, клостридий. В то же время во 2-й группе пациентов отмечалась слабopоложительной динамика нормализации кишечного микробиоценоза в отсутствие пробиотика в комплексной терапии (табл. 3).

Таблица 3

Влияние Бактистатина на состав микробной флоры у исследуемых больных

Микроорганизмы		1-я группа больных ЯК (n=15)			2-я группа больных ЯК (n=15)			Группа сравнения (n=10)		
		До лечения	После лечения	P	До лечения	После лечения	P	До лечения	После лечения	P
<u>Бифидобактерии</u> (норма $10^8-10^{10}$ )	$< 10^8$	14 (93,3%)	4 (26,7%)	$<0,05$	13 (86,7)	9 (60%)	$>0,05$	6 (60%)	1 (10%)	$<0,05$
<u>Лактобактерии</u> (норма $10^8-10^9$ )	$< 10^5$	11 (73,3%)	3 (20%)	$<0,05$	10 (66,7%)	7 (46,7%)	$>0,05$	7 (70%)	2 (20%)	$<0,05$
Кишечные палочки неполноценные (норма до 10%)	$>10\%$	12 (80%)	3 (20%)	$<0,05$	13 (86,7)	9 (60%)	$>0,05$	6 (60%)	3 (30%)	$<0,05$
Кишечные палочки гемолизирующие (норма 0)	$> 10^4$	9 (60%)	4 (26,7%)	$<0,05$	10 (66,7%)	6 (40%)	$>0,05$	0	0	-
Условно- патогенные энтеробактерии (норма до $10^4$ )	$> 10^4$	7 (46,7%)	0	$<0,05$	7 (46,7%)	2 (13,3%)	$>0,05$	2 (20%)	0	$>0,05$
Стрептококки (норма до $10^4$ )	$> 10^4$	7 (46,7%)	0	$<0,05$	6 (40%)	2 (13,3%)	$>0,05$	4 (40%)	0	$>0,05$
Золотистый стафилококк (норма 0)	$> 0$	0	0	-	0	0	-	0	0	-
<u>Клостридии</u> (норма $0-10^3$ )	$> 10^3$	5 (33,3%)	0	$<0,05$	4 (26,7%)	2 (13,3%)	$>0,05$	0	0	-
Грибы рода <u>Кандида</u> (норма $0-10^3$ )	$> 10^3$	4 (26,7%)	0	$>0,05$	6 (40%)	2 (13,3%)	$>0,05$	0	0	-

Методом газожидкостной хроматографии было исследовано количественное и качественное содержание короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) фракции С2-С4 (уксусная, пропионовая, масляная и анаэробные индексы (АИ) – отношение суммы концентраций пропионовой и масляной кислот к концентрации уксусной кислоты).

Результаты изучения абсолютного содержания КЖК в кале у больных исследуемых групп на фоне лечения Бактистатином или без него представлены в таблице 4, из которой следует, что в 1-й и 3-й группах больных на фоне приема Бактистатина отмечается повышение абсолютной концентрации кислот, заметна тенденция к формированию их нормального профиля, что отражается на изменении значения АИ, смещающегося в сторону нормальных величин. Во 2-й группе пациентов нормализация окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды к этому сроку лечения не столь заметна.

Таблица 4

Результаты исследования суммарного содержания КЖК (фракции С2-С6 с изомерами), профилей С2-С4 и значений анаэробных индексов (АИ) в группах больных

<i>Группы больных</i>	Сумма КЖК	Уксусная кислота	Пропионовая кислота	Масляная кислота	АИ
Контроль	10,51±2,5	0,521±0,001	0,145±0,02	0,167±0,003	-0,549(±0,013)
Группа 1-я	3,12±0,57* 6,45±1,04***	0,452±0,03* 0,6±0,001***	0,133±0,003 0,311±0,003***	0,197±0,004 0,211±0,02	-0,866 (±0,0013)* -0,512 (±0,01)***
Группа 2-я	5,23±1,03* 5,78±0,57*	0,540±0,003 0,611±0,5	0,213±0,12 0,304±1,02*	0,201±0,004 0,212±0,04	-0,766 (±0,013)* 0,712 (±0,03)***
Группа 3-я	2,17±0,77* 6,22±0,08***	0,312±0,07* 0,5±0,002***	0,333±0,05* 0,341±0,01*	0,2±0,01 0,411±0,002***	-0,511 (±0,03) -0,542 (±0,001)

\* P<0,05 — с контролем

\*\* P<0,05 — в сравнении до и после лечения

Примечание: в числителе – показатели до лечения, в знаменателе – после лечения

Таким образом, совместное использование базисных препаратов и Бактистатина при ЯК и билиарнозависимом панкреатите существенно повышает эффективность лечения этой патологии желудочно-кишечного тракта.

Механизм действия Бактистатина, впрочем, как и остальных пробиотиков, при ВЗК до конца не изучен. Не исключена способностью пробиотиков влиять на проницаемость мембран, модулировать иммунную систему слизистой оболочки, защищать поверхность слизистой оболочки кишки от патогенных микроорганизмов.

Известно, что в терапии хронического панкреатита основную роль играют ферментные препараты (базисные). У пациентов, получающих ферменты, эффект лечения может быть недостаточным или отсутствовать, что проявляется в сохранении симптомов диспепсии. Одной из причин является нарушение кишечного микробиоценоза (инактивация и разрушение ферментов микроорганизмами кишечника), а его восстановление приводит к регрессу клинических симптомов диспепсии.

### **Выводы**

1. Бактистатин является эффективным препаратом для коррекции дисбиоза и окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды у больных язвенным колитом и у пациентов с хроническим панкреатитом с нарушенной кишечной микрофлорой.
2. Препарат в комплексной терапии устраняет явления желудочной и кишечной диспепсии, опосредованно приводит к восстановлению двигательной активности кишечника и устранению болевого синдрома.
3. Бактистатин характеризуется хорошей переносимостью и отсутствием побочных эффектов.

### **Список литературы**

1. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции // Гастроэнтерология, приложение к журналу ConsiliumMedicum. – 2006. — № 2. – С. 4–18.

2. Осипенко М.Ф., Скалинская М.И., Размерица А.А Пробиотики и воспалительные заболевания кишечника // Гастроэнтерология, приложение к журналу Consilium Medicum.– 2013. — № 2.– С. 3–6.
3. Farrell RJ, LaMontJT. Microbial factors in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 2002.; 100 (7): 1539-46.
4. Rakoff-Nahoum S, PaglinoJ, Eslami-Varzaneh F et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. Cell 2004; 118 (2): 229-41.
5. Tyakht AV, Kostyukova ES, Maev LV et al. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia. Nature Communications 2013; 411: 1-66.
6. Veerappan GR, Betteridge J., Young PE. Probiotics for the treatment of inflammatory bowel disease. Curr. Gastroenterol. Reports 2012; 14 (4): 324-33

**Рецензенты:**

Корой П.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ставрополь;

Тарасова Г.Н., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону.