

**Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Центральный клинический санаторий для детей с родителями «Малаховка»
Федерального медико-биологического агентства»**

Отчет

Опыт применения симбиотика у взрослых с хроническими запорами

МОСКВА 2023г.

Актуальность темы исследования

Под запором подразумевается симптом, при котором частота акта дефекации достигает 3 раза неделю и реже, характеризующийся выделением твердого, скучного кала, сопровождающийся чувством неполного опорожнения прямой кишки, требующий дополнительных усилий (натуживание). Из данного определения следует вывод, что частота стула не является единственным критерием хронического запора (ХЗ.) Даже если частота дефекаций превышает 3 р./нед., но при этом имеются вышеупомянутые симптомы, то данное состояние должно быть расценено как ХЗ. Хронический запор может быть первичным и вторичным. На частоту первичных ХЗ влияет множество факторов, среди которых называли малоподвижный образ жизни, уменьшение потребления растительной клетчатки, преобладание в рационе животного белка, несоблюдение питьевого режима, стрессы и многие другие влияния внешней и внутренней среды. Запоры распространены чрезвычайно широко. По статистическим данным, в экономически развитых странах ХЗ страдают от 2 до 27% взрослой популяции, а также 60–75% больных, длительно находящихся в стационарах на постельном режиме .[Парфенов А.И 2011]. У пожилых людей после 60 лет частота ХЗ достигает 30–60%. Распространенность ХЗ у взрослого населения Москвы составляет от 15% у лиц в возрасте 18–24 лет до 50% у лиц в возрасте 65 лет и старше (в среднем 16,5%) [Прилепская С.И., Парфенов А.И., Лазебник Л.Б. и др.2011]

В странах Европы запорами страдают от 28 до 50% взрослого населения [Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D. et al. 2012]. Помимо низкой физической активности, имеют значение распространенность среди людей преклонного возраста заболеваний, сопровождающихся ХЗ, а также прием многочисленных лекарств, часть которых вызывают запор в качестве побочного эффекта.

Кроме того, существуют смешанные формы, когда хронический запор вызван совокупностью различных причин. Поэтому результаты лечения во многом определяются степенью воздействия на ключевые факторы патогенеза хронического запора.

По мнению большинства исследователей данной проблемы, в возникновении и прогрессировании запоров особенно велика роль нарушения природного равновесия микрофлоры в пищеварительном тракте. Восстановление утраченного баланса микроорганизмов, мирно сосуществующих в кишечнике и в норме не оказывающих патогенного действия на наш организм, в большинстве случаев позволяет устраниить причину запоров.

Пробиотики — живые микроорганизмы, которые при употреблении внутрь в достаточном количестве оказывают благотворное влияние на здоровье. Интерес к пробиотикам и их потребление достигли высокого уровня. В последние 10 лет пробиотики все чаще применяются для лечения хронического запора. Наиболее изученными из пробиотиков считаются бактерии родов Bifidobacterium и Lactobacillus. В систематическом обзоре по использованию пробиотиков для лечения запора у детей и взрослых вошло 5 рандомизированных клинических исследований, включая 3 у взрослых и 2 с участием детей. [Chmielewska A, Szajewska H.] Проведенный в этом обзоре анализ показал, что пробиотики статистически значимо улучшают консистенцию стула и повышают его частоту. Проведенное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование с участием 300 больных с хроническим запором, включая 151 мужчину и 149 женщин, разделенных на три группы лечения (плацебо, Lactobacillus plantarum LP01 и Bifidobacterium breve BR03 или Bifidobacterium lactis BS01), которое продолжалось 30 дней [Del Piano M, Carmagnola S, Anderloni A, et al]. В группах лечения пробиотиками было отмечено значительное уменьшение всех симптомов запора, причем выраженность этих изменений в обеих группах была примерно одинаковой. Авторы исследования сделали вывод о сходной эффективности использовавшихся в исследовании бактерий для лечения хронического запора.

Дизайн исследования

Цель исследования: Включение в комплексную программу санаторно-курортного лечения симбиотика «Микробиотик МИКСТ» пациентам с хроническими запорами и оценка его эффективности.

Задачи

1. Определить характер нарушений биоценоза кишечника у пациентов с хроническими запорами.
 2. Оценить эффективность коррекции выявленных нарушений биоценоза кишечника симбиотиком «Микробиотик МИКСТ» (капсулы) для нормализации микрофлоры кишечника. Эффективность будет оцениваться на основании выраженности клинических симптомов нарушения пищеварения и изучения метаболитов микрофлоры методом газожидкостной хроматографии.
- Определить сроки разрешения клинических проявлений хронических запоров у взрослых на фоне применения симбиотика «Микробиотик МИКСТ» (капсулы).

Практическая значимость работы

Включение в программу санаторно-курортного лечения симбиотика пациентам с хроническими запорами позволит улучшить состояние биоценоза и нормализацию стула.

Ожидаемые результаты

1. Исследование эффективности и безопасности включения симбиотика «Микробиотик МИКС» позволит расширить программу санаторно-курортного лечения пациентов с хроническими запорами, а также подтвердить необходимость включения симбиотика в индивидуальную программу санаторно-курортного лечения.
2. Применение симбиотика пациентам с хроническими запорами позволит улучшить состояние биоценоза и нормализацию стула.

Материал и методы

В исследование включены 52 пациента, поступивших в санаторий «Малаховка» для санаторно-курортного лечения с хроническими запорами в возрасте от 30 до 85 лет.

- Группа 1 (основная) – 33 пациентов с применением симбиотика «Микробиотик МИКСТ»

- Группа 2 (контрольная) – 19 пациентов без включения в комплексную терапию симбиотика.

Все пациенты получали санаторно-курортное лечение согласно стандартам санаторно-курортного лечения по соответствующей нозологии включающие в себя: лечебное питание, фитотерапию (исключая слабительные сборы), физиотерапевтическое лечение, лечебную физкультуру, бальнеотерапию.

Характеристика применяемого симбиотика «Микробиотик МИКСТ»:

Продукт содержит 10 активных клинически изученных штаммов:

- *Bifidobacterium: longum* subsp, *longum* 58B, *bifidum* 12;
- *Lactobacillus: brevis* (B-10903), *acidophilus* IK, 100-АШ, *lactis* subsp.748, *delbrueckii* subsp. *bulgaricus* 19, *acidophilus* H-5;
- *Propionibacterium freudenreichii* RYS-4-irf;
- *Streptococcus termophilus* 1-5 ш-24-с.

Ингредиенты используются в насыщенном виде, с применением традиционных процессов отжима сока цельного растения, с последующей сублимацией. Результат - 100% естественное концентрирование без добавок и наполнителей.

НЕ содержит ГМО.

Доза и режим приема «Микробиотика МИКСТ»: по 1 таб х 2 раза до еды 18 дней

Критерии исследования:

- Запор в анамнезе, т. е. пациент сообщил о возникновении ДВУХ ИЛИ БОЛЕЕ следующие критерии, по крайней мере, за 6 месяцев до отборочного визита:

1. два или менее спонтанных испражнений в неделю.
2. комковатый и/или твердый стул не менее четверти стула.
3. ощущение неполного опорожнения после не менее четверти стула.
4. натуживание при дефекации не менее четверти времени. сфинктера во время напряжение (клинические и/или электромиографические и/или манометрические данные приемлемый).

- Отсутствие органических аномалий толстой кишки при ранее проведенных исследований (из анамнеза или медицинской документации).
- Плохие результаты лечения слабительными и консультирования по диете.
- Запоры функционального, т. е. идиопатического характера.
- Наличие письменного информированного согласия пациента. - Пациент доступен для последующего наблюдения в течение 21 дня.

Критерий исключения:

- Запор, предположительно вызванный лекарствами.
- Наличие вторичных причин запоров, например: эндокринные нарушения, нарушения обмена веществ, неврологические расстройства.
- Врожденный мегаколон/мегаректум.
- История предшествующих абдоминальных операций, кроме гистерэктомии, операции по поводу болезни Меккеля дивертикул, аппендэктомия, холецистэктомия, пластика паха, спленэктомия, нефрэктомия или фундопликация.
- Известные или подозреваемые органические заболевания толстой кишки, т. е. непроходимость, карцинома или воспалительное заболевание кишечника.
- Активные проктологические состояния, которые считались причиной запоров.
- Свидетельство отсутствия расслабления тазового дна («канизм») как основной причины запоров.
- Клинически значимые отклонения биохимического состава крови, гематологии или анализа мочи при выборе
- Беременность или желание забеременеть в ходе применения симбиотика.
- Грудное вскармливание.
- Применение пробиотиков в течение последних 30 дней

Эффективность симбиотика оценивать по:

- динамике в процессе лечения клинических симптомов (абдоминальные боли, полнота опорожнения, частота и качество испражнений по данным индивидуального дневника);
- побочным действиям препарата или индивидуальной непереносимости; • органолептическим свойствам препарата;
- динамике показателей биохимического анализа крови (уровни билирубина, глюкозы, общего белка, аспартатаминотрансаминазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, креатинина);
- динамике клинического анализа крови (гемоглобин, лейкоциты, эритроциты, тромбоциты, СОЭ);
- содержанию короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в кале до и после приема Симбиотика «Микробиотик МИКСТ»;

Критерии клинической оценки эффективности лечения врачом и пациентом:

- отличным эффект - при исчезновении всех клинических симптомов;
- хорошим – при регулярном опорожнении кишечника, значительном уменьшении болей в животе и газообразования;
- удовлетворительным – при уменьшении отдельных клинических симптомов;
- неудовлетворительным – при отсутствии динамики основных симптомов или отрицательной их динамике.

Во время периода реабилитации больные пройдут следующий спектр обследований:

1. Подробный медицинский анамнез и сбор жалоб. При сборе анамнеза особое внимание будет уделено особенностям и характеру стула у пациентов (Приложение 1)

2. Физикальный осмотр с измерением уровня, АД, ЧСС, определением индекса массы тела (ИМТ)
3. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости
4. Общий анализ крови
5. Биохимический анализ крови
6. Оценка личностной шкалы проявлений тревоги (J. Teylor) в динамике.

Период наблюдения составлял 18 дней.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных результатов будет проводиться с использованием статистической программы «Statistical Package for the Social Sciences» (SPSS, версия IBM SPSS Statistics 26.0, 2018). Для анализа данных с нормальным распределением будут использованы параметрические статистические методы: t-критерий. В остальных случаях будут использоваться непараметрические статистические методы — U-тест Манна-Уитни, тест Вилкоксона, точный тест Фишера. Корреляционный анализ будет проводиться при помощи метода Спирмана.

Объем исследования

В настоящее проспективное исследование планируется включить 52 пациентов.

Всем пациентам, завершившим индивидуальную программу санаторно-курортного лечения следует рекомендовать продолжать прием «Микробиотика МИКСТ» самостоятельно с профилактической целью.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование проведено в сентябре 2021 г.- сентябре 2022г.. В соответствии с критериями в исследование было включено 52 пациента в возрасте 30 до 85 лет. Средний возраст наблюдаемых пациентов составил 64 года. Скрининг пациентов и включение их в исследование проведены на второй день пребывания в санатории. Рандомизация на группы осуществлялась методом конвертов. Из статистического

анализа исключено семь пациентов (10%) в связи с досрочным выбытием из санатория. В конечном итоге исследование завершили 52 пациента.

Таблица № 1

Сравнительная характеристика групп пациентов

Параметры	Группа 1		Группа 2	
	Абс.	%	Абс.	%
Всего пациентов	33	100,0	19	100,0
Возраст:				
максимальный	85		83	
средний	66		62	
минимальный	39		30	
мужчин	2	6	0	0
женщин	31	94	19	100
Клинические симптомы:				
Активные жалобы	31	94	18	94
сниженный аппетит	6	18	6	31,5
боли в животе	12	36,3	7	36,8
Изжога	6	18	7	36,8
Вздутие живота	20	60	12	60,7
Обложеный язык	12	45,7	13	68,5
Чувство неполного опорожнения кишечника	17	51,5	12	63
Запах из-за рта	15	45	11	57,1
Сопутствующая патология				
ГБ	10	40	9	45
ИБС				
Заболевания ЖКТ	7	28	5	25
Заболевания опорно-двигательной системы	4	16	4	20
Частота стула				
1 раз в 2 дня	8	24	8	42
1 раз в 3 дня	10	30	7	36,8
1 раз в 4 дня и более	5	15	3	15,8
Консистенция стула				
оформленный	7	21,2	6	31,5
тугой	15	45,5	8	42
овечий	11	33,3	5	26,3

Клиническое наблюдение за группой пациентов, получавших симбиотик «Микробиотик МИКСТ», позволило сделать заключение об его безопасности и хорошей переносимости: ни у одного больного не было отмечено появления аллергических реакций, или отказа от приема препарата.

У всех (100%) пациентов присутствовала сопутствующая патология: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, заболевания опорно-двигательной системы и др.)

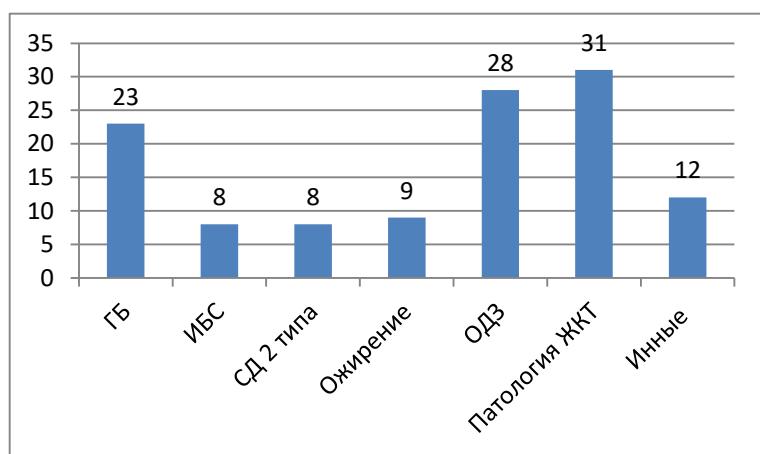


Рис № 1 Сопутствующая патология

Исходная частота стула в группе лечения плацебо составляла в среднем $2,11 \pm 2,24$ раза в неделю, в группах лечения симбиотиком — $2,30 \pm 2,24$. На фоне проведенного лечения частота стула в 1 группе составила $5,12 \pm 2,19$ раза в неделю. во второй группе $4,3 \pm 2,36$ раза.

Среди пациентов следует, что 1/3 пациентов страдала заболеваниями желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательной системы, гипертонической болезнью и др.

В момент включения пациентов в исследование сравниваемые группы не отличались по анамнестическим данным и частоте регистрации клинических показателей (табл. 1 и 2).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика клинического состояния пациентов в динамике наблюдения

Показатели	Частота регистрации признака (абс, %)		P χ^2
	Группа 1 (n=33)	Группа 2 (n=19)	

1	2	3	4
Активные жалобы (всего):			
до лечения	31 (94)*	18 (94)*	0,223
после лечения	1 (3)*	5 (26)*	0,009
Запах изо рта			
до лечения	15 (45)	11 (57,1)	0,367
после лечения	8 (22,9)	10 (52,6)	0,005
Вздутие живота			
до лечения	20 (60)*	12 (60,7)	0,954
после лечения	8 (22,9)*	10 (52,6)	0,090
Обложеный язык			
до лечения	15 (45,7)	13 (68,5)	0,954
после лечения	15 (45,7)	13 (68,5)	0,954
Сниженный аппетит			
до лечения	6 (18)	6 (31,5)	0,140
после лечения	5 (15)	5 (26,3)	0,010
Чувство неполного опорожнения			
до лечения	17 (51,5)*	12 (63)	0,107
после лечения	5 (15)*	9 (47)	0,023
Абдоминальный синдром			
до лечения	12 (36,3)*	7 (36,8)	0,425
после лечения	0*	4 (21)	0,108
Нарушения характера стула (всего)			
до лечения	23 (69,6)*	17 (89,0)	0,823
после лечения	7 (21)*	12 (63)	0,043

Примечание: * $p<0,05$ при сравнении изменения частоты события в одной и той же группе в динамике наблюдения (Мак-Немара χ^2)

В динамике наблюдения у пациентов обеих сравниваемых групп отмечено снижение частоты активных жалоб (не менее чем в три раза, см. табл. 2). Вместе с тем получавшие симбиотиком «Микробиотик МИКСТ» (в отличие от группы сравнения) перед выпиской из санатория не имели субъективных жалоб на нарушения самочувствия (см. табл.2). В качестве преимуществ симбиотика «Микробиотик МИКСТ» следует отметить ликвидацию абдоминального синдрома (болей в животе, болезненности при пальпации различных отделов живота), нормализацию характера стула, купирование симптомов диспепсии.

Изучение динамики клинических симптомов у пациентов с хроническими запорами в зависимости от проводимой терапии показало, что включение Клиническое наблюдение за группой пациентов, получавших симбиотика «Микробиотик МИКСТ», позволило сделать заключение об его безопасности и хорошей переносимости: ни у одного больного не было отмечено появления аллергических реакций, или отказа от приема препарата.



Рис № 2. Динамика купирования симптомов у пациентов с запорами

Включение в комплексную терапию способствовало более быстрой нормализации стула (таблица № 2). Так на фоне приема симбиотика происходила нормализация характера стула у 48,6% пациентов, тогда как в группе сравнения характера стула у 26% ($p \leq 0,05$ критерий χ^2).

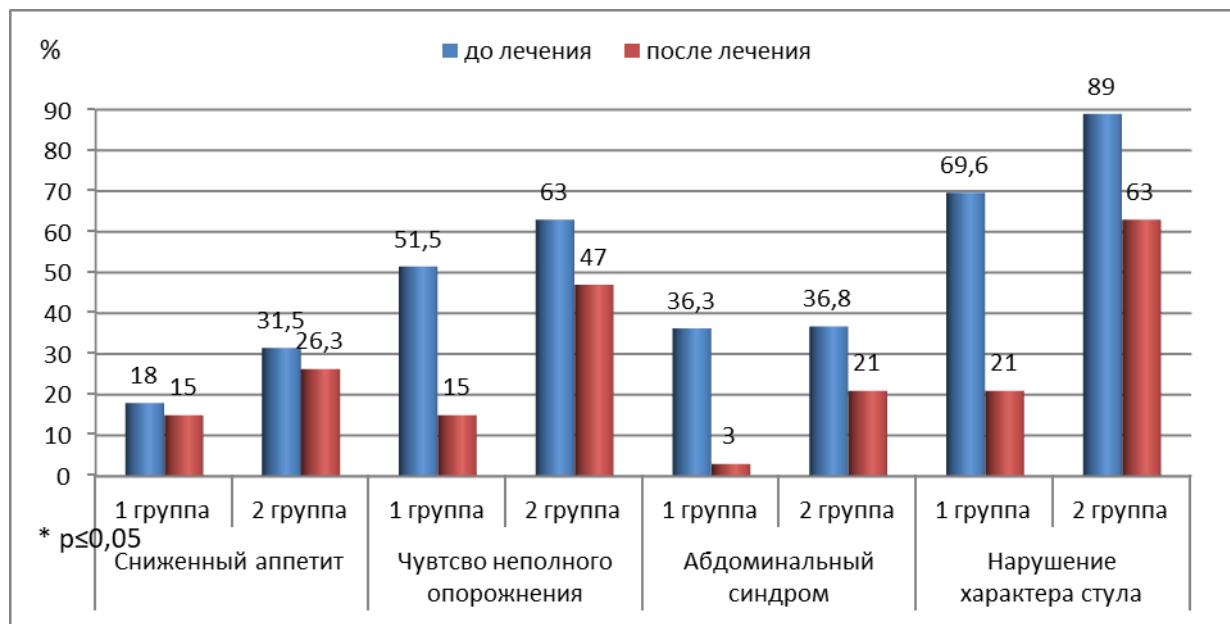


Рис № 3. Динамика купирования симптомов у пациентов с запорами

Купирование активных жалоб достоверно произошло в обеих группах на фоне комплексного лечения. На фоне приема симбиотика «Микробиотик МИКСТ» купирования активных жалоб у 91% пациента, в группе сравнения у 68%. Прием

пробиотика приводил к нормализации не только частоты и консистенции стула, но и к купированию диспепсических явлений, которые часто сопровождают хронические запоры. До начала исследований отмечено у 18% сниженный аппетит в основной группе и у 31,5 % в группе сравнения, болевой синдром (боли в животе связанные с приемом пищи или актом дефекации) у 36,3 % и 336,8% соответственно и явления диспепсии (тошнота, метеоризм, отрыжка и др.) у 60% и 60,7% пациентов соответственно. Так в основной группе на фоне терапии у 37,1% происходила купирование вздутие живота, купирование болевого синдрома у 33,3%. У пациентов группы сравнения положительная динамика была менее выраженной: болевой синдром купировался у 15,8% и явления диспепсии исчезли у 12%.

При обращении больных с жалобами на запоры для оценки изменения формы кала используется Бристольская шкала. При хроническом запоре форма кала соответствует 1-му и 2-му типам («овечий» или комковатый). Также важной характеристикой для определения запоров является увеличение времени транзита каловых масс по толстой кишке.

Важной характеристикой запоров является консистенция стула, оцениваемая в баллах. До начала терапии у 21 пациента из 33 в основной группе консистенция кала была плотной или твердой, в том числе типа «овечьего кала» (1-2 баллов). Уже к 18 дню приема симбиотика «Микробиотик МИКСТ», у 22 (66 %) пациентов консистенция стула нормализовалась и приобрела обычного стула (28 ребенка (82%)), тогда как в группе сравнения у 4 пациентов (21%).

Таблица №3

Динамика консистенции стула у пациентов с запорами по Бристольской шкале, балл

Оценка в баллах консистенции стула	1 группа (количество больных, %)				2 группа (количество больных, %)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	абс.	%	абс	%	абс	%	абс	%
1 балл	15*	45,5	2*#	6	11*	57	8*#	42
2 балла	9	27,3	3	9	5	26,3	7	36,8
3 балла	6	18*	22	66	2	10,5	3	15,8
4 балла	3	12	6	18	1	5,2	1	5,2

* p<0,05 до и после лечения в пределах одной группы
- p<0,05 после лечения в сравниваемых группах

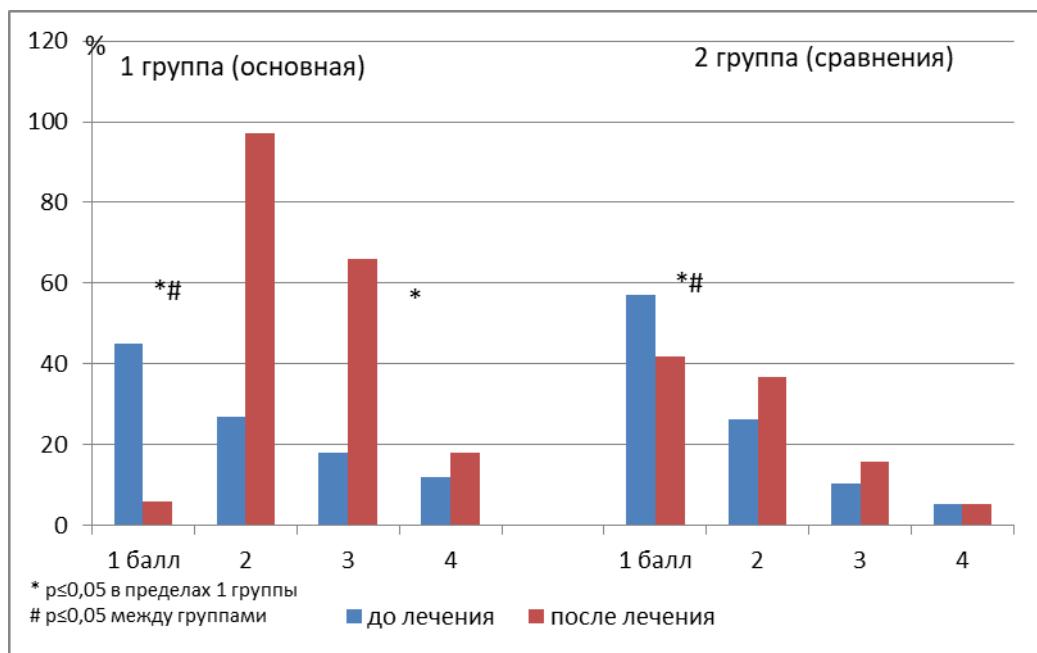


Рис № 4 Динамика консистенции стула

Полученные результаты свидетельствуют о том, что использование симбиотика «Микробиотик МИКСТ», в комплексной терапии хронических запоров на этапах реабилитации способствует более быстрому восстановлению частоты и консистенции стула, обеспечивает более быстрое купирование диспепсического синдрома, нормализации аппетита и купирования абдоминального болевого синдрома, повышает клиническую эффективность лечения.

Исследование содержания короткоцепочечных жирных кислот в кале у пациентов с хроническими запорами, получавших симбиотик «Микробиотик МИКС»

В лабораторных условиях методом ГЖХ- анализа были определены КЖК - уксусная (C2), пропионовая (C3), изомасляная (изо-C4), масляная (C4), изовалериановая (изо- C5), валериановая (C5), изокапроновая (изо-C6) и капроновая кислоты (C6) в кале пациентов обеих групп.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием стандартного статистического пакета Microsoft Excel для вероятности 95%. Для протяженных переменных рассчитывали средние величины, их стандартные отклонения и ошибки ($M \pm m$ для $p < 0,05$). Для сравнения средних показателей относительных единиц между изучаемыми группами и подтверждения их достоверности использовали линейный регрессионный анализ с вычислением доверительных интервалов угла наклона (a) и свободного члена (b) в уравнениях регрессии.

Результаты изучения абсолютной концентрации КЖК, профилей С2-С4, значений анаэробных индексов, в кале пациентов с хроническими запорами основной (симбиотик «Микробиотик МИКС») и контрольной групп представлена в таблице 5.

Таблица 5. Результаты изучения абсолютной концентрации КЖК (С2-С6), профилей С2-С4, значений анаэробных индексов, суммарного относительного содержания изокислот р(изоСn) в кале у пациентов исследуемых групп исходно и на фоне лечения.

Группы	Σ (С2-С6) мг/г	Уксусная Кислота (рС2, ед)	Пропионов ая Кислота (рС3, ед)	Масляная Кислота (рС4, ед)	АИ (ед)	Дельта АИ (норма/лечение)	рИзоСn
Норма	10,51±2,50	0,634±0,022	0,189±0,009	0,176±0,009	-0,576 (±0,012)	0	0,059 ± 0,003
Основная группа до (n1=17)	4,069±1,239	0,628±0,045	0,208±0,029	0,164±0,021	-0,613±0,046	ΔАИ (N)= -0,037	0,103±0,031*
Основная группа после	5,936±1,314	0,658±0,053	0,186±0,019	0,156±0,014	-0,541±0,029	ΔАИ (N)= 0,035 ед ΔАИ лечение=0,072 ед	0,087±0,024*
Контрольная группа до (n2=11)	3,548±1,122	0,655±0,041	0,184±0,023	0,161±0,018	-0,554±0,034	ΔАИ (N)= 0,022	0,097±0,010 *
Контрольная группа после	4,171±1,021	0,655±0,039	0,182±0,021	0,163±0,011	-0,563±0,036	ΔАИ (N)= 0,013 ед ΔАИ лечение= -0,009 ед	0,090±0,009 *

Примечание: $M \pm m$ - $p < 0,05$, * $p < 0,05$ по сравнению показателей исследуемых групп с нормой,

** $p < 0,05$ по сравнению показателей между исследуемыми группами, *** $p < 0,05$ по сравнению показателей исследуемых групп до и после лечения

Выявлено исходное снижение абсолютной концентрации кислот в кале пациентов, как в основной группе, так и контрольной по сравнению с нормой (в 2,6 и 3,3 раза соответственно).

При анализе данных на фоне лечения отмечена тенденция к увеличению абсолютного содержания КЖК С2-С6 в кале у пациентов изучаемых групп. При этом в основной группе пациентов, получавших симбиотик, абсолютная концентрация кислот увеличилась в 1,46 раза против 1,23 – в группе контроля.

Анализ профилей (относительной концентрации) ($pCn = Cn / (C2 + C3 + C4)$) отдельных КЖК (уксусной, пропионовой и масляной кислот), вносящих основной вклад в общее содержание КЖК С2-С6, приводит к выводу, что, никаких статистически значимых изменений в относительной концентрации уксусной, пропионовой и масляной кислот, ни в одной из групп как до, так и после лечения не определяется ($R^2 < 0,29-0,37$).

Дополнительно для количественной оценки изменения окислительно-восстановительного баланса в полости кишечника был рассчитан анаэробный индекс (АИ) (1).

АИ – это отношение суммы концентраций (С) восстановленных кислот к менее восстановленным: $(C_{\text{пропионовая}} + C_{\text{масляная}}) / C_{\text{уксусная}}$ (Гунзалус И., Стайнер Р., 1963).

Как видно из таблицы 5, статистически значимых различий в показателях АИ между исследуемыми группами и нормой, а также на фоне лечения (с учетом анализа значений дельта АИ) не получено.

Нами было оценено абсолютное содержание изокислот в кале у пациентов основной и контрольной группы.

¹ При расчете АИ необходимо учесть формальную степень окисления продуктов брожения. Для оценки степени окисления органических соединений обычно используют отношение сумм формальных зарядов атомов водорода и кислорода в молекуле. Например, в молекуле формальдегида - CH_2O это отношение равно единице - $[2\text{H}(+1):1\text{O}(-2)] = 1$. В этом случае принимают, что степень окисления молекулы равна нулю. Два дополнительных атома водорода изменяют степень окисления соединения на -1, один дополнительный атом кислорода - на +1. Тогда степени окисления уксусной, пропионовой и масляной кислот будут 0, -1, -2, соответственно. Иными словами, пропионовая и масляная кислоты более восстановлены, чем уксусная. Умножая степени окисления продуктов на их частоты, мы можем оценивать окислительно-восстановительный баланс брожения. В нашем исследовании для упрощения АИ рассчитывается по вышеуказанной формуле.

Содержание изокислот свидетельствует об изменении активности представителей микрофлоры (факультативной и УП), обладающей протеолитической активностью. Кишечные палочки, фекальные стрептококки рассматриваются как сильнейшие протеолитики. Анаэробные микроорганизмы также обладают возможностью утилизировать белки, однако их способность к протеолизу ниже, чем у представителей анаэробной флоры. (Готтишалк Г, 1982, , Шендеров Б.А.1998, Покровский В.И., 1999).

Отмечено резкое повышение абсолютного содержания изокислот с группой нормы (ОГ $0,347 \pm 0,099$ мг/г и КГ $0,276 \pm 0,092$ мг/г соответственно; при норме $0,631 \pm 0,011$ мг/г).

Выявлено повышение относительное содержание кислот в кале, как в основной группе, так и в группе контроля (таблица 5).

После лечения отмечается динамика к повышению абсолютного содержания изокислот до $0,361 \pm 0,101$ мг/г и $0,363 \pm 0,099$ ед соответственно, при снижении их долевого участия, более выраженного в основной группе (табл. 5) .

При детальном анализе исследования параметров КЖК, можно выделить 2 типа изменения профиля С2-С4: при 1-м типе наблюдается повышение относительного количества уксусной кислоты, при 2-м типе – повышение относительного содержания пропионовой и/или масляной кислот (по сравнению с группой здоровых лиц).

Таблица 6. Результаты изучения абсолютной концентрации КЖК (С2-С6), профилей С2-С4, значений анаэробных индексов, суммарного относительного содержания изокислот р(изоСn) в кале у пациентов исследуемых групп исходно и на фоне лечения (1 тип).

Группы	Σ (С2-С6) мг/г	Уксусная Кислота (рС2, ед)	Пропионовая Кислота (рС3, ед)	Масляная Кислота (рС4, ед)	АИ (ед)	Дельта АИ (динамика/ лечение)	рИзоCп
Норма	$10,51 \pm 2,50$	$0,634 \pm 0,022$	$0,189 \pm 0,009$	$0,176 \pm 0,009$	-0,576 ($\pm 0,012$)	0	$0,059 \pm 0,003$
Основная группа (1 тип) до	$1,704 \pm 0,97^*$	$0,709 \pm 0,033^*$	$0,174 \pm 0,025$	$0,117 \pm 0,021^*$	- $0,410 \pm 0,026^*$	$\Delta\text{AI} (N) = 0,122 \pm 0,032^*$	
Основная группа (1 тип) после	$4,288 \pm 1,31^*$	$0,668 \pm 0,026^{**},$ ***	$0,181 \pm 0,021$	$0,151 \pm 0,017^{**}$	- $0,497 \pm 0,029^*$	$\Delta\text{AI} (N) = 0,079 \text{ ед}$ ΔAI лечение = $-0,087 \text{ ед}$	$0,098 \pm 0,025$

Контрольная группа (1 тип) до	$2,162 \pm 1,02^*$	$0,716 \pm 0,034^*$	$0,143 \pm 0,019^*$	$0,141 \pm 0,018^*$	- $0,401 \pm 0,024^*$	ΔАИ (N)= 0,175	$0,124 \pm 0,042^*$
Контрольная группа (1 тип) после	$3,478 \pm 1,11^*$	$0,702 \pm 0,029^*, **$	$0,155 \pm 0,021^*, **$	$0,143 \pm 0,019^*$	- $0,455 \pm 0,032^*$	ΔАИ (N)= 0,121 ед ΔАИ лечение= -0,054 ед	$0,101 \pm 0,039^*$

Примечание: $M \pm m$ - $p < 0,05$, * $p < 0,05$ по сравнению показателей исследуемых групп с нормой, ** $p < 0,05$ по сравнению показателей между исследуемыми группами, *** $p < 0,05$ по сравнению показателей исследуемых групп до и после лечения

Изменения данных параметров связаны с активизацией аэробных микроорганизмов, представителей факультативной и остаточной микрофлоры – микроорганизмов *E.coli*, стрепто- и стафилококков (при 1-м типе), или активизацией анаэробных микроорганизмов, в частности родов бактероидов, пропионибактерий, фузобактерий, клостридий – при 2-м типе.

Значения анаэробных индексов при различных типах изменения профиля кислот, свидетельствуют об изменении среды обитания микроорганизмов, способствующей росту либо аэробных, либо анаэробных популяций микрофлоры. [1,2].

Т.К. данные параметры коррелированы, возможно это отразилось на результатах общего анализа.

Поэтому, все пациенты основной и контрольной групп для проведения сравнительного анализа были распределены на подгруппы в зависимости от относительной концентрации уксусной кислоты: основная подгруппа I («аэробный тип») (6 пациентов) с исходной относительной концентрацией уксусной кислоты больше 0,634 ед, и основная подгруппа II («анаэробный тип») (11 пациентов) с исходной относительной концентрацией уксусной кислоты меньше 0,634 ед.

Контрольная группа аналогичным образом также была разделена на две подгруппы: на контрольную подгруппу I (6 пациентов) и контрольную подгруппу II (5 пациентов).

Результаты абсолютной концентрации КЖК, профилей С2-С4, значений анаэробных индексов, в кале пациентов основных подгрупп и контрольных подгрупп представлены в таблицах 5 и 6.

Таблица 7. Результаты изучения абсолютной концентрации КЖК (С2-С6), профилей С2-С4, значений анаэробных индексов, суммарного относительного содержания изокислот р(изоСn) в кале у пациентов исследуемых групп исходно и на фоне лечения (2 тип).

Группы	Σ (С2-С6) мг/г	Уксусная Кислота (рС2, ед)	Пропионовая Кислота (рС3, ед)	Масляная Кислота (рС4, ед)	АИ (ед)	Дельта АИ (динамика/лечение)	рИзоCн
Норма	10,51±2,50	0,634±0,022	0,189±0,009	0,176±0,009	-0,576 (±0,012)	0	0,059 ± 0,003
Основная группа (2 типа) до	5,36±1,29*	0,583±0,027*	0,227±0,021*	0,189±0,019	- 0,723±0,031 *, **,**	ΔАИ (N)= -0,147	0,092±0,021*
Основная группа (2 типа) после	6,43±1,31*	0,643±0,024*, **,***	0,191±0,018**	0,169±0,015 ***	- 0,573±0,012 *, **,**	ΔАИ (N)= 0,003 ед ΔАИ лечение= 0,150 ед	0,067±0,014* *
Контрольная группа (2 типа) до	4,33±1,12*	0,581±0,021*	0,234±0,020*	0,185±0,017	- 0,738±0,034 *	ΔАИ (N)= -0,158	0,094±0,022 *
Контрольная группа (2 типа) после	4,55±1,22*	0,597±0,023*, ***	0,214±0,019*	0,188±0,016	- 0,693±0,02 7*	ΔАИ (N)= -0,117 ед ΔАИ лечение= 0,045 ед	0,086±0,019 *

Примечание: $M \pm m$ - $p < 0,05$, * $p < 0,05$ по сравнению показателей исследуемых групп с нормой, ** $p < 0,05$ по сравнению показателей между исследуемыми группами, *** $p < 0,05$ по сравнению показателей исследуемых групп до и после лечения

*, **, *** Для сравнения и подтверждения достоверности средних показателей относительных единиц между изучаемыми группами использовали линейный регрессионный анализ с вычислением доверительных интервалов угла наклона (a) и свободного члена (b) в уравнениях регрессии.

Как видно из таблиц 6 и 7 после окончания приема симбиотика в обеих основных подгруппах I и II отмечается повышение суммарного абсолютного содержания КЖК (ммоль/л) в 2,5 раза и в 1,2 раза по сравнению с контрольными (в 1,5 и 1,05) соответственно при 1 и 2 типе.

Данный факт свидетельствует о повышении численности и активности представителей индигенной микробиоты, особенно выраженный в основной группе.

Исходно у пациентов в основной подгруппе I наблюдался дисбаланс в профиле С2-С4 с повышенным относительным содержанием уксусной кислоты, снижением относительного содержания пропионовой и, особенно, масляной кислоты.

После приема ...в основной подгруппе I наблюдаются положительные изменения в профиле С2-С4.

В частности, отмечены значимые изменения в отношении снижения относительного содержания уксусной кислоты, повышения относительных значений пропионовой и масляной кислот.

Значение АИ вышло из области слабо отрицательных значений и практически нормализовалось с $-0,410 \pm 0,026$ ед до $-0,497 \pm 0,029$ ед. При этом ΔAI (N) составила 0,079 ед., ΔAI лечение = -0,087 ед

Тогда как в контрольной подгруппе I динамика показателей была менее выражена, о чем свидетельствуют значения индекса АИ: они отклонились в область более слабо отрицательных значений: с $-0,554 \pm 0,034$ ед до $-0,455 \pm 0,032$ ед., а ΔAI (N) составила 0,121 ед., ΔAI лечение = -0,054 ед.

После лечения отмечается снижение относительного содержания изокислот, более выраженное ($p < 0,05$) в основной группе.

В данном случае изменения в профиле кислот у пациентов основной подгруппы I, а именно повышение относительное повышение содержания пропионовой и масляной кислот, можно связать с увеличением количества и активности представителей бактерий, производящих пропионат и бутират. Динамика содержания изокислот свидетельствует о снижении активности представителей микрофлоры (факультативной и УП), обладающей протеолитической активностью.

Исходно у пациентов в основной подгруппе II наблюдался дисбаланс в профиле С2-С4 с пониженным относительным содержанием уксусной кислоты, высоким

уровнем в основном пропионовой кислоты и незначительно повышенным уровнем масляной кислоты.

После окончания приема отмечены изменения в профиле С2-С4 кислот: повышение относительного содержания уксусной кислоты при снижении уровня пропионовой и нормализации содержания масляной кислоты в основной подгруппе.

Значение АИ отклонилось из области резко отрицательных показателей –с $-0,723 \pm 0,031$ ед в область нормальных значений: $-0,573 \pm 0,012$ ед.; **ΔАИ (N)** составила 0,003 ед., а **ΔАИ лечение** $-0,150$ ед.

В данном случае изменения в профиле кислот у пациентов исследуемой подгруппы II, а именно повышение относительного содержания уксусной кислоты, можно связать с увеличением количества и активности представителей молочнокислой флоры (бифидо- и лактобактерий, являющихся продуcentами уксусной и молочной кислот). Изменение содержания пропионовой и масляной кислот по-видимому связаны со снижением активности факультативной анаэробной флоры и с восстановлением их утилизации клетками кишечника.

В тоже время в контрольной подгруппе II исходно отмечавшийся дисбаланс относительного содержания КЖК не претерпел каких-либо существенных изменений концу исследования.

АИ в этой подгруппе продолжал оставаться в области резкоотрицательных значений -- $0,738 \pm 0,034$ ед (до лечения) и $-0,693 \pm 0,027$ ед. после лечения; **ΔАИ (N)** составила - **0,117** ед., а **ΔАИ лечение** = **0,045** ед.

После лечения отмечается снижение относительного содержания изокислот, более выраженное ($p < 0,05$) в основной группе.

Выводы:

1. Симбиотик «Микробиотик МИКСТ» является эффективным средством в комплексной терапии хронических запоров у взрослых пациентов на этапах реабилитации.

2. Использование симбиотика «Микробиотик МИКСТ» сокращает длительности ряда симптомов у пациентов с хроническими запорами – диспепсии, периодического абдоминального болевого синдрома.
3. На фоне использования симбиотика «Флорин-форте» в комплексной терапии на этапах реабилитации наблюдается достоверно более быстрая нормализация частоты и консистенции стула.
4. Применение «Микробиотика МИКСТ», имеет благотворное влияние на частоту и консистенцию стула у взрослых с запором
5. Использование «Микробиотика МИКСТ» помогает модифицировать микробиоту пациентов с хроническими запорами:
 - Увеличение суммарного абсолютного содержания КЖК свидетельствует о повышении численности и активности представителей индигенной микробиоты.
 - Происходит восстановление (или тенденция к восстановлению) качественного состава микроорганизмов, в т.ч. обладающих протеолитической активностью.
 - Причем тенденция к нормализации микробиоты отмечается как при аэробном, так и при анаэробном типах ее исходного нарушения.

Литература

1. Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта. Докт. дисс. Москва 2003. 299
3. Готтишалк Г. Метаболизм бактерий. Перевод с английского, Москва, «Мир», 1982
4. Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: Probiotics for functional constipation. World J Gastroenterol 2010;16:69-75.
5. Del Piano M, Carmagnola S, Anderloni A, et al. The use of probiotics in healthy volunteers with evacuation disorders and hard stools: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. J Clin Gastroenterol 2010;44(Suppl 1):S30-4.