ZU_2013_04.qxd 07.03.2013 10:48 Page 58

А.Н. Корж, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей практики – семейной медицины Харьковской медицинской академии последипломного образования

Клиническая эффективность Ротабиотика у больных антибиотикассоциированной диареей

Широкое внедрение в клиническую практику антибактериальных лекарственных средств явилось началом нового этапа в борьбе с инфекционными болезнями. Вместе с тем в практике врача существуют две серьезнейшие проблемы, связанные с назначением антибактериальной терапии (АБТ): во-первых, это необоснованно широкое назначение антимикробных препаратов при инфекционных заболеваниях вирусной этиологии, во-вторых – нерациональный выбор антибиотиков в различных клинических ситуациях [1, 2].

А.Н. Корж

Наиболее частыми неблагоприятными явлениями на фоне проводимой АБТ являются аллергические, токсико-аллергические и диспепсические реакции. Кроме того, отдельного внимания заслуживают развитие антибиотикоустойчивых штаммов патогенных микроорганизмов, нарушение микробного баланса и возникновение антибиотикоассоциированных состояний, а также развитие дисбактериозов.

В последнее время особое внимание уделяется развитию антибиотикоассоциированной диареи (ААД) вследствие применения антибактериальных препаратов (АБП). Об ААД может идти речь, если на фоне приема АБП имеют место не менее 3 эпизодов неоформленного стула в течение 2 последовательных дней или более. Симптомы ААД у большинства пациентов возникают во время лечения антибиотиками, а у 30% больных – через 1-10 дней после его прекращения. Вызывать ААД могут АБП различных классов (пенициллин, ампициллин, цефалоспорины, тетрациклин, эритромицин, линкомицин и др.), причем путь введения препаратов не имеет принципиального значения, так как при парентеральном введении антибиотики воздействуют на микрофлору и слизистую оболочку кишечника, выделяясь со слюной, желчью и кишечными секретами [3, 4].

АБП подавляют не только рост патогенных микроорганизмов, но и нормальную микрофлору кишечника. В результате размножаются сапрофитные микробы, которые приобретают патогенные свойства с высокой устойчивостью к лекарственным препаратам. Это прежде всего стафилококки, Proteus spp., дрожжевые грибы, в первую очередь Candida albicans, Enterococcus faecalis, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella enterocolitica. Кроме того, диарея на фоне приема антибиотиков нередко связана с подавлением метаболизма углеводов, короткоцепочечных жирных кислот и желчных кислот, повреждением слизистой оболочки и нарушением моторики. Бактерии толстой кишки используют углеводы в качестве источника энергии. Анаэробы переваривают углеводы с образованием молочной кислоты и короткоцепочечных жирных кислот. Снижение метаболизма углеводов сопровождается развитием осмотической диареи, особенно если в рационе присутствуют плохо перевариваемые углеводы, такие как фруктоза сорбит.

По разным данным, ААД развивается у 3-30% госпитализированных пациентов, принимавших АБП; приведенный показатель зависит от профиля стационара, используемых антибиотиков и наличия предрасполагающих факторов [3, 5].

Классификация

Выделяют два варианта ААД – идиопатическую и диарею, обусловленную микроорганизмом Clostridium difficile.

Терминологическое определение «идиопатическая» подчеркивает, что при этом состоянии в большинстве случаев не удается выявить конкретного возбудителя, вызывающего развитие заболевания. В качестве возможных этиологических факторов идиопатической ААД рассматриваются Clostridium perfringens, бактерии рода Salmonella, стафилококк и протей, энтерококки, а также дрожжевые грибы.

Факторами риска развития идиопатической ААД являются:

- возраст до 5 лет и старше 65 лет;
- тяжелые соматические заболевания в анамнезе;
- хронические заболевания органов пищеварения;
- несоблюдение режима приема АБП (слишком короткий или длительный курс, частая смена антибиотиков);
- высокие дозы АБП.

Диарея может развиваться из-за стимуляции двигательной активности кишечника собственно АБП (гиперкинетическая диарея), за счет неполного всасывания некоторых антибиотиков из просвета кишечника (гиперосмолярная диарея). Наиболее вероятным патогенетическим механизмом возникновения идиопатической ААД считается нарушение состава кишечной микрофлоры, в результате которого развивается чрезмерная деконъюгация желчных кислот, поступающих в просвет толстой кишки и стимулирующих секрецию хлоридов и воды (секреторная диарея) [2-4].

Как правило, данный вариант ААД протекает с умеренным диарейным синдромом; наличие патологических примесей в кале, лихорадки не характерно. Иногда нарушение стула сопровождается абдоминальным болевым синдромом, связанным с усилением двигательной активности кишечника. При эндоскопическом исследовании воспалительные изменения слизистой оболочки толстой кишки не выявляются. Как правило, развитие осложнений для идиопатической ААД не свойственно.

ААД инфекционной природы обусловлена колонизацией кишечника условно-патогенными штаммами разных бактерий. Наиболее тяжелое острое воспалительное заболевание кишечника, вызванное микроорганизмом Clostridium difficile и, как правило, связанное с применением антибиотиков, – псевдомембранозный колит (ПМК). Причиной развития данного заболевания почти в 100% случаев является инфекция C. difficile. Это облигатно-анаэробная грамположительная спорообразующая бактерия с природной резистентностью к большинству антибиотиков, токсинобразующие штаммы которой являются основным возбудителем госпитальных колитов, в том числе ПМК (наиболее тяжелого, характеризующегося высокой летальностью – до 15-30%) [6-8]. Нетоксигенные штаммы бактерии являются непатогенными для человека. C. difficile благодаря устойчивости к воздействию физических и химических факторов, а также способности образовывать споры может длительное время находиться во внешней среде.

Клиническая картина

Клиническая картина дисбиотических нарушений неспецифична и не зависит от характера этих нарушений. Основными клиническими проявлениями изменений микрофлоры кишечника, развившихся на фоне АБТ, являются нарушение аппетита, метеоризм различной степени выраженности, абдоминальный болевой синдром и неустойчивый стул (полифекалия, диарея, запор). Наиболее часто встречается ААД. По данным эпидемиологических исследований, появление симптомов ААД как во время проведения АБТ, так и в течение 2 мес после ее завершения отмечено у 5-62% пациентов в общей популяции [1-3]. Среди детей, получавших антибиотики широкого спектра действия, частота регистрации диареи превышает 11%, достигая в отдельных наблюдениях 62% [3-5].

Клиническая картина ААД варьирует от легкого разжижения стула до фульминантных форм ПМК. Последний характеризуется водной диареей, лихорадкой (80% случаев), лейкоцитозом (80% случаев) и формированием псевдомембран, обнаруживаемых в кале и при колоноскопии. В тяжелых случаях ПМК осложняется токсическим мегаколоном, перфорацией и шоком. Важным признаком угрожающего фульминантного колита служит резкий подъем количества лейкоцитов ($30\text{-}50\times10^9$/л), нередко в сочетании с выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Возможность прогрессирования заболевания вплоть до шока даже при относительно доброкачественном течении на протяжении предшествующих нескольких недель требует полной отмены проводимой АБТ, применения препаратов с минимальным риском развития ААД или изменения пути введения антибиотика, а также диктует необходимость назначения препаратов для нормализации состава и функций кишечной микрофлоры [11-13].

Терапия ААД, обусловленной микроорганизмом C. difficile, является более трудной задачей ввиду выраженности клинических проявлений заболевания, возможного развития осложнений, высокой летальности.

В коррекции микроэкологических нарушений кишечника, развившихся на фоне АБТ, наиболее изученным направлением в настоящее время является применение пробиотиков. К последним в настоящее время выдвигается ряд требований: микроорганизмы, входящие в состав пробиотика, должны быть способны к выживанию при пассаже через желудок и кишечник (то есть резистентны к воздействию желудочного сока и желчи); устойчивы к АБП; безопасны в отношении побочных эффектов у человека. Применение пробиотиков при уже развившемся дисбиозе сопровождается выраженным положительным клиническим и микробиологическим эффектами. Пробиотики быстро купируют диарею, явления эндотоксикоза, улучшают нутритивный статус, предотвращают транслокацию бактерий. Следует сказать, что микроорганизмы, входящие в состав пробиотиков, обладают высокой жизнеспособностью и характеризуются отсутствием патогенных свойств [12-14].

Описывая основные патогенетические механизмы профилактического и терапевтического действия пробиотиков при ААД, необходимо выделить следующие элементы: поддержание колонизационной резистентности, подавление роста и конкурентное взаимодействие с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, а также

Диагностика

Диагноз ААД основывается на комплексной оценке клинических, лабораторных и инструментальных данных. Обязательно выявление связи диареи с приемом антибиотиков в предшествующие 2 мес. На основании клинического обследования пациента, а также некоторых рутинных лабораторных методов исследования можно ориентировочно судить об этиологии ААД. Так, появление умеренной диареи на 1-3-и сутки АБТ скорее всего свидетельствует об участии в ее патогенезе неинфекционных факторов. Сочетание диареи и болевого абдоминального синдрома с лихорадкой, симптомами интоксикации, высоким лейкоцитозом в крови и наличием лейкоцитов или их маркера лактоферрина в кале указывает на наличие у больного ПМК. ААД без признаков колита и интоксикационного синдрома связана с инфекцией C. difficile лишь в 10-30% случаев [9, 10].

Важным инструментальным методом диагностики, позволяющим оценить состояние слизистой оболочки толстой кишки при ААД, является эндоскопическое исследование. У большинства пациентов морфологические изменения затрагивают сигмовидную и прямую кишку, однако у 1/3 больных они локализуются в восходящей и поперечной ободочной кишке. Важно учитывать, что при ассоциированном с C. difficile колите могут выявляться лишь неспецифические признаки воспаления: отек, гиперемия, язвы и эрозии слизистой оболочки.

Лабораторные методы исследования занимают ведущее место в диагностике ААД, ассоциированной с C. difficile, при этом далеко не все из них доступны в повседневной клинической практике. Бактериологический метод имеет чувствительность 89-100% и специфичность 84-99%, однако для его проведения требуется много времени (около 72 ч). Кроме того, он не позволяет определить токсигенность, а следовательно, и патогенность выделенного штамма, что требует дополнительного исследования на цитотоксичность [7, 8]. Цитопатогенный тест выявляет наличие в кале токсина B, продуцируемого токсигенными штаммами C. difficile. Широкое распространение получил иммуноферментный анализ, позволяющий обнаружить в кале токсины A и B. Метод отличается простотой в использовании, быстротой получения результатов (2-3 ч), невысокой стоимостью, высокими чувствительностью (63-99%) и специфичностью (75-100%). В настоящее время наиболее перспективным методом диагностики инфекции C. difficile является полимеразная цепная реакция, позволяющая избирательно выявлять токсигенные штаммы микроорганизма [6, 9].

Лечение

Терапия антибиотикоассоциированных состояний является важной задачей практикующих врачей. Лечение идиопатической ААД

ZU_2013_04.qxd 07.03.2013 10:48 Page 59

участие в регуляции иммунной системы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), продукции антимикробных субстанций (бактериоцинов, лизоцима, проглутамата, пероксида), синтезе цитопротекторных веществ (аргинина, глутамина, полиаминов) и стимуляции секреции муцина.

Согласно современным требованиям бактерии, входящие в состав пробиотиков, должны обладать следующими свойствами [15, 16]:

- оставаться резистентными к действию желчных кислот, соляной кислоты и панкреатических ферментов и сохранять жизнеспособность при прохождении через ЖКТ;
- обладать способностью адгезироваться к эпителию слизистой оболочки кишечника;
- быстро размножаться и колонизировать кишечник;
- иметь натуральное происхождение и быть безопасными при применении у человека;
- обладать антагонизмом к патогенным и потенциально патогенным микроорганизмам;
- оказывать клинически подтвержденный положительный эффект на здоровье человека;
- оставаться стабильными при хранении.

В клинической практике с учетом функциональных свойств пробиотических бактерий, их активности на различных уровнях взаимодействия с макроорганизмом представляется возможным разработать дифференцированный подход к выбору оптимального препарата для лечения определенного заболевания с учетом ведущего звена его патогенеза. В данном контексте мультивидовые и мультиштаммовые пробиотики, состоящие из нескольких обладающих однонаправленным эффектом штаммов, являются препаратами выбора в практической деятельности [17-19].

Наше внимание привлек комбинированный пробиотик Ротабиотик, в состав которого входят штаммы лакто- и бифидобактерий: Lactobaccillus bulgaricus, Lactobaccillus acidophilus, Bifidobacterium spp., а также Streptococcus thermophilus. Кроме того, Ротабиотик содержит пребиотик инулин, который не расщепляется ферментами человека и не усваивается в верхних отделах ЖКТ, стимулирует рост и жизнедеятельность полезной микрофлоры.

Целью открытого рандомизированного исследования, проведенного на базе многопрофильной клинической больницы, а также в амбулаторных условиях, было изучить клиническую эффективность и безопасность Ротабиотика у пациентов с ААД.

Обследовано 60 взрослых больных (мужчин 32, женщин 28) в возрасте от 27 до 63 лет с острой респираторной инфекцией, осложнившейся диарейным синдромом на фоне терапии АБП. Комплексное лечение включало АБТ (защищенными пенициллинами, цефалоспоринами, макролидами), симптоматические средства (муколитические препараты и др.). Больные основной группы (n=30) получали Ротабиотик в дозе 1-2 капсулы 3 р/сут на протяжении 7-14 дней в зависимости от тяжести заболевания. Вместе с Ротабиотиком участники этой группы принимали базисную терапию, которая соответствовала диагнозу заболевания.

Группу сравнения, которая получала только базисную патогенетическую терапию, составили 30 пациентов. Исследуемые группы были споставимы между собой по полу, возрасту, степени тяжести заболевания.

Оценка эффективности Ротабиотика проводилась на основании клинических наблюдений и сроков исчезновения интоксикации, нормализации стула и устранения диспепсии (болей и урчания в животе).

В результате проведенного исследования было показано, что явления общей интоксикации, такие как лихорадка, недомогание, головная боль, в группе больных, леченных с применением Ротабиотика, исчезли на 3-5-е сутки терапии. Подобные результаты были и в группе лиц, получавших только базисное лечение.

Анализ клинических проявлений со стороны ЖКТ показал более выраженный эффект полученный при использовании Ротабиотика, чем у пациентов группы сравнения (табл.). Применение Ротабиотика ассоциировалось со значимо более быстрыми нормализацией стула, исчезновением боли в животе, прекращением диспептических явлений.

Применение Ротабиотика не сопровождалось возникновением каких-либо побочных реакций, что свидетельствует о хорошей клинической переносимости лечения. Случаев отказа пациентов от приема добавки не зарегистрировано.

Таким образом, при использовании Ротабиотика у больных ААД установлен положительный клинический эффект, который проявляется более краткими сроками нормализации стула, исчезновения боли в животе, прекращения диспептических явлений по сравнению с соответствующими показателями у пациентов группы сравнения, принимавших только базисную терапию. Полученные результаты свидетельствуют о клинической эффективности Ротабиотика в сочетании с хорошей переносимостью.

В заключение хотелось бы отметить, что ААД представляет серьезную проблему. Важными задачами в профилактике данного заболевания являются повышение осведомленности врачей разных медицинских специальностей, уменьшение частоты бесконтрольного и необоснованного использования антибактериальных средств, назначение пробиотических препаратов.

Таблица. Влияние Ротабиотика на клинические проявления со стороны ЖКТ (M±m)

Показатель	Базисная терапия + Ротабиотик (n=30)	Базисная терапия (n=30)	p
Нормализация стула (сут)	3,2±0,5	5,2±0,4	p<0,05
Исчезновение болей в животе (сут)	4,1±0,3	4,9± 0,4	p<0,05
Прекращение диспепсических явлений (сут)	3,5±0,3	5,8±0,2	p<0,05

Литература

1. Ардатская М.А., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции // Cons. Med. – 2006. – № 2. – С. 4-18.
2. Малов В.А. Антибиотико-ассоциированные поражения кишечника // Врач. – 2000. – № 10. – С. 16-19.
3. Gorkiewicz G. Nosocomial and antibiotic-associated diarrhoea caused by organisms other than Clostridium difficile // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2009. – Vol. 33, Suppl. 1. – P. 37-44.
4. Brito G.A., Carneiro-Filho B., Oria R.B. et al. Clostridium difficile toxin A induces intestinal epithelial cell apoptosis and damage: role of Gln and Ala-Gln in toxin A effects // Dig. Dis. Sci. – 2005. – Vol. 50. – P. 1271-1278.
5. Копча В.С. Антибіотик-асоційований дисбактеріоз кишечнику: загальна характеристика та можливості сучасного консервативного лікування // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 3. – С. 87-96.
6. Симаненков В.И., Суворов А.Н., Захаренко С.М. и др. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: есть ли место в терапии пробиотикам? // Инфекционные болезни. – 2009. – № 7. – С. 68-75.
7. Salminen M.K., Rautelin H., Tynkkynen S. et al. Lactobacillus bacteremia, species identification, and antimicrobial susceptibility of 85 blood isolates // Clin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 42. – C. 36-44.
8. Temmerman R., Pot B., Huys G., Swings J. Identification and antibiotic susceptibility of bacterial isolates from probiotic products // Int. J. Food Microbiol. – 2003. – Vol. 81. – P. 1-10.
9. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции Clostridium difficile // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 2002. – № 3. – P. 200-232.
10. Wistrom J., Norrby S.R., Myhre E.B. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study // J. Antimicrob. Chemother. – 2001. – Vol. 47. – P. 43-50.
11. de Vrese M., Marteau P.R. Probiotics and Prebiotics: Effects on Diarrhea // J. Nutr. – 2007. – Vol. 137. – P. 803S-811S.
12. McFarland L.V. Evidence-based review of probiotics for antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections // Anaerobe. – 2009. – Vol. 6. – P. 274-280.
13. Gill H., Prasad J. Probiotics, immunomodulation, and health benefits // Adv. Exp. Med. Biol. – 2008. – Vol. 606. – P. 423-454.
14. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Холин С.И. Пробиотики в лечении диарейного синдрома // Фарматека. – 2008. – № 13. – С. 36-41.
15. Cremonini F. et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – 16. – C. 1461-1467.
16. Ушкалова Е.А. Роль пробиотиков в гастроэнтерологии // Фарматека. – 2007. – № 6. – С. 16-23.
17. D'Souza A.L. et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis // BMJ. – 2002. – Vol. 324. – C. 1361-1364.
18. Huang J.S., Bousvaros A., Lee J.W. et al. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis // Dig. Dis. Sci. – 2002. – Vol. 11. – P. 2625-2634.
19. Bakken J.S. Fecal bacteriotherapy for recurrent Clostridium difficile infection // Anaerobe. – 2009. – Vol. 15. – P. 285-289.

АНОНС

Національна академія медичних наук України

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України»

ГО «Молоді вчені та спеціалісти інститутів НАМН України м. Харкова»

ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»

Науково-практична конференція

Внесок молодих спеціалістів у розвиток медичної науки і практики

16 травня, м. Харків

До участі запрошуються молоді вчені та спеціалісти віком до 35 років, які беруть активну участь у фундаментальних і прикладних дослідженнях у таких галузях сучасної медицини, як терапія, акушерство та гінекологія, хірургія, онкологія, онкогінекологія, медична радіологія, неврологія та психіатрія, дерматовенерологія, ортопедія та травматологія, педіатрія, мікробіологія, ендокринологія, отоларингологія, стоматологія, клінічна фармакологія та фармакотерапія, патофізіологія, патоморфологія.

Оргкомітет

В.С. Сухін, к.м.н.; тел.: +38 (067) 573-37-84
Д.М. Калашник, к.м.н.: тел.: +38 (067) 959-72-65
Є.М. Крутько, к.м.н.; тел.:+38 (067) 931-43-14
В.С. Кулініч, тел.: +38 (066) 711-93-20

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
Українська гастроентерологічна асоціація
Науково-медичний консультативний гастроентерологічний центр
Київське товариство гастроентерологів

XV Національна школа гастроентерологів, гепатологів України

Сучасні підходи до діагностики та лікування захворювань органів травлення. Результати міжнародних клінічних досліджень – у практику

18-19 квітня, м. Київ

У рамках симпозіуму відбудеться післядипломний курс **«Кислотозалежні захворювання: нові досягнення».**

Час і місце проведення: 18 квітня, НМАПО ім. П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9); початок о 9:00.

Тематика курсу

- **Рефрактерна ГЕРХ**
- **Молекулярні механізми розвитку стравоходу Барретта**
- **Підходи до інфекції H. pylori**
- **H. pylori-негативні та НПЗП-неасоційовані виразки**
- **Стратегії зниження ризиків з боку ШКТ на тлі прийому НПЗП**
- **Ускладнення виразкової хвороби: міждисциплінарний підхід**
- **Метаболізм ІПП**
- **Безпека тривалого застосування ІПП**
- **Новини гепатології (за матеріалами EASL 2011, 2012)**
- **Захворювання печінки, тонкої кишки та ін.**
- **Питання дієтології**

Організатори: Європейська асоціація гастроентерології, ендоскопії та нутриціології (EAGEN), НМАПО ім. П.Л. Шупика.
Доповідачі: професори Г. Титгат (Нідерланди), П. Малфертайнер (Німеччина), А. Ді Маріо (Італія), Л. Люндель (Швеція), Ж. Тюлаше (Угорщина).
Керівник курсу: П. Малфертайнер.
Слухачі отримають європейський сертифікат з післядипломної освіти.

Детальна інформація: +38 (044) 432-04-73
e-mail: gastro_endo@ukr.net

Наш сайт www.health-ua.com В среднем более 8000 посещений в день* • Архив «Медичної газети «Здоров'я України» с 2003 года *http://top.bigmir.net/report/58476