

М. Д. Чемич, К. С. Полов'ян

ВИВЧЕННЯ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ КОМБІНОВАНОГО ПРОБІОТИКА ЛАКТО У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ, ВИКЛИКАНИХ УМОВНО ПАТОГЕННИМИ МІКРООРГАНІЗМАМИ (КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Сумський державний університет, м. Суми

Актуальність. У розвинених державах і в країнах третього світу серед збудників позашпитальних і нозокоміальних інфекцій лідирують умовно патогенні мікроорганізми (УПМ) родини Enterobacteriaceae. Україна не стала винятком – превалювання полірезистентних УПМ у етіологічній структурі гострих кишкових інфекційних захворювань (ГКІ) призвело до пошуку лікувальних засобів, що мають найменший негативний вплив на організм хворого.

У практиці інтерніста для лікування ГКІ, спричинених УПМ, застосовуються комбіновані пробіотики як альтернатива традиційній етіотропній терапії. При цьому ринок України налічує понад 40 пробіотичних препаратів, які поставляють 26 фірм-виробників, 19 (73,1 %) з яких – закордонні. Встановлено, що на сучасному етапі клініцисти віддають перевагу полікомпонентним пробіотикам, що містять декілька штамів бактерій, *S. boulgardii* або поєднані з пребіотиком.

Існування ефекту біосумісності резидентної і пробіотичної мікробіоти зумовило проблему відтворюваності лікувальної дії пробіотиків у дорослих імунокомпетентних осіб, що потребує поглибленого вивчення ефективності даних лікувальних засобів. Відомо, що імунні параметри мають найбільш високий прогностичний ранг, а маніфестація і розвиток патологічного процесу визначається узгодженістю змін про- та протизапальних цитокінів. Також, враховуючи, що при ГКІ, викликаних УПМ, місцем безпосередньої дії пробіотиків є уражений кишечник, не викликає сумнівів необхідність вивчення стану мікробіоценозу кишечника для встановлення клініко-лабораторної ефективності терапії.

Мета дослідження – вивчення клінічної ефективності та безпеки комбінованого пробіотика Лакто у комплексному лікуванні ГКІ, спричинених УПМ.

Завдання дослідження: вивчити вплив Лакто на клінічний перебіг, інтегративні показники ендогенної інтоксикації, сироваткові рівні ІЛ-1 beta, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10 і sIgA, стан мікробіоценозу кишечника при ГКІ, викликаних УПМ; вивчити переносимість і можливі побічні реакції при медичному застосуванні досліджуваного препарату.

Матеріали і методи дослідження. У дослідження включено 25 пацієнтів з ГКІ, спричиненими УПМ, що отримували пробіотик “Лакто” (кожна капсула містить спори *L. sporogenes*, живі ліофілізовані *S. boulgardii*, *L. rhamosus* і *B. longum* у кількості не менше ніж $0,325 \times 10^9$ кожного виду) виробництва «Прогресфарм» (Індія) згідно інструкції для медичного застосування (затверджено наказом МОЗ України від 27.05.2011; висновок ДСЄЕ щодо якості № 05.03.02-03/55406); 25 пацієнтів з ГКІ, спричиненими УПМ, що отримували базисну терапію (промивання шлунка і/або кишечника, дієта № 4 за Певзнером, оральна і/або парентеральна регідрація; ферменти і ентеросорбенти), які перебували на стаціонарному лікуванні в Сумській обласній клінічній інфекційній лікарні ім. З. Й. Красовицького. Контрольну групу склали 20 клінічно здорових донорів Сумського обласного центру служби крові трансфузіології.

Критерії включення: пацієнти чоловічої і жіночої статі; вік від 18 до 70 років; госпіталізація не пізніше 48 год. від початку захворювання; наявність типових клінічних проявів ГКІ середньотяжкого перебігу; верифікований діагноз ГКІ; наявність показань і відсутність протипоказань до призначення лікувального засобу.

Схема обстеження хворого. Проведений аналіз даних медичних карт стаціонарних хворих. До початку, впродовж і по завершенню отримання Лакто пацієнтам проводили обстеження з застосуванням клінічних і лабораторних методів дослідження: реєстрація суб'єктивних скарг хворого; об'єктивне обстеження; лабораторні: клінічний аналіз крові з наступним розрахунком інтегративних показників ендогенної інтоксикації – лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), гематологічний показник інтоксикації (ГПІ), індекс зсуву

лейкоцитів (ІЗЛК), лімфоцитарний індекс ($I_{\text{лім}}$); ІФА – сироваткові рівні ІЛ-1 beta, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10 і sIgA; аналіз калу на дисбактеріоз.

Оцінка ефективності препарату: зменшення або повне зникнення основних клінічних проявів захворювання (розроблена схема); позитивна динаміка лабораторних показників.

Оцінка переносимості препарату: переносимість та безпечність препарату оцінювали на основі суб'єктивних симптомів пацієнта та об'єктивних даних, отриманих під час лікування. Враховували динаміку вітальних функцій, лабораторних показників та виникнення побічних реакцій (розроблена схема).

Результати дослідження. Середній вік обстежених хворих склав ($41,62 \pm 2,73$) роки. За гендерною ознакою розподіл пацієнтів був рівномірним – 27 чоловіків і 23 жінки. Хворі госпіталізовані на ($1,34 \pm 0,08$) добу від початку захворювання.

Провідним етіологічним чинником ГКІ була *K. pneumoniae* (34 %); в однакової кількості пацієнтів – по 5 (10 %) осіб – виявляли *S. aureus* і *E. cloacae* і по 4 (8 %) особи – *P. mirabilis* і *P. aeruginosae*. Серед збудників меншість склали *C. freundii* (6 %) і *E. coli* гемолізуюча (4 %), а ЕПКП 01, *P. rotteri* і *P. inconstans* зустрічалися в поодиноких випадках (по 2 %). Мікстинфікування УПМ було зафіксовано у 6 (12 %) пацієнтів.

Серед клінічних форм ГКІ найчастіше реєстрували гастроентеритну (1-а група – 76 %, 2-а – 72 %), тоді як ентеритна форма недуги зустрічалася в 5,6 разу рідше (1-а група – 16 %, 2-а – 12 %). Прояви гастроентероколіту були в одній особі (4 %) з 1-ї групи та у трьох (12 %) з 2-ї ($p > 0,05$). По одному хворому з кожної групи (4 %) було діагностовано гастритну форму.

Клінічна картина захворювання характеризувалася гострим початком і наявністю типового симптомокомплексу. До початку лікування частота блювання (1-а група ($5,92 \pm 1,31$), 2-а – ($5,73 \pm 1,26$) рази на добу, $p > 0,05$), випорожнень (відповідно ($7,42 \pm 1,12$) і ($6,92 \pm 1,11$) рази на добу, $p > 0,05$) і ступінь підвищення температури тіла (відповідно ($37,62 \pm 0,21$) і ($37,83 \pm 0,22$) °C, $p > 0,05$) були однаковими у пацієнтів обох груп. У всіх пацієнтів були ознаки зневоднення I-го ступеня.

У період спостереження за пацієнтами тривалість блювання (1-а група ($1,05 \pm 0,06$), 2-а – ($1,07 \pm 0,06$) доби, $p > 0,05$), гарячки (відповідно ($2,81 \pm 0,46$) і ($2,56 \pm 0,41$) доби, $p > 0,05$), наявності ознак зневоднення (відповідно ($2,63 \pm 0,23$) і ($2,54 \pm 0,22$) доби, $p > 0,05$) не залежали від різновиду застосованої терапії, але спостерігалися відмінності у термінах припинення больового та діарейного синдромів. Так, у осіб 2-ї групи швидше порівняно з 1-ю зникав біль у животі – на ($3,85 \pm 0,13$) і ($5,04 \pm 0,23$) доби відповідно, $p < 0,001$. Також у хворих, що отримували Лакто, у більш ранні терміни відбувалася нормалізація випорожнень (1-а група – ($5,20 \pm 0,24$) доби, 2-а – ($4,08 \pm 0,12$), $p < 0,001$). Наявна різниця у тривалості діарейного і больового синдромів обумовила зменшення тривалості перебування в стаціонарі пацієнтів 2-ї групи – ($5,07 \pm 0,12$) доби порівняно з 1-ю ($6,33 \pm 0,27$), $p < 0,001$.

При госпіталізації у хворих 1-ї і 2-ї груп було встановлено зростання порівняно з контролем рівня лейкоцитів (відповідно ($9,64 \pm 1,10$) $\times 10^9$ /л, ($9,73 \pm 1,18$) $\times 10^9$ /л і ($5,99 \pm 0,31$) $\times 10^9$ /л, $p < 0,05-0,001$), але дані показники не перевищували загальноприйнятих значень норми. У період ранньої реконвалесценції в осіб з обох груп спостерігалася зниження вмісту лейкоцитів до ($6,47 \pm 0,51$) $\times 10^9$ /л у 1-ї групі і ($6,38 \pm 0,48$) $\times 10^9$ /л у 2-ї, $p < 0,001$. Показники ШОЕ в хворих обох груп у динаміці не відрізнялися від контролю.

При дослідженні загального аналізу крові у гострий період захворювання і виконанні розрахунку інтегративних показників ендогенної інтоксикації встановлено, що у всіх пацієнтів збільшувалися ЛШ, ГШ, ІЗЛК і знижувався Ілім, що не залежало від належності до тієї чи іншої групи ($p > 0,05$). Перед виписуванням зі стаціонару в усіх реконвалесцентів зменшувалися ЛШ, ГШ, ІЗЛК до норми порівняно з гострим періодом і показниками контрольної групи, а Ілім – зростав ($p < 0,001$), що свідчило про нормалізацію кількісного складу лейкоцитарної формули та достатній рівень реактивності клітинної ланки імунітету.

При госпіталізації у всіх пацієнтів зафіксовано зростання рівнів усіх інтерлейкінів ($p < 0,001$). Так, рівень ІЛ-1 β склав (відповідно 1-а, 2-а і контрольна групи) ($4,45 \pm 0,48$), ($4,81 \pm 0,48$) і ($1,81 \pm 0,03$) пг/л; ІЛ-6 – ($26,22 \pm 1,58$), ($25,76 \pm 1,34$) і ($1,21 \pm 0,16$) пг/л; ІЛ-4 – ($8,26 \pm 0,52$), ($9,20 \pm 0,30$) і ($0,97 \pm 0,13$) пг/л; ІЛ-10 – ($17,83 \pm 0,28$), ($18,90 \pm 0,40$) і ($0,62 \pm 0,13$) пг/л відповідно. Встановлено, що призначені лікувальні засоби по-різному вплинули на регрес

досліджуваних імунологічних показників. Так, у осіб з 1-ої групи концентрації ІЛ-6 ($8,43 \pm 0,20$), ІЛ-4 ($5,36 \pm 0,43$) і ІЛ-10 ($3,72 \pm 0,22$) пг/л знижувалися порівняно з гострим періодом недуги ($p < 0,001$), але не досягали значень норми ($p < 0,05$). У реконвалесцентів 2-ої групи ці показники знизилися порівняно з гострим періодом до значень – ІЛ-6 ($3,87 \pm 0,29$), ІЛ-4 ($3,30 \pm 0,23$), ІЛ-10 ($2,70 \pm 0,10$) пг/л ($p < 0,001$) та були нижчими за рівні 1-ої відповідного періоду дослідження ($p < 0,05-0,001$). Перед виписуванням зі стаціонару в усіх осіб досліджуваних груп рівень ІЛ-1 β знизився до норми ($p > 0,05$).

На початку лікування в усіх осіб було встановлено зростання в п'ять разів порівняно з нормою sIg A у сироватці крові (1-а група – ($20,13 \pm 1,25$), 2-а – ($21,92 \pm 0,82$) і контроль – ($4,05 \pm 0,36$) мг/л, $p < 0,001$). У динаміці концентрація sIg A у всіх хворих не досягла значень здорових осіб ($p < 0,001$), але була вдвічі нижчою у осіб, що отримали Лакто, ніж у тих, кому було призначено лише базисну терапію – ($10,79 \pm 0,61$) і ($19,06 \pm 1,71$) мг/л відповідно, $p < 0,001$.

При дослідженні стану мікробіоценозу товстої кишки при госпіталізації встановлено, що у всіх хворих знижувалася кількість біфідобактерій (1-а група ($5,44 \pm 0,70$), 2-а – ($5,00 \pm 0,70$), контроль – ($7,90 \pm 0,07$) lg КУО/г; $p < 0,05-0,001$) і лактобацил (відповідно ($5,76 \pm 0,67$), ($5,40 \pm 0,69$), ($7,75 \pm 0,1$) lg КУО/г; $p < 0,05-0,001$), а рівні інших представників УПМ зростали (відповідно ($2,91 \pm 0,73$), ($2,73 \pm 0,74$), ($0,51 \pm 0,35$) lg КУО/г; $p < 0,05-0,001$). На ($5,63 \pm 0,14$) добу у осіб 1-ї групи дисбіотичні зміни поглибилися: кількість біфідобактерій ($3,12 \pm 0,78$) lg КУО/г і лактобацил ($3,48 \pm 0,74$) lg КУО/г була нижчою за гострий період недуги ($p < 0,05$), а інші представники УПМ лишилися на рівні ($2,87 \pm 0,72$) lg КУО/г, $p > 0,05$. У пацієнтів 2-ої групи, порівняно з 1-ю, відбувалося зростання кількості біфідобактерій ($6,92 \pm 0,43$) lg КУО/г і лактобацил ($7,32 \pm 0,32$) lg КУО/г, $p < 0,05$, але рівень інших УПМ лишився сталим – ($2,35 \pm 0,70$) lg КУО/г, $p > 0,05$. У досліджуваних групах рівні загальної кількості E. coli і грибів роду Candida у динаміці не відрізнялися від контрольної групи.

За весь період спостереження за хворими небажаних реакцій на призначені лікувальні засоби, у тому числі Лакто, не зафіксовано.

Висновки. Виходячи з результатів проведеного дослідження, отриманих клініко-лабораторних даних, з урахуванням динаміки скарг пацієнтів, комбінований пробіотик “Лакто” оцінено як ефективний та безпечний у комплексній терапії хворих на ГКІ, спричинених УПМ, а його переносимість визнана доброю.

1 Включення “Лакто” до складу терапії ГКІ, викликаних УПМ, призводить до швидшої нормалізації випорожнень, скорочення тривалості больового синдрому і терміну перебування хворого в стаціонарі.

2 Призначення “Лакто” при ГКІ, викликаних УПМ, є безпечним, так як не відбувається зростання рівню ендогенної інтоксикації організму.

3 При використанні комбінованого пробіотика “Лакто” в лікуванні ГКІ, що викликані УПМ, зменшується виразність запально-деструктивних змін у ШКТ і проявів дисбактеріозу кишечника.

4 Пробіотик “Лакто” добре переноситься хворими і не викликає небажаних побічних реакцій.

5 Пробіотик “Лакто” може бути рекомендований у комплексній терапії хворих на ГКІ, спричинених УПМ.