

Лікування і профілактика антибіотикоасоційованих розладів шлунково-кишкового тракту

До несприятливих наслідків антибактеріальної терапії належать формування антибіотикостійких штамів патогенних мікроорганізмів і порушення динамічної рівноваги мікробіоти, що сприяє розвитку гастроінтестинальних симптомів. Нині проблема лікування антибіотикоасоційованих станів є однією з найактуальніших у клінічній практиці. У травні відбулася науково-практична конференція «Хвороби регуляції – від людини до тварини. Фокус на поліпрагмазію». У рамках заходу начальник кафедри військової терапії Української військово-медичної академії (м. Київ), полковник медичної служби, доктор медичних наук, професор Галина Василівна Осьодло представила доповідь «Антибіотикоасоційовані розлади шлунково-кишкового тракту і гепатобілярної системи».



Г.В. Осьодло

– Повномасштабну війну Росії проти України визнано як найкривавішу із часів Другої світової. Збройні конфлікти зумовлюють значну кількість травм, при цьому всі вогнепальні рани є первинно-інфікованими, тому сьогодні антимікробні препарати використовуються набагато частіше. Відомо, що початковий бактеріальний спектр у вогнепальній рані включає переважно чутливу до антибіотиків сапрофітну флору. Через можливу контамінацію рани при транспортуванні хворого й під час медичних маніпуляцій відбувається поява антибіотикорезистентної флори. Ефективність антибіотикотерапії потребує постійного бактеріологічного контролю та моніторингу чутливості до антибіотиків для своєчасної корекції відповідно до отриманих результатів.

Також у зоні військового конфлікту відбувається активація інфекційних захворювань, які притаманні для багатьох конфліктів, а також тих, що розповсюджені серед місцевого населення та збудники котрих існують у природі в цій місцевості в мирний час. Одне з перших місць у структурі таких хвороб посідають гострі кишкові інфекції. Наприклад, у Перській затоці гастроентерити зустрічалися в >50% особового складу, під час операції «Чистий канал» в Єгипті (1975 р.) 80% особового складу захворіли на діарейні інфекції, а під час операції «Яскрава зірка» в Єгипті (1980 р.) 93% особового контингенту США перенесли гострі діарейні інфекції, у т. ч. і дизентерію.

Дотепер спостерігається вплив коронавірусної інфекції на виникнення розладів шлунково-кишкового тракту, причому SARS-CoV-2 порушує мікробіоту навіть суттєвіше, ніж антибактеріальна терапія. За даними дослідження, серед факторів господаря інфекція COVID-19 продемонструвала найбільший вплив на мікробіоту кишечника, далі – гіперліпідемія, пневмонія та дія антибіотиків, тоді як вік і стать не чинили значного впливу на мікрофлору кишечника. На рівні спільноти фекальна мікробіота здорових суб'єктів була об'єднана в групи, тоді як пацієнти з COVID-19 об'єднувалися окремо (тест PERMANOVA; $p=0,001$), мікробіота була неодноріднішою.

Найчастіша причина антибіотикоасоційованих розладів шлунково-кишкового тракту – призначення амоксициліну/клавуланату (10-25%), цефіксиму (15-20%), ампіциліну чи кліндаміцину (5-10%), цефалоспоринов (окрім цефіксиму) або макролідів (еритроміцину, кларитроміцину), тетрациклінів (2-5%), фторхінолонів (1-2%), триметоприму/сульфаметоксазолу (<1%). Псевдомембранозний ентероколіт, асоційований з *C. difficile*, складає у госпітальних хворих 2,7-10%.

Головною ознакою антибіотикоасоційованих гастроінтестинальних розладів є часті та рідкі випорожнення; ускладнення і коліт виникають рідко; за відміни препарату симптоми зазвичай зникають. Ознаки псевдомембранозного ентероколіту – водянисті випорожнення і спазми 15-30 р/добу, лихоманка та лейкоцитоз (>15,8×10⁹/л), наявність ускладнень (токсичний мегаколон, ілеус, лейкомоїдна реакція, зневоднення); в разі відміни препарату симптоми зазвичай зберігаються. При підозрі на псевдомембранозний ентероколіт проводяться бактеріологічні дослідження (*C. difficile*, антиген у калі), фіброколоноскопія із біопсією / гістоморфологією, комп'ютерна томографія.

Одним із проявів антибіотикоасоційованих розладів шлунково-кишкового тракту є дисбактеріоз кишечника (ДК). Під ДК розуміють якісні та кількісні зміни нормальної кишкової мікрофлори в бік збільшення чи зменшення кількості мікроорганізмів-симбіонтів, що існують у нормі чи зустрічаються в незначній кількості на тлі зриву адаптації, порушення захисних і компенсаторних механізмів організму. Прояви

ДК – діарея, нестійкі випорожнення, закрепи, метеоризм, бурчання в животі, мальдигестія, астеновегетативний синдром, симптоми полігіповітамінозу тощо.

Важливо пам'ятати про актуальність медикаментозно-індукованих уражень печінки (МІУП). Ідіосинкратичні випадки цих уражень у 45,5% випадків спричиняють антибіотики (амоксицилін/клавуланат, триметоприм/сульфаметоксазол, ципрофлоксацин, ізоніазид). Інші причини – використання нестероїдних протизапальних препаратів, трав'яних і дієтичних добавок, серцево-судинних засобів тощо. До типів МІУП належать гепатоцелюлярний, холестатичний, змішаний. Першим кроком у лікуванні МІУП є припинення введення препарату, що спричинив ураження, та всіх неосновних лікарських засобів.

Один із найвпливовіших факторів, що змінює склад мікробіоти кишечника, – харчування. Дієти на тваринній основі сприяють росту мікроорганізмів, толерантних до жовчі; та навпаки, дієти на рослинній основі підвищують кількість видів бактерій, що перетравлюють полісахариди.

Сьогодні набирають популярності ферментовані продукти на основі пробіотиків. Пробиотики – це живі мікроорганізми та збагачені ними продукти харчування, що ефективно допомагають господарю управляти кишковим мікробним балансом: йогурти, ацидофільне молоко, біокефір, а також препарати культур: біфідобактерій, ацидофільних паличок, фекального стрептокока, кишкової палички. У галузі пробіотиків розробляються нові варіанти втручання, що модулюють мікробіоту, включаючи пребіотики, симбіотики, постбіотики, мікробні консорціуми, живі біотерапевтичні продукти та генетично модифіковані організми, з відновленням інтересу до поліфенолів, волокон, ферментованих продуктів для забезпечення здоров'я людини (Maftai N.-M. et al., 2024).

Відомо про декілька механізмів, які пояснюють спосіб дії пробіотиків проти патогенів, оскільки пробіотики можуть тимчасово колонізувати кишечник людини за індивідуальними моделями залежно від мікробіоти індивіда, штаму / штамів пробіотиків, ділянки шлунково-кишкового тракту. Згідно з даними літератури, основними механізмами дії пробіотиків є зміцнення епітеліального бар'єра, посилення адгезії до слизової оболонки кишечника, вироблення антибактеріальних речовин, конкурентне виключення патогенів, одночасне пригнічення бактеріальної адгезії та модуляція імунної системи.

Як показав метааналіз, пробіотики значно знижували частоту виникнення антибіотикоасоційованої діареї у дітей – 22 дослідження (відносний ризик (BP) 0,42) і *C. difficile*-інфекції (5 досліджень, BP 0,35) (McFarland L.V., Goh S., 2013). До іншого метааналізу (2019 р.) було включено 33 дослідження (n=6352), які показали помірний захисний ефект пробіотиків для запобігання антибіотикоасоційованої діареї. Результати свідчили про те, що ефект підгрупи на основі високих доз пробіотиків (≥5 млрд КУО/день) був достовірним.

Важливу роль у модулюванні мікробіоти кишечника відіграють коротколанцюгові жирні кислоти (КЖК), які є продуктами опосередкованого мікробіоту метаболізму неперетравлюваних харчових волокон (здебільшого бутират, ацетат, пропіонат) (Tan et al., 2014). Деякі пацієнти із синдромом подразненого кишечника (СПК) можуть мати нижчий рівень бактерій, що продукують КЖК (Pozeulo et al., 2015). КЖК, які представляють функцію мікробіоти кишечника, впливають на щільність ентероендокринних клітин із загальним впливом на симптоми СПК.

Кишкова мікробіота може взаємодіяти з імунною системою через свої метаболіти, а КЖК як одні з найпоширеніших

метаболітів відіграють у цьому важливу роль. Вони регулюють майже всі типи імунних клітин кишечника щодо їхнього розвитку та функціонування. Дія КЖК реалізується декількома шляхами задля захисту товстої кишки від локального або системного запалення. Крім того, КЖК відіграють роль у регуляції імунних чи неімунних шляхів, які можуть уповільнити розвиток аутоімунного захворювання. В нещодавньому дослідженні було узагальнено чинні знання щодо імунномодулювальної ролі КЖК і зв'язку між КЖК та ціліацією, запальним захворюванням кишечника й іншою аутоімунною патологією, що відкриває нові терапевтичні можливості для їхнього запобігання або лікування (Faezeh Golpouy et al., 2023).

Сьогодні одним з ефективних ферментованих продуктів є Каза Зана Дармрайнінгунг – рідина з бактеріальними культурами й екстрактами лікарських трав. Продукт містить насіння кропу (чинить спазмолітичну дію на шлунково-кишковий тракт, має протизапальний вплив, пригнічує розмноження шкідливих бактерій), фенхель (має секретолітичні, вітрогінні властивості), корінь солодки (сприяє усуненню порушень травлення, як-от запалення, здуття живота, метеоризм), аніс (розслаблює гладку мускулатуру внутрішніх органів), листя чорниці (використовуються як антисептичний, протизапальний, детоксикаційний, загальнозміцнювальний засіб), листя та стебла м'яти (мають спазмолітичну, протизапальну, протимікробну, заспокійливу, знеболювальну, тонізувальну, освіжаючу, жовчогінну властивості).

Додатковим засобом при лікуванні дисбіозу кишечника, запальних та ерозивно-виразкових процесів слизових оболонок шлунково-кишкового тракту є комплексний біорегуляційний препарат Мукоза композитум, який чинить регенерувальну, імунномодулювальну, протизапальну, дезінтоксикаційну, муколітичну, секретомоторну дію та оптимізує процес регенерації усіх слизових оболонок організму, що базується на активації захисних сил організму й нормалізації його функцій за рахунок речовин рослинного, мінерального, тваринного походження, які входять до складу препарату. Препарат також застосовується при лікуванні запальних процесів сечостатевої системи, верхніх і нижніх дихальних шляхів.

Інший перспективний комплексний біорегуляційний препарат – Гепар комп. хель. Препарат відновлює дезінтоксикаційну функцію печінки, чинить гепатопротекторну, жовчогінну, регенерувальну, метаболічну, антиоксидантну дію, що базується на активації захисних сил організму та нормалізації порушених функцій за рахунок речовин рослинного, мінерального, тваринного походження, що входять до складу препарату. Використовується при комплексному лікуванні дискінезії жовчовивідних шляхів, гострих і хронічних захворювань печінки та жовчовивідного тракту, порушень функції печінки за різних соматичних захворювань, а також унаслідок довготривалої дії різних токсичних факторів.

Захворювання травної системи належать до складних хвороб регуляції, охоплюють порушення в роботі різних інтегративних систем організму та мікробіому кишечника. Серйозною проблемою нині є антибіотикоасоційовані розлади травної системи, пов'язані з неконтрольованим призначенням протимікробних препаратів, у тому числі під час лікування *H. pylori*-залежних захворювань, і токсичним впливом зазначених засобів на мітохондрії. Як результат розвивається низка ускладнень і призначаються ліки від симптомів попередніх ліків. Слід пам'ятати, що «існує пігулка від кожної хвороби і хвороба від кожної пігулки». Комплексні біорегуляційні препарати відновлюють баланс регуляції на рівні медіаторів і здатні максимально відновити власні механізми життєдіяльності організму. У комплексі з мікробіологічними препаратами (пре-і пробіотиками) такий підхід дозволяє без шкоди для здоров'я максимально відновити захисні сили організму.

Підготував Олександр Соловійов

