

Національна академія медичних наук України  
Державна установа «Інститут гастроентерології НАМН України»

**СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА  
ПРОФІЛАКТИКИ АНТИБІОТИКО-АСОЦІЙОВАНОЇ ДІАРЕЇ**

Методичні рекомендації

Дніпро-2024

**Установа-розробник:**

Державна установа «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України»

**Автори:**

чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., професор Степанов Ю.М.

к.мед.н. Саленко А.В.

к.мед.н. Стойкевич М.В.

**Рецензент: завідувачка кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ДВНЗ «Ужгородський національний університет МОН України», д.мед.н., професор Сірчак Є.С.**

Затверджено Вченою радою ДУ «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України», протокол № 8 від 29.10.2024 р.

Затверджено Проблемною комісією «Гастроентерологія», протокол № 3 від 11.11.2024 р.

## ЗМІСТ

Перелік скорочень.....	4
Вступ.....	5
Світовий досвід вивчення патогенезу ААД.....	6
Діагностика ААД .....	12
Лікування та профілактика ААД.....	13
Власні дослідження.....	15
Висновок.....	20
Перелік рекомендованої літератури.....	21

## ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

ААД – антибіотико-асоційована діарея

КЖК – коротколанцюгові жирні кислоти

*Clostridioides difficile* – *C. Difficile*

КУО – колонієутворюючі одиниці

ЗЗК – запальні захворювання кишечника

ВК – виразковий коліт

ХК – хвороба Крона

АІ – анаеробний індекс

## ВСТУП

Антибіотик-асоційована діарея (ААД) є одним з найбільш актуальних аспектів сучасної фармакотерапії у зв'язку з частим призначенням антибактеріальних препаратів. Практично всі антибіотики можуть викликати діарею, проте найбільш високий ризик використання при амінопеніцилінів, а також їх комбінація з клавулановою кислотою, цефалоспоринами та кліндамицином.

Враховуючи те, що клінічна картина ААД варіює від діарейного синдрому легкого ступеня без лихоманки, запальних змін слизової оболонки товстої кишки та лабораторних маркерів запальної відповіді до важкого псевдомембранозного коліту з ускладненим перебігом та летальним кінцем, актуальність саме профілактики розвитку цієї патології не викликає жодного сумніву.

Для лікування та профілактики всіх клінічних форм ААД більшість авторів пропонують застосування препаратів, що усувають дефіцит нормальної мікробіоти кишечника – пробіотиків та пребіотиків.

Мета методичних рекомендацій полягає в обґрунтуванні додаткового призначення пробіотиків для профілактики розвитку ААД при застосуванні антибактеріальних засобів.

Методичні рекомендації є результатом НДР «Вивчити значення факторів гуморального імунітету та розробити комплекс критеріїв прогнозування перебігу хронічних запальних захворювань кишечника» № держреєстрації 0119U102695, термін виконання 2020-2022 р.р.

В результаті виконання НДР встановлено, що лікувальний метод з додаванням Пробізу є більш ефективним ніж застосування пробіотичних препаратів, що не містять *Saccharomyces boulardii*. Це виражається в достовірному впливі на стан мікробіоценозу товстого кишечника, запобіганню розвитку ААД та обумовлює доцільність його застосування в клінічній практиці. Методичні рекомендації видаються вперше, призначені для лікарів гастроентерологів, терапевтів, загальної практики – сімейних лікарів.

## СВІТОВИЙ ДОСВІД ВИВЧЕННЯ ПАТОГЕНЕЗУ ААД

За останні десятиліття найпоширенішим побічним ефектом антибіотикотерапії є діарейний синдром. Він може бути раннім – безпосередньо в період антибіотикотерапії та відстроченим – протягом двох місяців після її закінчення. За літературними даними, до 30% усіх пацієнтів, які отримують антибіотики, страждають від розвитку цього побічного явища, а саме: при застосуванні кліндаміцину – 20-30%, амоксициліну клавуланату – 10-25%, цефіксиму – 15-20%, ампіциліну – 5-10%, макролідів – 5%, фторхінолонів – 2%.

Як наслідок - порушення складу і функції нормальної мікрофлори кишечника, неможливість її роботи, як екосистеми, що в свою чергу сприяє надмірному росту мікроорганізмів, які викликають діарею.

Незважаючи на наявність загального етіологічного фактора – прийому антибактеріальних засобів, причини та механізми розвитку ААД можуть бути різні. На сьогодні ААД поділяють на інфекційну та ідіопатичну (неінфекційну) форму.

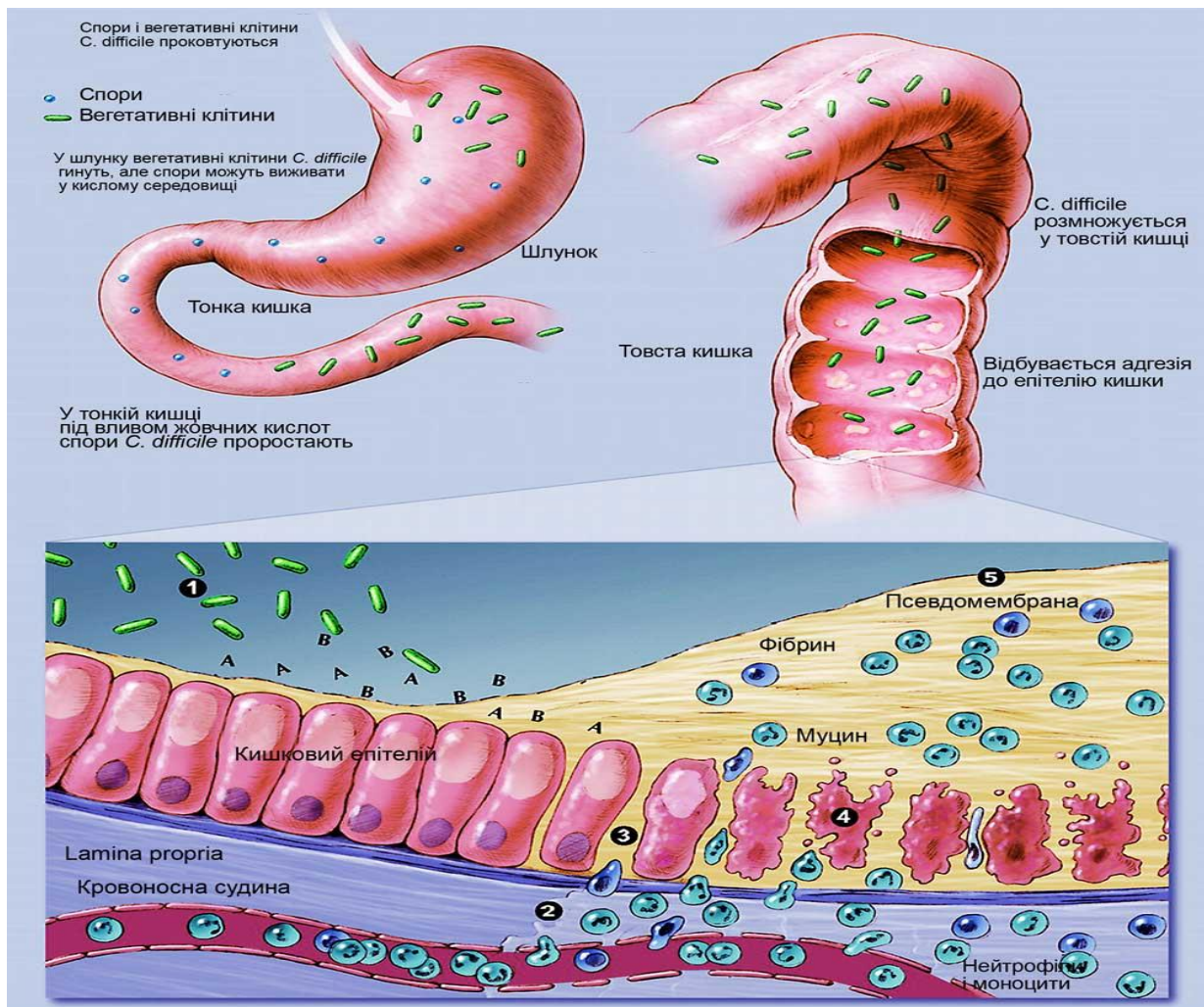
Ідіопатична ААД може бути обумовлена хімічним ефектом власне антибіотика та/або є наслідком його побічної дії на стінку кишечника: наприклад, макроліди мають властивість стимулювати мотилінові рецептори травного тракту і прискорюють шлункову евакуацію та кишковий транзит, клавуланова кислота посилює моторику тонкого кишківника; цефалоспоринові антибіотики стимулюють постсинаптичні рецептори гамма-аміномасляної кислоти в мезентеріальних нервових сплетіннях і, таким чином, стимулюють кишкову перистальтику. Також, неінфекційна ААД може мати осмотичний або секреторний характер і розвиватися внаслідок порушення метаболізування жовчних кислот та розщеплення вуглеводів облігатною анаеробною мікрофлорою кишечника. З іншого боку, пригнічення лактобактерій сприяє підвищенню вмісту неметаболізованих жовчних кислот, які провокують секрецію води та іонів хлору у просвіт товстого кишечника, що і обумовлює секреторний компонент діареї.

Головним інфекційним фактором розвитку ААД є *Clostridioides Difficile* (*C. Difficile*), раніше *Clostridium difficile*, рекласифікована в 2015 році), значно рідше – *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida spp.*

*C. Difficile* – грампозитивна, спороутворююча, облигатно анаеробна рухома бактерія, що важко культивується, відноситься до домену *Bacteria*, типу *Firmicutes*, сімейства *Peptostreptococcaceae*, роду *Clostridioides*. Вперше була описана в 1935 р. Hall і O'Toole як компонент фекальної флори здорових новонароджених, а її зв'язок із захворюванням був невідомий до кінця 70-х рр. минулого століття.

Існує понад 600 видів *C. difficile*, які в залежності від набору нуклеотидних послідовностей об'єднані у 8 груп, із них патогенні властивості мають бацили, здатні продукувати токсини: токсин А (Tcd A), токсин В (Tcd B) та бінарний токсин СДТ. При цьому деякі штами бацили продукують токсини А і В, інші – тільки токсин А або бінарний токсин, рідше – лише токсин В.

Всі токсини, які продукує *C. difficile* мають синергічну дію, руйнують щільні міжклітинні контакти та lamina propria слизової оболонки, сприяють дезорганізації цитоскелета клітини, виробленню прозапальних медіаторів колоноцитами, макрофагами, дендритними та тучними клітинами з наступною інфільтрацією слизової оболонки нейтрофілами та їх проникненням у просвіт товстої кишки (Рис 1.).

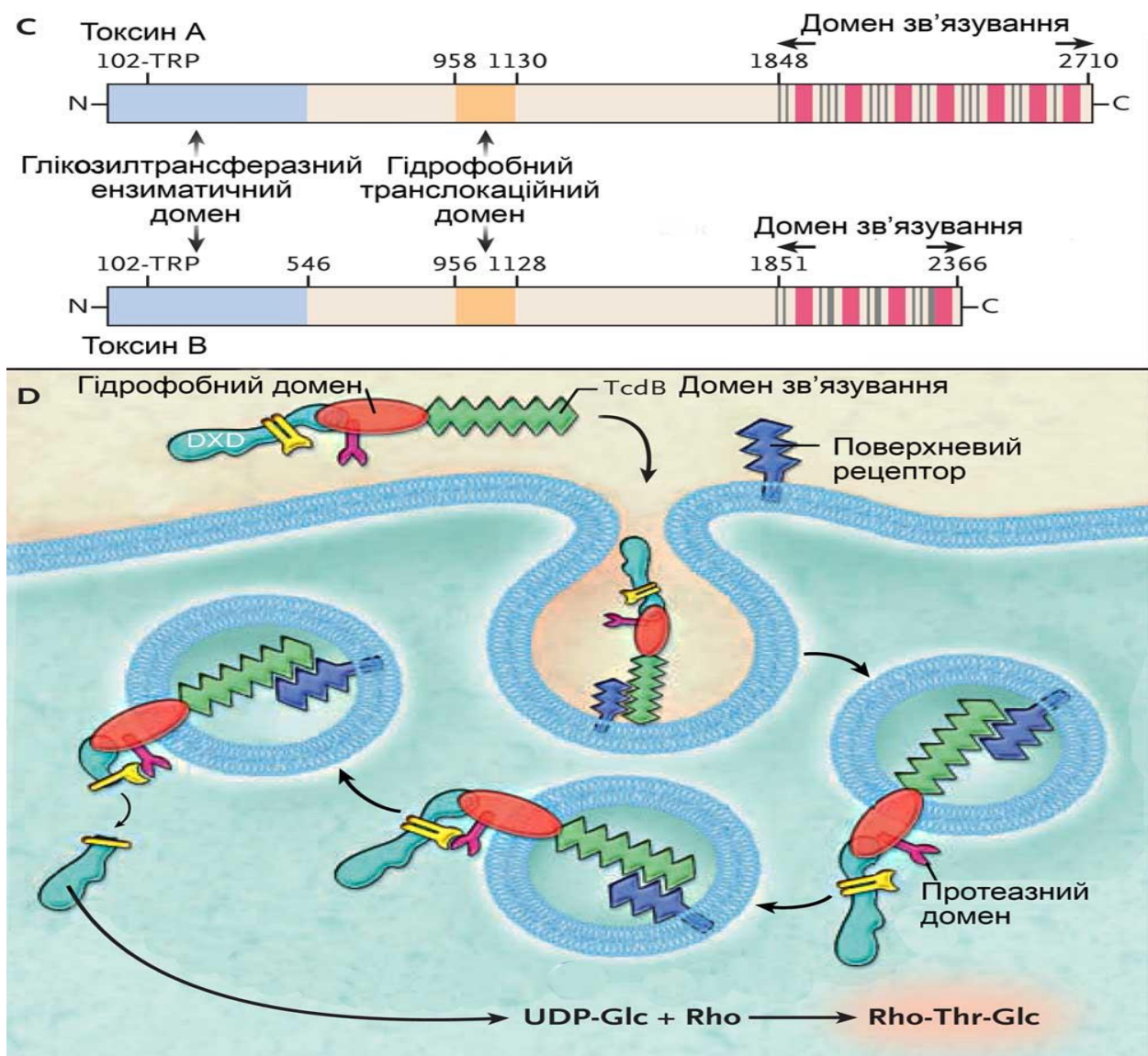


**Рис. 1.** Патогенез *C.difficile*-асоційованої діареї (за Routanen S. M., Simor A. E., 2004).

Вегетуючі бактерії *C.difficile* продукують цитотоксини А і В і гідролітичні ензими (1). Токсини індують продукцію фактору некрозу пухлин  $\alpha$  і прозапальних інтерлейкінів, збільшують проникність стінок судин, зумовлюють приплив нейтрофілів і моноцитів (2), розходження з'єднань між клітинами (3) та апоптоз епітеліоцитів (4). Локальна продукція гідролітичних ензимів призводить до дегідратації сполучної тканини, розвитку коліту, утворення характерних псевдомембран (5) і водянистої діареї.

Токсин А (Tcd A, ентеротоксин) – білкова молекула з молекулярною масою 308 kDa, переважно пошкоджує міжклітинні контакти та lamina propria слизової оболонки. Токсин В (TcdB, цитотоксин) – білкова молекула з молекулярною масою 270 kDa має цитотоксичні властивості, що виражаються у здатності запускати деполімеризацію актинових ниток цитоскелета клітини, порушувати внутрішньоклітинну передачу сигналів, блокувати клітинний цикл, активувати продукцію активних форм кисню.

Бінарний токсин (CDT, *Clostridioides difficile* transferase) також володіє вираженими цитотоксичними властивостями, що включають адгезію бацил до епітелію слизової оболонки через ліполіз – стимульовані ліпопротеїнові рецептори та руйнування нитей актину. Запальні зміни слизової оболонки товстої кишки, що виникають під впливом токсинів, характеризуються підвищенням проникності кишкової та судинної стінок, секрецією рідини в просвіт кишечника, формуванням псевдомембран із нейтрофілів, зруйнованих клітин епітелію та ниток фібрину (Рис 2.).



**Рис. 2.** С) Будова токсинів А і В. Токсини мають подібну будову — в обох є на С-кінці домен, що зв'язується з рецептором, гідрофобний центральний домен, який забезпечує включення токсину в мембрану ендосоми і дає змогу ензиматичному домену на N-кінці контактувати з цитозолем (за Warny et al.). D) Домен TcdB токсину В зв'язується з

рецептором на поверхні клітини, відбувається ендоцитоз. Конформаційні зміни зумовлюють зміщення ензиматичного домену в цитозоль, відбувається його автокаталітичне розщеплення і каталітичний глікозилтрансферазний домен вивільняється, взаємодіє з ГТФ цитоскелета, що призводить до руйнування останнього і клітинної смерті (за Reineke et al.).

Також, необхідно наголосити, що тяжкість ураження товстої кишки пов'язана не тільки з вірулентністю штамів *C. difficile*, але й зі зниженням імунної відповіді організму на токсини, зокрема зі зниженням синтезу IgG. Високий рівень у сироватці крові антитіл класу IgG до токсинів А та В *C. difficile* забезпечує захист від ураження ентероцитів. Такий антитоксичний імунітет виявляється у 60 % здорових осіб, які не хворіють на *C. difficile* інфекцію, або хворіють у легкій формі, проте часто є безсимптомними її носіями.

Опосередковане антибіотиками ремоделювання кишкового мікробіому також призводить до значних змін метаболізму кишечника. Можливо, найважливішим серед змін метаболіту просвіту є зниження рівня коротколанцюгових жирних кислот (КЖК). КЖК бутират, пропіонат і ацетат є основними кінцевими продуктами метаболізму вуглеводів бактерій у шлунково-кишковому тракті та складають приблизно 10% добової потреби людини в калоріях. Утворення в біосинтезі КЖК може призвести до ААД, оскільки ці сполуки сприяють поглинанню NaCl і води. КЖК швидко всмоктуються в товстій кишці та стимулюють Na-залежне всмоктування рідини через циклічний АМР-незалежний процес з Na-H, SCFA-HCO<sub>3</sub> та Cl-SCFA.

У дослідженні на людях було показано, що *Lactobacillus plantarum* 299V запобігав зниженню рівня КЖК під час застосування метронідазолу. У мишей *L. rhamnosus* GG був таким же ефективним, як і похідне бутирату трибутирин, у запобіганні спричиненому антибіотиками пошкодженні кишечника та зниженні рівнів рецептора КЖК (GPR109a) і транспортера (SLC5A8). Оскільки лактобактерії не мають шляхів, необхідних для виробництва бутирату, ефект *L. rhamnosus* GG, ймовірно, був результатом індукованого пробіотиками

перехресного годування кишковою мікробіотою, що призвело до підвищення рівня бутирату в просвіті або через бутиратнезалежний механізм.

В іншому дослідженні сполуки, що секретуються *Lactobacillus acidophilus* ATCC4537, змогли запобігти інгібуванню бутирату ентеропатогенною *E. Coli*. Примітно, що ця активність не була виявлена для *L. acidophilus*, убитого нагріванням, або для трьох інших досліджених штамів *Lactobacillus*, що вказує на те, що відповідальними були фактори, специфічні для штаму. Пробиотики можуть безпосередньо сприяти кишковим КЖК шляхом виробництва органічних кислот, таких як лактат і ацетат, або шляхом створення більш сприятного середовища для бактерій, що продукують КЖК. Показано, що виробництво ацетату пробіотиком *Bifidobacterium* у шлунково-кишковому тракті зменшує ризик ентеропатогенної інфекції *E. Coli*. Метаболізм пробіотиків і виробництво органічних кислот (наприклад, лактату та ацетату) *in situ* можуть знизити рН у просвіті та рівень кисню, а також забезпечують субстрати, які використовуються для синтезу бутирату та пропіонату іншими бактеріальними мешканцями шлунково-кишкового тракту. Крім того, зростання пробіотичних бактерій у кишечнику може призвести до зниження концентрації неперетравлених вуглеводів, тим самим знижуючи ризик діареї, спричиненої порушенням осмоградієнтів.

За клінічним перебігом розрізняють легкий, середньотяжкий та тяжкий перебіг *C. difficile* інфекції. Типовими для неї є часті неоформлені випорожнення, біль в животі, гарячка, прояви інтоксикації.

Легкий перебіг характеризується відсутністю лейкоцитозу, частотою випорожнень до 3 разів на добу. У разі середньотяжкого перебігу спостерігається лейкоцитоз до  $15 \times 10^9/\text{л}$ , частота випорожнень 3-10 разів на добу. Тяжкий перебіг характеризується лейкоцитозом понад  $15 \times 10^9/\text{л}$ , підвищенням сироваткового креатиніну більше 50 % від нормального рівня, температурою понад  $38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ . Частота дефекації більше 10 разів на добу, проте вона далеко не завжди корелює з тяжкістю перебігу. Свідченням тяжкого перебігу коліту при *C. difficile* інфекції є метеоризм. Блискавичний перебіг

характеризується тотальним ураженням слизової оболонки товстої кишки. Летальність може сягати 34-57 %. У цих випадках запалення поширюється на глибші шари кишки, що може призводити до дегенеративних змін м'язової оболонки, порушення моторики і подальшої дилатації кишки. Небезпечний для життя перебіг *C. difficile* інфекції характеризується гіпотензією, частковою або повною непрохідністю кишки, токсичним мегаколоном, внаслідок чого можлива перфорація кишки і перитоніт.

### Діагностика ААД

Для діагностики ААД більшості хворим необхідний ендоскопічний огляд слизової оболонки товстої кишки - колоноскопія. При її проведенні виявляють гіперемію і набряк слизової оболонки товстої кишки, жовто-білі бляшки - фібринозні плівки («псевдомембрани», «дифтерія» кишки), розміром від 2 до 15 мм, які легко знімаються з поверхні слизової, оскільки слизова оболонка представлена одношаровим епітелієм. У тяжких випадках нашарування зливаються на більшій площі. Частота виявлення фібринозних плівок становить 14-25 % при легких формах і 85-90 % - при тяжких і блискавичних формах. Колоноскопії слід уникати при клініці блискавичного коліту через ризик токсичного мегаколону і перфорації, у таких хворих доцільно обмежитися ректоскопією.

Специфічна діагностика *C. difficile* інфекції ґрунтується на виявленні у фільтраті калу токсинів А та В або клостридійного білка глютаматдегідрогенази. Використовують наступні методи:

- імуноферментний аналіз для виявлення токсинів А і В у фільтратах калу. Дослідження проводиться протягом кількох годин, чутливість методу 65-80 %, специфічність 95-98 %. Метод знайшов найширше використання;
- імуноферментний аналіз для виявлення глютаматдегідрогенази клостридій. Чутливість 85-100 % і специфічність 85-98 %;
- визначення цитотоксичності для культури фібробластів під впливом токсинів збудника у фільтраті калу. Позитивний результат – нейтралізація

цитопатичного ефекту специфічною сироваткою. Чутливість 90-100 % і специфічність 99-100 %;

- тест латекс-аглютинації для виявлення глутаматдегідрогенази клостридій. Чутливість методу відносно низька – 48-68 %, а специфічність – 90-96 %. Через низьку чутливість не має широкого практичного застосування;
- полімеразна ланцюгова реакція для визначення токсинів А і В. Тест характеризується високими показниками чутливості і специфічності. Бактеріологічні методи не використовуються через повільний ріст бактерій і технічні складнощі у зв'язку з необхідністю забезпечення анаеробних умов.

### **Лікування та профілактика ААД**

Лікування ААД, викликаного *C. difficile*, включає своєчасну відміну антибіотиків, регідратацію, нормалізацію мікробіоти кишківника, дієтотерапію та лікувальне харчування.

При лікуванні клостридіальної інфекції у пацієнтів зі сприятливим прогнозом рекомендується використовувати метронідазол у дозі 500 мг 3 рази на добу протягом 10 днів, у пацієнтів групи ризику ускладненого перебігу – ванкоміцин у дозі 125 мг 4 рази на день протягом 10 днів.

Одним із найбільш частих призначень пробіотиків є профілактика діареї, пов'язаної з прийомом антибіотиків. Штами численних видів бактерій були протестовані в клінічних дослідженнях для пом'якшення ААД, включаючи представників родів *Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc* і *Streptococcus*. Серед грибів найбільш часто досліджували *Saccharomyces boulardii*: штамп GG *Lactobacillus rhamnosus* та штамп *S. boulardii* CNCM I-745.

Нещодавній (2019) Кокранівський огляд пробіотиків для профілактики педіатричної ААД виявив 33 рандомізовані клінічні дослідження з 6352 учасниками. У цьому огляді повідомляється, що пробіотики мають помірний сприятливий ефект для профілактики ААД. Згідно з іншим Кокранівським оглядом (2015), коефіцієнт ризику розвитку ААД значно знижувався, коли

споживалося  $\geq 5$  мільярдів колонієутворюючих одиниць (КУО) на день. Було висловлено припущення, що 5–40 мільярдів КУО/день *L. rhamnosus* або *S. boulardii*, двох найбільш часто застосовуваних видів, є найбільш ефективними для профілактики ААД у дітей, які отримують антибіотики. Також, низка результатів клінічних випробувань підтверджують використання пробіотиків для запобігання розвитку ААД, але більшість звітів зосереджено на штаммах, які не є комерційно доступними та погано охарактеризовані.

Враховуючи те, що ААД є результатом багатьох факторів, пов'язаних із застосуванням антибіотиків (наприклад, порушення кишкової мікробіоти, зниження концентрації коротколанцюгових жирних кислот в кишечнику, накопичення люмінальних вуглеводів і жовчних кислот у товстій кишці, зміна абсорбції води), найімовірніше, що пробіотичні ефекти є багатофакторними і залежать як від фону штаму, так і від фону хазяїна та доводить необхідність корекції порушеного мікробіоценозу кишечника, як одного із факторів низки патологічних порушень при запальних захворюваннях кишечника (ЗЗК).

Численні експериментальні та клінічні дані показали позитивний ефект від застосування пробіотиків для профілактики ААД. Так, у метааналізі Y. Gong та співавторів (2015) за участю 3900 пацієнтів показано, що застосування пробіотиків знижувало частоту розвитку нудоти (7 та 11,9%), діареї (6,3 та 14,7%), болю в епігастрії (8,9 та 11,7%), блювання (2,5 та 7,2%) і шкірного висипу (3,8 та 11,5%). Інша група дослідників провела аналіз 17 досліджень з бази PubMed, що включали 3631 особу. Встановлено, що ААД була наявна у 8,0% пацієнтів, які отримували пробіотичну терапію, і у 17,7%, які отримували плацебо.

За результатами метааналізу 33 рандомізованих досліджень (6352 досліджених), який показав помірний протекторний ефект пробіотиків при ААД у педіатричній практиці. Встановлено скорочення тривалості ААД при застосуванні пробіотиків у дозі  $>5 \cdot 10^9$  КУО/добу та меншій частоті ААД — до 8% у групі, які отримували високі дози пробіотиків, порівняно з 23% — у контрольній групі.

Одним з інноваційних ефективних сучасних комбінованих мультиштамних пробіотиків є Пробізіз®, який містить вдало підібрану суміш живих пробіотичних бактерій — *Lactobacillus acidophilus* ( $2 \times 10^9$  КУО), *Lactobacillus rhamnosus* ( $1,5 \times 10^9$  КУО), *Lactobacillus plantarum* ( $1,5 \times 10^9$  КУО), *Lactobacillus reuteri* ( $1 \times 10^9$  КУО), *Lactobacillus casei* ( $1 \times 10^9$  КУО), *Bifidobacterium bifidum* ( $1 \times 10^9$  КУО), *Saccharomyces boulardii* ( $2 \times 10^9$  КУО).

Ефект пробіотиків пояснюється тим, що мікроорганізми, які входять до їх складу, заміщають функції власної нормальної кишкової мікрофлори: підтримують стабільність мікробіоценозу та запобігають колонізації кишечника патогенними і умовно-патогенними мікроорганізмами; приймають участь у процесах утилізації білків, ліпідів, високомолекулярних вуглеводів, нуклеїнових кислот, клітковини, синтезі вітамінів групи В, електролітному обміні, регуляції метаболізму жовчних кислот, холестерину. Поряд з цим, відіграють провідну роль у детоксикації екзогенних та ендогенних субстратів - нормальна флора виступає в ролі «природного сорбенту» шляхом мікробної трансформації токсичних речовин; стимулюють перистальтику кишечника, синтез речовин з антибактеріальною активністю; поліпшують засвоєння солей кальцію і вітаміну D; підвищують резистентність та імунну реактивність організму.

Таким чином, тяжкість і можливі наслідки ААД зумовлюють розроблення засобів профілактики цієї патології з додатковим призначенням пробіотиків.

### **Власні дослідження**

Усі проведені дослідження відповідали законодавству України та етичним нормам Гельсінської декларації.

Мета даного дослідження: оцінити ефективність лікувального методу, який передбачав на фоні базової терапії додаткове призначення пробіотиків для профілактики розвитку ААД.

Під спостереженням знаходилось 68 хворих на ЗЗК, у тому числі 58 пацієнтів з виразковим колітом (ВК) та 10 – з хворобою Крона (ХК), з них 43

жінок та 25 чоловіків середнім віком ( $39,2 \pm 1,8$ ) років та ( $36,5 \pm 2,4$ ) років відповідно.

### **Дослідження вмісту коротколанцюгових жирних кислот в калі.**

Хроматографію КЖК у копрофільтраті пацієнтів проводили на хроматографі Крістал-5000 за методикою Guohua Zhao. Контрольні значення вмісту КЖК в калі були: оцтова кислота (C2) – 0,013-0,028 мкл/мл, пропіонова кислота (C3) – 0,0043-0,0057 мкл/мл, масляна кислота (C4) – 0,00068-0,0008 мкл/мл.

Метод газової хроматографії з визначення абсолютного та відносного вмісту КЖК у копрофільтраті дозволяє досить швидко та неінвазивно оцінити структурні зміни та метаболічну активність мікрофлори кишечника. Для більш детального вивчення порушень в мікробіоценозі кишечника у пацієнтів з ЗЖК ми досліджували вміст КЖК C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> у калі. У пацієнтів з ВК і з ХК, спостерігались різнонаправлені зміни метаболічної активності мікрофлори, що проявлялось змінами як сумарного загального вмісту, так і показників окремих КЖК відносно здорових осіб (табл. 1).

Так, аналіз вмісту КЖК у копрофільтраті пацієнтів загальної групі ЗЖК показав вірогідне зниження вмісту C<sub>2</sub> в 6,5 рази ( $p < 0,05$ ), у порівнянні з контрольною групою. Це вказувало на виражене пригнічення продуцентів цього метаболіту (більшість анаеробних популяцій *E. coli*), можливо, за рахунок дисбіозу кишечника у даних пацієнтів. Такі зміни спостерігалися для підгруп пацієнтів з ВК та ХК ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Визначено вірогідне підвищення вмісту C<sub>3</sub> у загальній групі пацієнтів в 5,3 рази ( $p < 0,01$ ) відносно здорових осіб. При ВК вміст C<sub>3</sub> також збільшувався в 5,6 рази ( $p < 0,01$ ), а при ХК спостерігалася тенденція до зростання даного показника в 4,7 рази ( $p > 0,05$ ). Такі зміни можуть вказувати на порушення мікроциркуляції в слизовій кишечника та уповільнення метаболічних процесів (пропіонова жирна кислота регулятор метаболічних процесів і ліпідного обміну в печінці). Виявлена тенденція до зниження C<sub>4</sub> у пацієнтів з ЗЖК відносно контролю, яка є енергосубстратом для епітеліоцитів товстої кишки.

Анаеробний індекс (АІ) – співвідношення суми концентрацій  $C_3$  і  $C_4$  кислот до концентрації  $C_2$ . Значення АІ використовують як показник інфраструктури мікробіоценозу – співвідношення анаеробних і факультативно анаеробних (аеробних) мікроорганізмів, оскільки джерелом  $C_2$  можна вважати майже всю індигенну кишкову мікрофлору, а більш відновлених метаболітів – тільки строгі анаероби. Було встановлено вірогідне збільшення АІ в 5,6 рази ( $p < 0,001$ ) у групі пацієнтів з ЗЗК, в 5,8 рази ( $p < 0,001$ ) в групі з ВК та в 4,4 рази ( $p < 0,001$ ) в групі з ХК (табл. 1).

Таблиця 1 – Вміст КЖК у копрофільтраті пацієнтів з ЗЗК, мкг/мкл

Показник/ Кислота	Контроль (n=10)	ЗЗК (n=68)	ВК (n=58)	ХК (n=10)
оцтова	0,20±0,003	0,031±0,005*	0,031±0,005*	0,030±0,014*
пропіонова	0,0045±0,0002	0,024±0,006**	0,025±0,007**	0,021±0,008
масляна	0,08±0,001	0,073±0,013	0,073±0,015	0,075±0,031
Σ (C2-C4)	0,008±0,001	0,128±0,021***	0,129±0,023***	0,126±0,053*
АІ	0,735±0,018	4,082±0,652***	4,259±0,780***	3,238±0,574***
Примітка 1.* – $p < 0,05$ – вірогідність змін, у порівнянні з групою контролю. Примітка 2.** – $p < 0,01$ – вірогідність змін, у порівнянні з групою контролю. Примітка 3.*** – $p < 0,001$ – вірогідність змін, у порівнянні з групою контролю.				

Отже, у пацієнтів з ЗЗК процес утворення, всмоктування і утилізації КЖК порушувався, тому вміст і особливо співвідношення окремих КЖК у копрофільтраті змінювались. Різностямовані відхилення від фізіологічної норми рівнів і спектрів цих метаболітів можуть служити біохімічними маркерами структурних і функціональних порушень кишкового мікробіоценозу.

КЖК можуть мати антизапальний вплив на слизову кишечнику. Проте, слід зазначити, що в деяких ситуаціях був показаний прозапальний ефект КЖК, поясненням цього є здатність КЖК посилювати міграцію лейкоцитів. В умовах анаеробної бактеріальної інфекції та порушення цілісності кишкового епітелію підвищена концентрація КЖК може призводити до надмірної акумуляції нейтрофілів та посилення запального процесу, тому на сьогодні вважається, що

в різних умовах КЖК можуть мати різноспрямовану дію на кишкової епітелій: прозапальну або протизапальну.

Серед обстежених хворих 39 пацієнтів отримували курсову антибактеріальну терапію метронідазолом та/або ципрофлоксацин тривалістю від 7 до 10 днів у зв'язку з тяжким перебігом захворювання, серед них 7 пацієнтів з ХК та 32 – з ВК. Метронідазол призначался в дозі 500 мг парентерально 3 рази на день, або Ципрофлоксацин у дозі 400 мг внутришньовенно крапельно 2 рази в день).

Ці пацієнти були поділені на 2 групи: I група (20 пацієнтів) з метою профілактики розвитку антибіотикоасоційованої діареї та зниження ступеню дисбактеріозу приймала препарат ПРОБІЗ по 1 капсулі 2 рази на день на протязі 15 днів, II група (19 пацієнтів) приймала пробіотик, який містив 7 корисних штамів пробіотичних мікроорганізмів (лакто- та біфідобактерій) сумарно  $1,00 \times 10^8$  на капсулу по 2 капсули на день 15 днів.

Базисна терапія включала один із препаратів 5-аміносаліцилової кислоти у дозі 3,0 – 4,0 г на добу, кортикостероїди у загальноприйнятих дозах при тяжкому перебігу ВК та ХК. Стан мікрофлори товстої кишки оцінювали до призначення препарату ПРОБІЗ, та через 15 діб його застосування.

### **Мікробіологічні методи дослідження**

Дослідження видового та кількісного складу мікрофлори вмісту товстої кишки проводили методом посіву десятикратних розведень (10-1–10-9) на стандартний набір елективних та диференційно-діагностичних поживних середовищ для виділення аеробних та анаеробних мікроорганізмів. Градація відхилень у складі кишкової мікрофлори здійснювалась за трьома ступенями: I ступінь – компенсований дисбактеріоз (Д I), легкий; II ступінь – субкомпенсований (Д II), середній; III ступінь – некомпенсований (Д III), тяжкий дисбактеріоз.

### **Дослідження стану мікробіоценозу товстої кишки**

Дослідження стану мікробіоценозу товстої кишки проведено у 39 хворих на ЗЗК (табл. 2).

Таблиця 2 – Стан мікробіоценозу товстої кишки у хворих на ЗЗК в залежності від нозології.

Досліджена група	Д I		Д II		Д III	
	%	абс.к.	%	абс.к	%	абс.к
ЗЗК (n=39)	20,5	8	46,0	18	33,5	13
ХК (n=7)	28,5	2	28,5	2	43,0	3
ВК (n=32)	18,8	6	50,0	16	31,2	10

Проведені мікробіологічні дослідження вмісту товстого кишчнику у хворих на ЗЗК показали наявність глибоких змін якісного та кількісного складу мікрофлори у 100,0 % хворих.

При порівнянні результатів виявилось, що частіше за все у всіх хворих на ЗЗК зустрічався Д II (47,1 %). Аналіз досліджених показників за нозологіями виявив різницю у вираженості дисбіотичних порушень між хворими на ВК та ХК. Розподіл хворих за глибиною дисбіотичних розладів показав, що при ХК частіше за все зустрічався Д III (43,0 %), а Д I та Д II зустрічались з однаковою частотою (28,5 % в обох випадках).

Серед хворих на ВК Д II (50,0 %) домінував над Д I (18,8 %) та Д III (31,2 %).

Подальшим етапом нашого дослідження було визначення ефективності лікування за означеними схемами за допомогою проведення бактеріологічного дослідження калу на 15 день прийому пробіотичних препаратів, що висвітлено у таблиці 3.

Таблиця 3. - Стан мікрофлори ТК у досліджених групах в динаміці

Група пацієнтів	Динаміка лікування	Кількість хворих з еубіозом n, %	Кількість хворих з дисбактеріозом n, %			
			Усього	I ст	II ст	III ст

I (n=20)	До лікування	0 (0,0)	20 (100,0)	4 (20,0)	7 (35,0)	9 (45,0)
	Після лікування	5 (25,0)	15 (75,0)	8 (53,4)	5 (33,3)	2 (13,3)
II (n=19)	До лікування	0 (0,0)	19 (100,0)	3 (15,7)	6 (31,7)	10 (52,6)
	Після лікування	2 (10,5)	17 (89,5)	5 (29,4)	9 (53,0)	3 (17,6)

Як видно з наведеної таблиці на фоні лікування відбувалось зменшення кількості хворих з дисбактеріозом як в I, так і у II групі, але кількість пацієнтів з еубіозом в I групі була в 2,5 рази більша. Значно зменшилась кількість пацієнтів I групи з дисбактеріозом III ст (в 3,4 рази), тоді як в II групі в 2,9 рази за рахунок збільшення пацієнтів з дізбактеріозом I ступеню в обох групах. Але кількість пацієнтів з Д I в I групі збільшилась в 2,7 рази, а у пацієнтів II групи в 1,8.

Аналіз індивідуальних показників (нормалізація, поліпшення, погіршення стану мікробіоценозу товстої кишки після лікування у кожного хворого) також свідчив про значну перевагу позитивної динаміки у хворих I групи над пацієнтами II групи.

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено наявність глибоких змін якісного та кількісного складу мікрофлори товстої кишки, які спостерігались у 100,0 % пацієнтів.

2. У пацієнтів з ЗЗК порушено співвідношення КЖК. Встановлені різноспрямовані відхилення від фізіологічної норми рівнів і спектрів цих метаболітів, що служить біохімічними маркерами структурних і функціональних порушень кишкового мікробіоценозу.

3. Згідно отриманих нами даних, лікувальний метод з додаванням Пробізу є більш ефективним, ніж застосування пробіотичних препаратів, що не містять *Saccharomyces boulardii*. Це виражається в достовірному впливі на стан

мікробіоценозу товстого кишечника, запобіганні розвитку ААД та обумовлює доцільність його застосування в клінічній практиці.

## ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. Solomon A Mekonnen, Daniel Merenstein, Claire M Fraser, Maria L Marco, Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea, *Current Opinion in Biotechnology*, Volume 61, 2020, P/ 226-234, <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.01.005>
2. Liao, Wanqian MM,†; Chen, Chongxiang MD,†; Wen, Tianmeng MBBS‡; Zhao, Qingyu MD,†. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-associated Diarrhea in Adults: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Journal of Clinical Gastroenterology* 55(6):p 469-480, July 2021. | DOI: 10.1097/MCG.0000000000001464
3. Kaczmarczyk O., Da bek-Drobny A., Woz'niakiewicz M., Pa'sko P., Dobrowolska-Iwanek J., Woz'niakiewicz A., Pia tek-Guziewicz Zagrodzki P., Mach T., Zwoli' nska-Wcisło M., Fecal Levels of Lactic, Succinic and Short-Chain Fatty Acids in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn Disease: A Pilot Study. *J. Clin. Med.* (2021). 10, 4701. <https://doi.org/10.3390/jcm10204701>
4. Dalile B., Van Oudenhove L., Vervliet B., Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* (2019). 16(8), 461-478. doi: 10.1038/s41575-019-0157-3.
5. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Oct;42(7):793-801. doi: 10.1111/apt.13344. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26216624.
6. Lawson P.A., Citron D. M., Tyrrell K. L., Finegold S. M.Reclassification of *Clostridium diffi cile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935)

Prevot 1938. *Anaerobe*. 2016 Aug;40:95–9. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.06.008.

7. Knight D.R., Imwattana K., Kullin B., et al. Major genetic discontinuity and novel toxigenic species in *Clostridioides difficile* taxonomy. *Elife*. 2021 Jun 11;10: e64325. doi: 10.7554/eLife.64325.
8. Probiotics and prebiotics Guidelines. World Gastroenterology Organisation, 2017 Feb: 35.
9. Mills J.P., Rao K., Young V. B. Probiotics for prevention of *Clostridium difficile* infection. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018 Jan;34(1):3–10. doi: 10.1097/MOG.0000000000000410.
10. Wombwell E., Patterson M. E., Bransteitter B., Gillen L. R. The Effect of *Saccharomyces boulardii* Primary Prevention on Risk of Hospital- onset *Clostridioides difficile* Infection in Hospitalized Patients Administered Antibiotics Frequently Associated With *C. difficile* Infection. *Clin Infect Dis*. 2021 Nov 2;73(9):e2512-e2518. doi: 10.1093/cid/ciaa808.