

ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОФІЛАКТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ ПІСЛЯ ЗАВЕРШЕННЯ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ

І.О. Пасічна, В.І. Вдовиченко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Кафедра терапії №1 та медичної діагностики факультету післядипломної освіти (зав. - проф. Є.Я. Скларов)

Реферат

Мета. Порівняти ефективність профілактичного лікування синдрому подразненої кишки, який розвинувся після завершення антибіотикотерапії.

Матеріал і методи. У клінічне дослідження включили пацієнтів від 16 до 83 років (середній вік $44,06 \pm 1,5$ років), які отримали антибіотикотерапію. Основну групу склали пацієнти, яким після закінчення антибіотикотерапії призначали біфі-форм по 1 капсулі 1 раз на добу та хілак форте по 30 крапель 3 рази на добу (I група, 65 пацієнтів), та ентерол-250 по 1 капсулі 2 рази на добу та хілак форте по 30 крапель 3 рази на добу (II група, 45 пацієнтів). Тривалість профілактичного лікування становила 2 тижні. Контрольну групу склали 20 здорових осіб, які не отримували антибіотикотерапії впродовж двох років. Хворим проводили водневий дихальний тест з глюкозою.

Результати й обговорення. Антибіотикотерапія через 6 місяців призводить до появи симптомів і клінічних ознак СПК у 42,3% хворих у випадку призначення профілактичного лікування пробіотиками біфі-форм і хілак форте, та у 18,4% - у випадку призначення ентерол-250 і хілак форте ($p < 0,01$). При застосування комбінації ентерол-250 і хілак форте частота і тривалість симптомів ураження кишки та позакишкових симптомів була набагато нижчою, ніж при застосуванні комбінації біфі-форм і хілак форте. Рівень бактерійного росту в тонкій кишці за даними дихального тесту з глюкозою відчутно зменшувався після антибіотикотерапії та значно зростає через 3 і 6 місяців після її завершення ($p < 0,01$).

Висновки. Застосування пробіотиків ентерол-250 і хілак форте після антибіотикотерапії сприяє вірогідному зменшенню частки хворих, у яких через 6 місяців діагностовано синдром подразненої кишки, порівняно з часткою хворих, які отримували профілактичне лікування пробіотиками біфі-форм і хілак форте.

Ключові слова: синдром подразненої кишки, антибіотикотерапія, пробіотики, профілактичне лікування

Abstract

COMPARATIVE EVALUATION OF PREVENTIVE TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME AFTER FINISHING TREATMENT WITH ANTIBIOTICS

I.O. PASICHNA, V.I. VDOVICHENKO

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim. The main objective of this study was to compare effectiveness of preventive treatment of irritable bowel syndrome, which developed after finishing of treatment with antibiotics.

Material and Methods. In clinical research we included patients with Lyme borreliosis (age range 16-83 years; mean age of $44,06 \pm 1,5$ years), who received treatment with antibiotics. The main group included patients receiving bifi-form 1 capsule once a day and hylak forte 30 drops 3 times a day (I group, 65 patients); and enterol-250 1 capsule two times a day and hylak forte 30 drops 3 times a day (II group, 45 patients). Duration of preventive treatment was 2 weeks. Control group included 20 healthy adults, to whom no antibiotics have been administered during 2 years. Hydrogen respiration test with glucose was performed for all patients.

Results and Discussion. Treatment with antibiotics resulted in appearance of symptoms and signs of irritable bowel syndrome in 6 months in 42, 3% of patients preventively treated with probiotics bifi-form and hylak forte, and in 18,4% of patients, receiving enterol-250 and hylak forte ($p < 0,01$). With combination of enterol-250 and hylak forte, frequency and duration of bowel impairment symptoms are significantly lower compared with patients treated with bifi-form and hylak forte. According to the results of the respiration test with glucose, the level of bacterial growth in small intestine significantly decreases after treatment with antibiotics and then intensively increased in next 3 and 6 months after its termination ($p < 0,01$).

Conclusions. The use of probiotics enterol-250 and hylak forte after treatment with antibiotics results in a reliable decrease of a proportion of patients with diagnosed irritable bowel syndrome in 6 months after treatment, compared with proportion of patients who received preventive treatment with probiotics bifi-form and hylak forte.

Key words: irritable bowel syndrome, antibiotic therapy, probiotics, prophylactic treatment

Вступ

Серед гастроентерологічних захворювань впродовж останніх десятиліть найбільш часто зустрічаються функціональні захворювання. Серед них одним із найпоширеніших є синдром подразненої кишки (СПК), який трапляється в 10-15% дорослого населення [1, 2].

Роль антибіотикотерапії у розвитку СПК є недостатньо висвітленою, незважаючи на зростання популярності лікування антибіотиками як серед медичних працівників, так і серед широкого загалу населення [3].

Доведено, що антибіотикотерапія може

бути чинником ризику розвитку СПК і спричиняє рецидиви захворювання [4]. Використання антибіотиків призводить до виходу з стану рівноваги, що викликає мікроекологічні та імунні порушення, веде до глибоких змін флори шлунково-кишкового каналу. Внаслідок цього зменшується колонізаційна резистентність кишки, знижується імунна реактивність організму. У результаті пригнічення симбіонтної мікрофлори відбувається розмноження умовно-патогенної флори з високою стійкістю до лікарських препаратів, яка набуває патогенних властивостей [3, 5]. Встановлено, що зміни мікробного біоценозу є одними з найважливіших патогенетичних механізмів розвитку СПК [6, 7, 8].

Ефективність застосування пробіотиків у пацієнтів з СПК у порівнянні з плацебо є науково доведеним [8, 9, 10]. Позитивний ефект застосування пробіотиків у пацієнтів з СПК обґрунтовується імунологічними та неімунологічними ефектами даних препаратів. Пробіотики зменшують запалення в слизовій кишці, впливають на кишкову моторику, зменшують прояви вісцеральної гіперчутливості. Внаслідок цього покращується бар'єрна, моторна і травна функції кишки, знижується газоутворення, змінюється нейротрансмісія в кишці [9, 11].

Застосування пробіотиків у якості профілактичного лікування СПК після антибіотикотерапії досліджено недостатньо. Уважається, що профілактика захворювання недостатньо вивчена, а існуючі схеми лікування СПК вимагають подальшого вдосконалення [12].

Матеріал і методи

У клінічне дослідження включили 110 пацієнтів, серед яких було 33 чоловіки і 77 жінок, віком від 16 до 83 років, які отримували антибіотикотерапію з приводу гострих еритемних форм Лайм-бореліозу (юнідокс по 0,2 г на добу впродовж 14 днів), оскільки при цій інфекційній хворобі не відбувається будь-якого ураження збудником шлунково-кишкового каналу. У дослідження не включили пацієнтів із "симптомами тривоги" (відсутність апетиту, збереження симптомів СПК у нічний час, постійний інтенсивний біль у животі як єдиний і основний симптом, прогресування вираженості симптомів, короткотривалий перебіг захворювання, попереднє застосування ан-

тибіотиків, немотивоване зменшення маси тіла, рак товстої кишки у родичів; гарячка, гепатомегалія, спленомегалія, збільшення щитоподібної залози; утвір у черевній порожнині; кров у калі, лейкоцитоз, анемія, збільшення ШОЕ, зміни в БАК).

Усього передбачалось 4 візити: на 1-му візиті (до антибіотикотерапії) проводили клінічне обстеження, аналізували відповідність критеріям включення та виключення, призначали пробіотики, які пацієнти починали приймати зразу ж після завершення антибіотикотерапії протягом двох тижнів: хілак форте по 30 крапель 3 рази на добу у комбінації з біфі-форм по 1 капсулі 1 раз на добу (І група, 65 пацієнтів), та ентерол-250 по 1 капсулі 2 рази на добу (ІІ група, 45 пацієнтів). На 2-му і 3-му візитах (відповідно через 1 тиждень і через 3 місяці після антибіотикотерапії) здійснювали клінічне обстеження, аналізували наявні скарги. На 4-му візиті (через 6 місяців після антибіотикотерапії) аналізували клінічні ознаки, верифікували діагноз СПК згідно Римських III критеріїв з уточненням варіанту перебігу. На всіх візитах проводили водневий дихальний тест з глюкозою. Контрольну групу склали 20 здорових осіб, які не отримували антибіотикотерапії впродовж двох років.

Статистичний аналіз даних проводився з використанням програм Microsoft Excel та "Statistica for Windows 5.0" (Statsoft, USA). Оцінювали середнє значення (M) та стандартну похибку середнього (m). Для виявлення статистично вірогідної різниці середніх показників між групами використовували попарне порівняння за допомогою критерію Манн-Вітні. Вірогідної різниці відносних величин між групами оцінювали з використанням двохстороннього критерію Фішера. Для виявлення кореляції між кількісними показниками використовували метод Спірмена (rs).

Результати й обговорення

Через 6 місяців після початку протимікробного лікування клінічні ознаки СПК було виявлено в 42,3% хворих I дослідної групи та у 18,4% II дослідної групи ($p < 0,01$). У контрольній групі діагноз СПК до антибіотикотерапії встановили в 5% хворих.

Хворі скаржились на біль в животі, метеоризм, зміну частоти і форми випорожнень, позакишкові вияви. Частота і тривалість скарг значно відрізнялись у дослідних групах і були на-

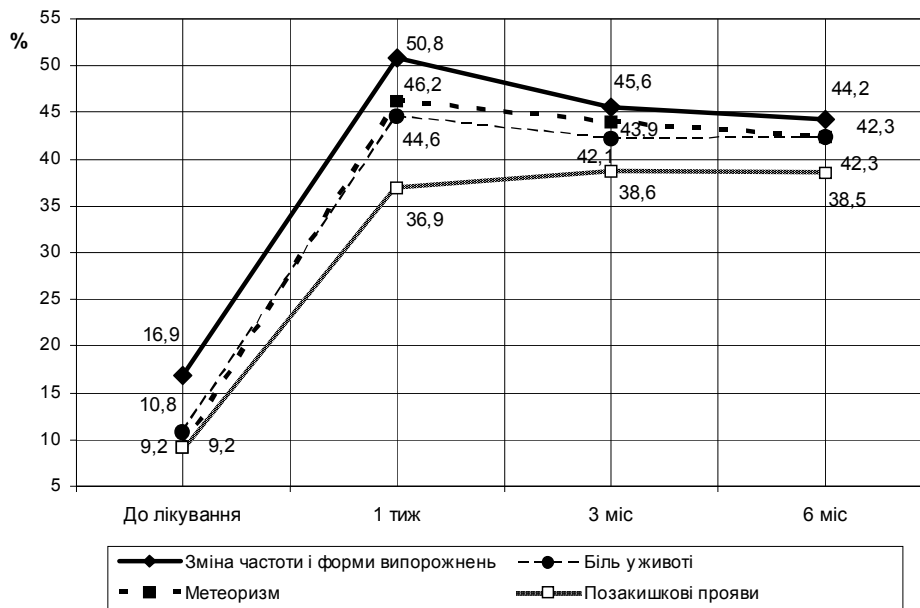


Рис. 1

Динаміка клінічної симптоматики у хворих I групи

багато вищими у групі пацієнтів, які в якості профілактичного лікування для відновлення мікробіоти кишки отримували біфі-форм і хілак форте (рис. 1, 2).

Скарги на зміну частоти і форми випорожнень на 3-му візиті висловлювали 45,6% хворих I групи та 19,0% хворих II групи ($p < 0,01$), на 4-му візиті - 44,2% хворих I групи та 21,1% хворих II групи ($p < 0,05$). Біль у животі відмічали на 3-му візиті 42,1% хворих I групи та 16,7% хворих II групи ($p < 0,01$), на 4-му візиті - 42,3% хворих I групи та 18,4% хворих II групи ($p < 0,01$). Скарги на метеоризм на 3-му візиті висловлювали 43,9% хворих I групи та 26,2% хворих II

групи ($p = 0,06$ - гранично значуща відмінність), на 4-му візиті - 42,3% хворих I групи та 23,7% хворих II групи ($p = 0,06$ - гранично значуща відмінність). Частота позакишкових проявів становила на 3-му візиті 38,6% хворих I групи та 16,7% хворих II групи ($p < 0,05$), на 4-му візиті - 38,5% хворих I групи та 15,8% хворих II групи ($p < 0,05$). Проаналізована динаміка середнього значення різниці концентрацій водню (РКВ) у хворих, що отримували антибіотикотерапію, у яких були дані по всіх часових точках (52 хворих I групи, 36 хворих II групи). У хворих I групи середнє значення РКВ на 1-му візиті становило $7,67 \pm 1,08$ ppm, на 2-му візиті - $3,73 \pm 0,5$ ppm ($p < 0,01$), на 3-му і 4-му

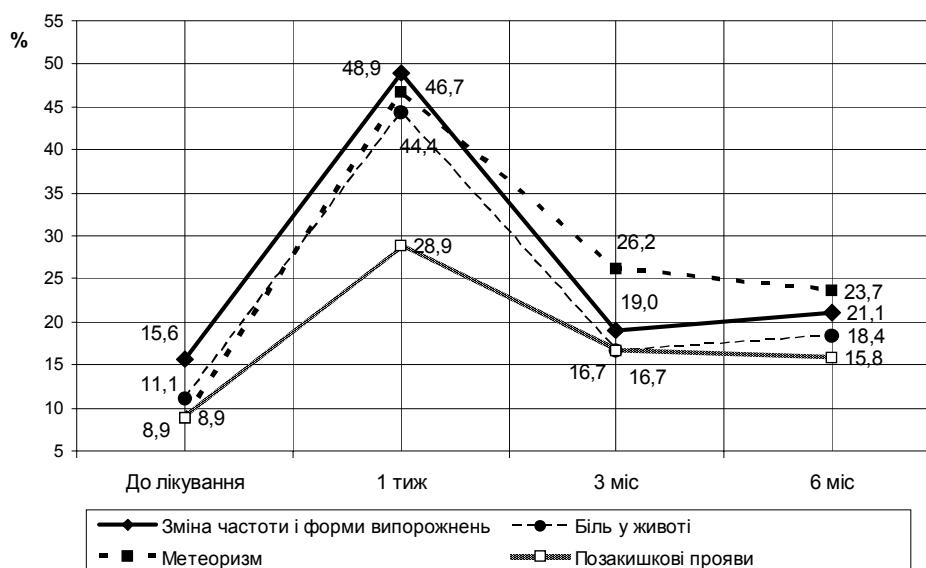


Рис. 2

Динаміка клінічної симптоматики у хворих II групи

Таблиця 1

Показники дихального тесту у хворих, які отримували антибіотикотерапію з наступним профілактичним призначенням пробіотиків. М±т

| Терміни | I група (n=52) | II група (n=36) |
|-----------|---------------------------|------------------------|
| | РКВ (ppm) | РКВ (ppm) |
| 1-й візит | 7,67±1,08 ¹ | 7,92±0,94 ³ |
| 2-й візит | 3,73±0,5 | 3,75±0,52 |
| 3-й візит | 12,44±1,11 ^{1,2} | 9,03±0,85 ³ |
| 4-й візит | 11,65±1,06 ^{1,2} | 8,86±0,64 ³ |

Попарне порівняння за критерієм Манн-Вітні.

"1" - $p < 0,01$ порівняно з рівнем на 2-му візиті після антибіотикотерапії;

"2" - $p < 0,01$ порівняно з рівнем на 1-му візиті;

"3" - $p < 0,01$ порівняно з рівнем на 2-му візиті

візитах - відповідно 12,44±1,11 ppm і 11,65±1,06 ppm ($p < 0,01$). У хворих II групи на 1-му візиті середнє значення РКВ становило 7,92±0,94 ppm, на 2-му візиті - 3,75±0,52 ppm ($p < 0,01$), на 3-му і 4-му візитах РКВ - відповідно 9,03±0,85 ppm і 8,86±0,64 ppm ($p < 0,01$) (табл. 1).

У I дослідній групі виявлена пряма кореляція між величинами РКВ на 1-му і на 4-му візитах ($r=0,33±0,12$; $p < 0,01$). Встановлена пряма кореляція між індексом зниження РКВ (відношення РКВ на 1-му візиті і 2-му візиті) і значенням РКВ на 4-му візиті ($r=0,34±0,12$; $p < 0,01$). Тобто, чим вищим у хворих було значення РКВ на 1-му візиті і чим значнішим було зниження значення РКВ на 2-му візиті, тим вищими були значення РКВ на 3-му і 4-му візитах. У II дослідній групі виявлена зворотна кореляція між значеннями РКВ на 2-му візиті та індексом зниження РКВ ($r=-0,45±0,14$; $p < 0,01$). Виявлена пряма кореляція між значенням РКВ на 1-му візиті та індексом зниження РКВ ($r=0,87±0,04$; $p < 0,01$), між індексом зниження РКВ і значеннями РКВ на 3-му візиті ($r=0,41±0,14$; $p < 0,01$). Тобто, чим нижчими були значення РКВ на 2-му візиті, тим вищими були ці показники на 3-му та 4-му візитах.

Наведені результати дослідження свідчать про те, що застосування в якості профілактичного лікування після антибіотикотерапії комбінації пробіотиків ентерол-250 і хілак форте (II група) сприяє зменшенню частки хворих, у яких діагностовано СПК на 4-му візиті - до 18,4%, порівняно з комбінацією пробіотиків біфі-форм і хілак форте - I група (42,3%; $p < 0,01$). У випадку застосування комбінації ентерол-250 і хілак форте знижується частота і тривалість симптомів ураження кишки та позакишкових симптомів. Засто-

сування комбінації ентерол-250 і хілак форте призводить до вірогідно нижчого рівня бактерійного росту в тонкій кишці за даними дихального тесту з глюкозою на 3-му і 4-му візитах порівняно з аналогічними показниками при застосуванні комбінації біфі-форм і хілак форте ($p < 0,05$). На 3-му і 4-му візитах частка осіб з надмірним бактерійним ростом, які профілактично отримували ентерол-250 і хілак форте була значно меншою, порівняно з часткою осіб, які профілактично отримували біфі-форм і хілак форте (на 3-му візиті відповідно 57,9% і 31,6%; $p < 0,05$, а на 4-му візиті відповідно 33,3% і 53,8%; $p < 0,05$).

Висновки

1. Протимікробне лікування може бути чинником ризику розвитку синдрому подразненої кишки.
2. Застосування комбінації пробіотиків ентерол-250 і хілак форте у хворих після антибіотикотерапії є високоефективним способом профілактики виникнення синдрому подразненої кишки.
3. Використання водневого дихального тесту з глюкозою дозволяє оцінити рівень бактерійного росту в тонкій кишці та прогнозувати ризик виникнення синдрому подразненої кишки після антибіотикотерапії.

Література

1. Dorofeyev A.E., Rudenko M.M., Konovalova-Kushnir T.O. eds. The role of rifaximin in the treatment of postinfectious irritable bowel syndrome. Contemporary gastroenterology 2016; 1: 105-109. Ukrainian (Дорофеев А.Э., Руденко Н.Н., Коновалова-Кушнір Т.А. и др. Роли рифаксимины в лечении постинфекционного синдрома раздраженной кишки. Сучасна гастроентерологія 2016; 1: 105-109).
2. Weinberg DS, Smalley W, Heidelbaugh JJ, Sultan S: American Gastroenterological Association Institute Guideline on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2014, 147, 1146-1148.
3. Vdovichenko V.I., Kornichuk O.P., Bychkov M.A. eds. Irritable bowel syndrome: tutorial. SPOLOM, Lviv 2014, 1st ed., 49-59. Ukrainian (Вдовиченко В.І., Корнійчук О.П., Бичков М.А. та ін. Синдром подразненої кишки: навчальний посібник. СПОЛОМ, Львів 2014, 1-ше вид., 49-59).
4. Perederiy V.G., Tkach S.M. Practical gastroenterology. SPD Kashtelianov A.I., Vinnytsia 2011, 1st ed., 296-312. Ukrainian (Передерий В.Г., Ткач С.М. Практическая гастроэнтерология. СПД Каштелянов А.И., Винница 2011, 1-е изд., 296-312).
5. Lee VJ: Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics. J Neurogastroenterol Motil 2011, 17, 252-266.
6. Barbara G. Toll-like receptor expression in irritable bowel syndrome: on the alert for a microbial threat? Am J

- Gastroenterol 2011, 106, 337-339.
7. Kucheryavy Yu.A., Cheryomushkin S.V., Mayevskaya Ye.A., Sutugina Ye.A. Interrelation of irritable bowel syndrome and bacterial overgrowth: is there any? RJGHC 2014; 2: 5-14. Russian (Кучерявый Ю.А., Черёмушкин С.В., Маевская Е.А., Сутугина Е.А. Взаимосвязь синдромов раздраженного кишечника и избыточного бактериального роста: есть ли она? РЖГГК 2014; 2: 5-14).
 8. Poluektova Ye.A., Kuchumova S.Yu., Shifrin O.S. eds. Pathogenic role of intestinal microflora changes in patients with irritable bowel syndrome and treatment options. RJGHC 2014; 3: 89-97. Russian (Полужктова Е.А., Кучумова С.Ю., Шифрин О.С. и др. Патогенетическое значение изменений кишечной микрофлоры у больных с синдромом раздраженного кишечника и возможности их коррекции. РЖГГК 2014; 3: 89-97).
 9. Binns N. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. ILSI Europe Concise Monograph Series. Belgium 2013, D/2013/10.996/36.
 10. WGO Practice Guideline - Probiotics and Prebiotics. 2011 Probiotics and prebiotics. <http://www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html>.
 11. Kharchenko N.V., Opanasyuk N.D. The mechanisms of development and the methods of correction of irritable bowel syndrome. Contemporary gastroenterology 2014; 6: 68-75. Ukrainian (Харченко Н.В., Опанасюк Н.Д. Синдром раздраженного кишечника: механизмы развития и пути коррекции. Сучасна гастроентерологія 2014; 6: 68-75).
 12. Ivashkin V.T., Shelygin Ju.A., Baranskaja E.K. eds. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with irritable bowel syndrome. RJGHC 2014; 2: 92-101. Russian (Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. РЖГГК 2014; 2: 92-101).