



М.В. Пацера, О.Г. Иванько, А.С. Шальмин, Л.И. Чернышова

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ШТАММОВ LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS R0052 И LACTOBACILLUS RHAMNOSUS R0011 ПРИ ЛЕГОЧНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ У ДЕТЕЙ, ОСЛОЖНЕННОМ АНТИБИОТИКО-АССОЦИИРОВАННОЙ CLOSTRIDIUM DIFFICILE КИШЕЧНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Запорожский государственный медицинский университет

Ключові слова: пробіотичні штами *Lactobacillus acidophilus* R0052 і *Lactobacillus rhamnosus* R0011, *C.difficile* кишечна інфекція, легеневий туберкульоз, безпечність та ефективність терапії, діти.

Ключевые слова: пробиотические штаммы *Lactobacillus acidophilus* R0052 и *Lactobacillus rhamnosus* R0011, *C.difficile* кишечная инфекция, легочный туберкулез, безопасность и эффективность терапии, дети.

Key words: probiotics *Lactobacillus acidophilus* R0052 and *Lactobacillus rhamnosus* R0011, *C. difficile* intestinal infection, pulmonary tuberculosis, safety and efficacy of therapy, children.

У статті представлено результати профілактичних та лікувальних дій пробіотичних штамів *L.a. R0052* та *L.r. R0011* у дітей, хворих на легеневий туберкульоз, у відношенні рифампіцин-асоційованої кишечної інфекції *C. difficile*, також оцінено їх безпечність та ефективність при проведенні хіміотерапії.

В статті представлені результати профілактичного і лікувального дії пробиотических штамів *L.a. R0052* і *L.r. R0011* у дітей, болних легочним туберкульозом, в отношении рифампіцин-асоційованої кишечної інфекції *C. difficile*, також оцінена їх безпечність і ефективність во время проводимой химиотерапии.

The article presents the results of preventive and curative action of probiotics strains administration *L. a. R0052* and *L. r. R0011* in children with pulmonary tuberculosis complicated by rifampicin-associated intestinal infection *C. difficile* and their safety and efficacy during long-term chemotherapy is estimated.

На сьогоднішній день Україна остається епідемічної зоною по захворюваності туберкульозом (ТБ) дітей і дорослих. Головною метою лікування легочного туберкульозу являється ліквідація клінічних ознак захворювання, стійке припинення бактеріовиділення, заживлення туберкульозних змін. Для виконання вищезазначених вимог завжди дотримуються основних принципів лікування: комбінованості, тривалості і неперервності [3]. Терапія звичайно ґрунтується на використанні не менше 4-х протитуберкульозних препаратів на початку лікування і 2-х препаратів на завершенні. Довготривале (6–8 міс.) і неперервне лікування забезпечує достатню його ефективність. В той же час, інтенсивна хіміотерапія дуже часто призводить до розвитку у дітей ятрогенних патологічних реакцій на адекватно призначені і правильно приймаємі лікарські засоби (МКБ-10, Т88.6), а саме сприяє розвитку антибіотико-асоційованої діареї, викликуваної достатньо небезпечним бактеріальним збудителем *Clostridium difficile* (МКБ-10, ентероколіт А04.7). Лікарські (антибіотико-) асоційовані ураження кишечника, викликувані *C.difficile*, надзвичайно поширені в сучасній клініці. Прийнято вважати, що від 8 до 30% болних приймаючих будь-які антибіотики, захворюють *C.difficile* ентероколітом, перебіг якого варіює від легких до важких форм і навіть летально небезпечних [4-7]. Забруднення спорами *C.difficile* відбувається в стаціонарі внаслідок значущої обсемененості простору, неефективності традиційних засобів дезінфекції, на фоні масового використання антибіотиків, створюючих пріоритетні умови для

розвитку інфекції. По нашим даним, майже у 90% болних в період лікування розвивається *C.difficile* інфекція, яка може мати гострий, хронічний і інтермітуючий перебіг, а 65% з них переносять ентероколіт різної ступеня вираженості, який підтверджується позитивними тестами на клостридіальні ентеропатогенні А і некротическі В токсини в стільці, прихованою кров'ю, підвищеним рівнем редуруючих субстанцій і стеатореї. Діарея у болних проявляється водянистими випорожненнями (секреторної діареї) або колітним стільцем, крім того *C.difficile* інфекція у дітей може мати маломаніфестну або субклінічну форму, починається в період перших 2-х місяців лікування і може продовжуватися в період всього його тривалості. Звичайно діарея практическими лікарями вважається як «дисбактеріоз». Різноманітні інтестинальні розлади і скарги, які в більшості випадків були асоційовані з активною кишечною *C.difficile* інфекцією, здатні порушувати комплаєнс між пацієнтом і лікарем, посилюючи негативізм в отношении прийому протитуберкульозних засобів [1,2,4].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: оцінити результати профілактичного і лікувального дії пробиотических штамів *Lactobacillus acidophilus* R0052 (*L.a. R0052*) і *Lactobacillus rhamnosus* R0011 (*L.r. R0011*) Institut Rosell-Lallemand Inc. (Франція) в отношении рифампіцин-асоційованої кишечної інфекції *C. difficile* і одночасно оцінити їх безпечність во время проводимой химиотерапии. Використання цих пробиотиків у цій категорії дітей, болних легочним туберкульозом, проводиться вперше,



одобрено Комиссией по вопросам Биоэтики Запорожского государственного медицинского университета и основывается на использовании зарегистрированного в Украине препарата «Lacidofil®»), как безрецептурной формы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находилось 59 детей с легочным ТБ, подтвержденным бактериовыделительством *M.tuberculosis* с мокротой на момент поступления в стационар. У больных изучены чувствительность и устойчивость бактерий *M.tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам, что позволило расценивать их как чувствительные и резистентные штаммы. Возраст больных составил от 3 до 18 лет. Все дети получали противотуберкулезные препараты в соответствии со стандартами лечения [3]. Больные были неоднократно обследованы иммуноферментным методом с помощью тест-систем ELISA на содержание в стуле энтеропатогенного (А) и некротизирующего (В) токсинов *C.difficile* (набор контрольных тестов Diagnostic Automation, Inc. Calabasas, USA) в динамике наблюдений [1,2,6]. Обнаружение энтеропатогенного и некротизирующего токсинов А+В *C.difficile* считали инкриминирующим признаком активной кишечной инфекции у больных. Результаты исследований обработаны современными статистическими методами анализа на персональном компьютере с использованием

стат. пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D83214FAN5).

Эффективность терапии ТБ оценена у 55 детей при сроке терапии от 4 до 5 месяцев по клиническим данным (отсутствию кашля, нормализации температуры тела, улучшению аппетита), бактериологическим данным (прекращения бацилловыделения) и рентгенологическим исследованиям (рассасыванию инфильтратов или их уплотнению, образованию гранулем и каверн). Еще у 4-х больных результаты терапии были неопределенными.

Первую группу наблюдения составили 36 детей – выделителей микобактерий, которые получали традиционную противотуберкулезную химиотерапию. Во вторую группу вошли 23 детей, которые наряду с химиотерапией получали пробиотические штаммы *L.a. R0052* и *L.r. R0011*, назначенные с целью контроля кишечной инфекции *C.difficile*.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты применения данных пробиотических штаммов при проведении химиотерапии детям с легочным ТБ были весьма обнадеживающими. У большинства из них в ходе назначения пробиотика, содержащего оба пробиотических штамма, улучшился аппетит, нормализовался характер стула, снизилась острота симптомов гастроинтестинального дискомфорта (неприятный привкус во рту, метеоризм, чувство

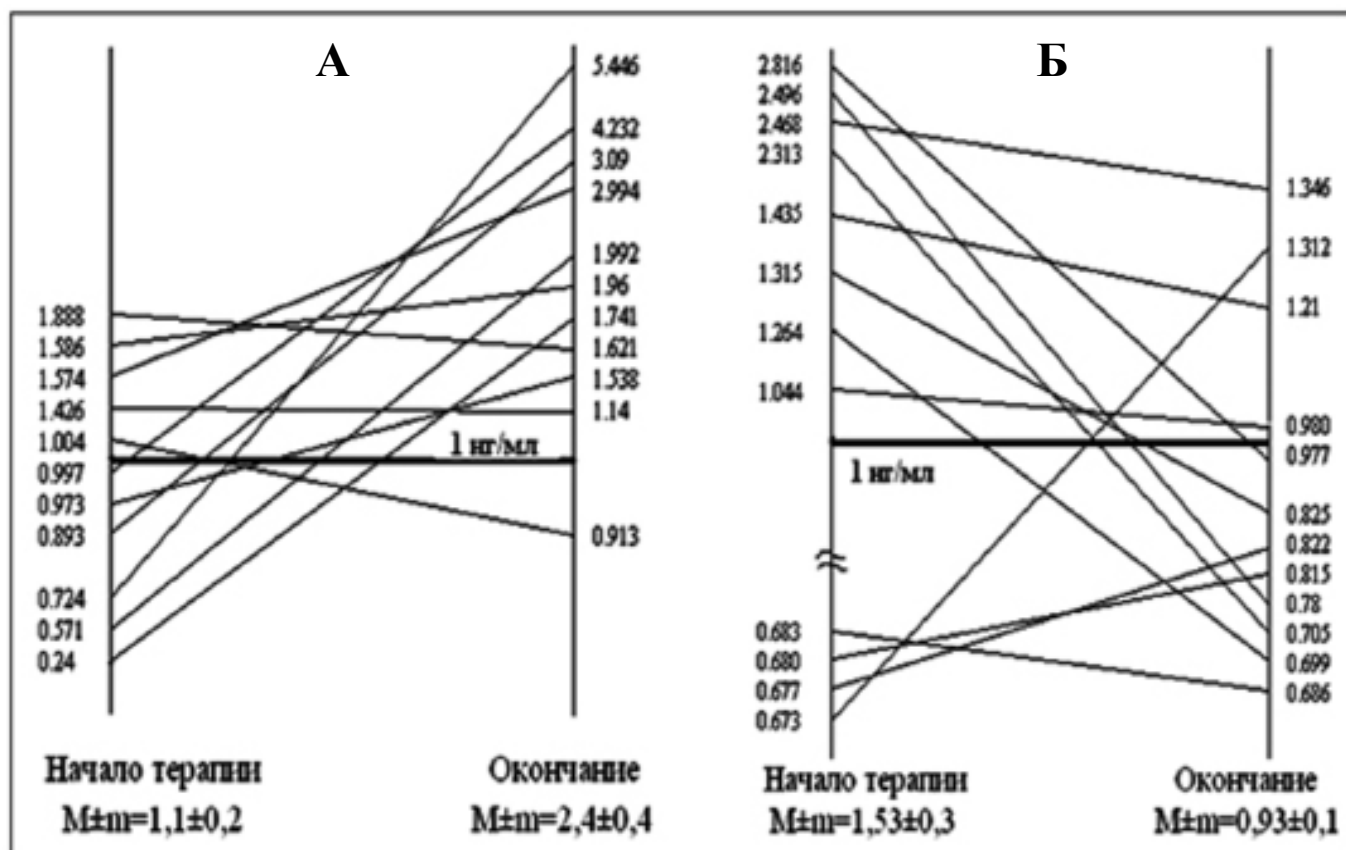


Рис. 1. Динамика содержания токсинов А+В *C. difficile* в стуле (нг/мл) у 23 больных, которые получали рифампицин и пробиотики в составе химиотерапевтических комплексов в течение 1 месяца в дозе:

А – $0,6 \times 10^{10}$ КОЕ (1 капсула 3 раза в день); Б – $1,2 \times 10^{10}$ КОЕ (2 капсулы 3 раза в день).

Примечание: 1 нг/мл концентрация токсинов *C. difficile*, способных вызвать поражение кишечника.



урчания и переливания в животе). Исчезновение глоссита, характерного для длительного назначения химиотерапии, являлось одним из наглядных и убедительных признаков улучшения и наблюдалось уже на 1–2-й неделе лечения.

Особый интерес представляют сравнительные наблюдения содержания токсинов А+В *C.difficile* в стуле в тщательно рандомизированных группах больных, у которых назначение препарата в различных, а именно экспериментальных, кратных двум, дозах, проводилось строго соблюдая критерии включения: наличия результатов исследования в начале и в конце цикла лечения и строгого следования инструкции приема пробиотиков.

На представленных графиках (рис. 1) показана динамика содержания токсинов А+В *C.difficile* в стуле в начале и в конце 30-дневного курса пробиотического препарата в зависимости от дозы пробиотических штаммов. Хорошо видно, что у больных группы А, получавших химиотерапию и пробиотики в дозе $0,6 \times 10^{10}$ КОЕ/сутки в течение 1 месяца, происходило быстрое и значительное нарастание (с $1,1 \pm 0,2$ нг/мл до $2,4 \pm 0,4$ нг/мл, $p < 0,05$) суммарного содержания токсинов А+В *C.difficile* в стуле, что можно объяснить фактом инфицирования и развитием антибиотико-ассоциированной *C.difficile* инфекции. В противоположность у детей, находившихся в стационаре и получавших аналогичную химиотерапию и пробиотики, но в дозе $1,2 \times 10^{10}$ КОЕ/сутки, происходило значительное снижение содержания токсинов А+В *C.difficile* в стуле (с $1,53 \pm 0,3$ нг/мл до $0,93 \pm 0,1$ нг/мл, $p < 0,01$), то есть к моменту окончания лечения содержание токсинов снижалось до безопасного уровня, определяемого 1 нг/мл стула.

Особый интерес заслуживало рассмотрение доза-зависимого эффекта пробиотических штаммов *L.a. R0052* и *L.r. R0011* в отношении риска возникновения кишечного клостридиоза у интактных лиц и возможности санации инфекции у лиц

-носителей при проведении химиотерапии.

Данные таблиц 1 и 2 свидетельствуют о профилактической и лечебной эффективности назначения *L.a. R0052* и *L.r. R0011* в дозе $1,2 \times 10^{10}$ КОЕ/сутки в течение 1 мес. Так, прием лицами, интактными по *C.difficile* инфекции с уровнем токсинов А+В менее 1 нг/мл в стуле, снижает риск развития инфекции при химиотерапии в течение как минимум 1 месяца на 80%, а терапия пробиотиками детей с активной инфекцией создает шансы ее санации как 12:1.

Для оценки безопасности назначения пробиотических штаммов *L.a. R0052* и *L.r. R0011* у больных легочным ТБ мы проанализировали результаты химиотерапии. Среди этих детей выделителей микобактерий (МБТ) лекарственно чувствительных штаммов было 32 (58%), а лекарственно резистентных штаммов – 23 (42%). 19 из 55 детей получали пробиотики.

Установлено (табл. 3), что результаты лечения напрямую зависели от свойств возбудителя. У больных с резистентными штаммами микобактерий результаты лечения были хуже, чем у больных с чувствительными штаммами, что подтверждалось высокими шансами неблагоприятного развития процесса (4:1) и повышением относительного риска осложнений при лекарственно устойчивом микобактериозе на 54%.

Результаты лечения этих больных в зависимости от приема пробиотических препаратов представлены на табл. 4.

Установленное нами статистическое подобие распределения больных в категориях видов лечения и достигнутых результатов с учетом свойств микобактерий позволяет утверждать, что применение пробиотических штаммов не повлияло на результаты химиотерапии, следовательно, было безопасным для больных легочным ТБ.

ВЫВОДЫ

Таким образом, пробиотические штаммы *Lactobacillus*

Таблица 1
Число наблюдений развития *Clostridium difficile* – инфекции у детей с легочным туберкулезом, в зависимости от дозы назначенных пробиотических штаммов *L.a. R0052* и *L.r. R0011*, с целью бактериопрфилактики

Группы наблюдений	Число детей	<i>Clostridium difficile</i> инфекция		Статистика
		не возникла	возникла	
Получали <i>L.a. R0052</i> и <i>L.r. R0011</i> в дозе $0,6 \times 10^{10}$ КОЕ/в день	6	0	6	Соотношение шансов 18:1 Относительный риск 80%
Получали <i>L.a. R0052</i> и <i>L.r. R0011</i> в дозе $1,2 \times 10^{10}$ КОЕ/в день	4	3	1	
Непараметрический критерий «2x2» $\chi^2 = 6,43$, df = 1, p=0,01				

Таблица 2
Результаты лечения кишечной *Clostridium difficile* – инфекции в зависимости от дозы назначенного пробиотика

Группы наблюдений	Число детей	<i>Clostridium difficile</i> инфекция		Статистика
		не возникла	возникла	
Получали <i>L.a. R0052</i> и <i>L.r. R0011</i> в дозе $0,6 \times 10^{10}$ КОЕ/в день	5	1	4	Соотношение шансов 12:1 Относительный риск 73%
Получали <i>L.a. R0052</i> и <i>L.r. R0011</i> в дозе $1,2 \times 10^{10}$ КОЕ/в день	8	6	2	
Непараметрический критерий «2x2» $\chi^2 = 3,75$, df = 1, p = 0,05				



Таблица 3

Зависимость эффективности терапии легочного ТБ от чувствительности штаммов МБТ к противотуберкулезным препаратам

Группы больных, у которых штаммы МБТ	Всего детей		Эффективность				Статистика
			есть		нет		
	п	%	п	%	п	%	
Резистентные	23	100	7	30	16	70	Соотношение шансов 4:1 Относительный риск 54%
Чувствительные	32	100	21	66	11	34	
Всего	55	100	28	51	27	49	

Непараметрический критерий «2x2» $\chi^2 = 6,63$, $df = 1$, $p = 0,01$

Таблица 4

Результаты терапии легочного ТБ, вызванного чувствительными и резистентными микобактериями, в зависимости от факта приема пробиотических штаммов L.a. R0052 и L.r. R0011

Группы больных	Всего детей		Эффективность есть				Эффективности нет			
			Резистентные		Чувствительные		Резистентные		Чувствительные	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Получавшие пробиотические штаммы	19	100	2	11	7	37	5	26	5	26
Не получавшие пробиотические штаммы	36	100	5	14	14	39	11	31	6	16
Всего	55	100	7	13	21	38	16	29	11	20
			28 (51%)				27 (49%)			
Непараметрический критерий «2x2»			$\chi^2 = 0,05$, $df = 1$, $p = 0,8$				$\chi^2 = 0,56$, $df = 1$, $p = 0,5$			

acidophilus R0052 и *Lactobacillus rhamnosus R0011* в составе препарата «Lacidofil®») являются средством профилактики и лечения кишечного клостридиоза, часто возникающего при проведении химиотерапии легочного ТБ у детей.

Введение в комплекс химиотерапии препаратов на основе пробиотических штаммов не ухудшало результаты лечения ТБ у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Иванько О.Г.* Антибіотико-асоційована діарея у дітей в умовах неможливості відміни антибіотиків / *Иванько О.Г., Пацера М.В.* // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. – Х., 2008. – С.47-48.
2. Визначення токсинів А+В *Clostridium difficile* у випорожненнях дітей, які отримували лікування з приводу туберкульозу / *Иванько О.Г., Пацера М.В., Чернишова Л.І., Радутна О.А.* // Медико-соціальні проблеми дитячого віку. – Тернопіль, 2007.- С. 50-51.
3. Наказ МОЗ України від 09.06.2006 р. № 384 «Про затвердження Протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз».- К., 2006. – 87с.
4. Патогенетическое обоснование применения современных пробиотиков у детей больных легочным туберкулезом / *Шальмин А.С., Иванько О.Г., Пацера М.В., Радутная Е.А.* // Актуальные проблемы медицины и биологии. – К., 2007. – С.135-144.
5. *Corther G.* Microbial ecology of the human digestive tract and probiotic impact / *Corther G.* // Annual Scientific Exchange. Institut Rosell, Rome, 2005. – P. 8-10.
6. *Fisher M.* Pseudomembranous Colitis: Nelson Textbook of Pediatrics / *Fisher M.* – 18th ed. – Kliegman, 2008. Режим доступа: www.mdconsult.com
7. *Pelleschi M.E.* Clostridium difficile–Associated Disease / *Pelleschi M.E.* // CriticalCareNurse. – 2008. – Vol 28(1). – P. 27-35.

Сведения об авторах:

Пацера М.В., очный аспирант каф. пропедевтики детских болезней ЗГМУ.

Иванько О.Г., д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики детских болезней, ЗГМУ.

Шальмин А.С., д.м.н., профессор, зав. каф. фтизиатрии и пульмонологии.

Чернышова Л.И., зав. детским отделением Запорожский областной противотуберкулезный клинический диспансер.

Адрес для переписки:

Пацера Марина Викторовна, г. Запорожье, 69035, ул. Маяковского, 26, ЗГМУ, каф. пропедевтики детских болезней.

Тел.: (061)2331546, моб.: 0965397060. E-mail: patsera1@rambler.ru