

УДК 616.32.44-009

Терёшин В.А.¹, Круглова О.В.², Нартов П.В.², Гаврилов А.В.¹, Гордиенко А.И.³¹ Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина² Луганский государственный медицинский университет, Рубежное, Украина³ Областная клиническая инфекционная больница № 22, Харьков, УкраинаTereshyn V.¹, Kruglova O.², Nartov P.², Gavrilov A.¹, Gordienko A.³¹ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine² Luhansk State Medical University, Rubizhne, Ukraine³ 22nd Regional Clinical Hospital of the Infectious Diseases, Kharkiv, Ukraine

Эффективность энтеросорбента на основе диоксида кремния в терапии антибиотик-ассоциированной диареи

The Effectiveness of the Silicon Dioxide Enterosorbent in the Treatment of Antibiotic-Associated Diarrhea

Резюме

Исследована эффективность кремнеземного энтеросорбента (Біле Вугілля) в терапии антибиотик-ассоциированной диареи (ААД). Установлено, что комбинированное применение исследуемого энтеросорбента вместе с типичным комбинированным пробиотиком для терапии ААД способствует сокращению длительности диарейного синдрома и в целом ускоряет выздоровление. В патогенетическом плане назначение энтеросорбента на основе диоксида кремния обуславливает снижение содержания в крови С-реактивного белка, что свидетельствует о ликвидации воспалительного процесса.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, энтеросорбент, Біле Вугілля, диоксид кремния, диарейный синдром, С-реактивный белок.

Abstract

The effectiveness of the silicon dioxide enterosorbent (Carbowhite) was investigated in the antibiotic-associated diarrhea treatment. The combination of investigated enterosorbent and typical complex probiotic during treatment of antibiotic-associated diarrhea provides the decrease in the duration of diarrhea syndrome and generally accelerates the recovery period. From the pathogenetical side, the usage of the silicon dioxide enterosorbent assures a decrease of C-reactive protein level in the blood such as indicating the elimination of the inflammation.

Keywords: antibiotic-associated diarrhea, enterosorbent, Carbowhite, silicon dioxide, diarrhea syndrome, C-reactive protein.

■ ВВЕДЕНИЕ

Известно, что в современных условиях антибактериальные препараты достаточно широко применяются в медицинской практике. В структуре наиболее часто назначаемых медикаментозных средств антибиотики занимают второе место [8, 14, 23]. К сожалению, кроме положительного эффекта антибактериальные препараты имеют и ряд побочных реакций. Одной из таких реакций является антибиотик-ассоциированная диарея (ААД), регистрируемая, согласно статистическим данным, у 5–30% пациентов, которым были назначены антибактериальные препараты [4, 5, 15]. Спорадические или групповые случаи ААД регистрируются в хирургических, терапевтических, урологических, гериатрических и других стационарах [5, 6, 11, 15, 21, 24].

При развитии ААД увеличивается длительность госпитализации пациентов, повышается риск развития осложнений и других нозологических инфекций, при этом стоимость лечения может увеличиваться почти в 4 раза [11]. Практически любой антибактериальный препарат может вызвать ААД, но наиболее часто она развивается при приеме клиндамицина (20–30%), амоксициллина/клавуланата (10–25%), цефалоспоринов 2–3-го поколения (9–25,8%), эритромицина (11–16%), кларитромицина и ампициллина (5–10%) [6, 15].

ААД может протекать в разной форме – от легкой диареи до псевдомембранозного и фульминантного колита. Одним из наиболее важных этиологических факторов развития ААД, по мнению разных исследователей, считается облигатный грамположительный анаэроб *Clostridium difficile* [2, 19–22]. Таким образом, сообщается, что *C. difficile* ответственен за развитие 10–30% случаев ААД, 50–75% антибиотикоассоциированных колитов и фактически всех случаев псевдомембранозного колита [2, 22]. Хотя роль других возбудителей недостаточно изучена до настоящего времени, многочисленные наблюдения свидетельствуют о том, что ААД может быть обусловлена и другими микроорганизмами, такими как *Salmonella* spp., *Clostridium perfringens* тип А, *Staphylococcus aureus* и, возможно, грибами рода *Candida*.

Однако в большинстве случаев ААД следует рассматривать как полиэтиологический синдром, не связанный с определенным инфекционным агентом и обусловленный неспецифическими изменениями нормальной микрофлоры кишечника. Согласно современным представлениям, при антибактериальной терапии угнетается размножение не только патогенных микроорганизмов, но и нормальной микрофлоры кишечника [6, 18]. На фоне угнетения нормальной микрофлоры кишечника происходит размножение сапрофитных микроорганизмов, которые одновременно приобретают патогенные свойства.

К наиболее угрожающим осложнениям ААД, а именно такой форме, как псевдомембранозный колит, относят электролитные нарушения, дегидратацию, токсический мегаколон и перфорацию толстой кишки, летальность при которых без назначения адекватной терапии может достигать 15–30% [8].

Основными направлениями профилактики развития ААД являются рациональная антибиотикотерапия, применение пробиотиков, пребиотиков и энтеросорбентов. Применение энтеросорбентов является патогенетически обоснованным методом терапии ААД. Энтеросорбенты

способны адсорбировать и выводить из организма разнообразные эндо- и экзогенные соединения, их токсины и продукты обмена, которые попали в ЖКТ извне, диффундировали из крови, поступили с пищеварительными соками или образовались непосредственно в ЖКТ [3, 10, 12, 17].

Одним из наиболее безопасных и эффективных энтеросорбентов является энтеросорбент на основе диоксида кремния Біле Вугілля (форма выпуска – таблетки, 210 мг диоксида кремния в 1 таблетке, производитель: ООО «Фармекс Груп», заявитель: ООО «ОмниФарма Киев», лекарственное средство, регистрационное удостоверение № UA/16126/01/01). Высокая дисперсность диоксида кремния обеспечивает большую активную поверхность сорбции и, таким образом, сорбционную емкость препарата. Непористая структура частиц кремния диоксида обеспечивает высокую скорость сорбции. Отсутствие пор также объясняет слабую сорбцию низкомолекулярных соединений, в том числе минеральных веществ и витаминов [10].

Кремния диоксид (как представитель 4-го поколения энтеросорбентов) имеет значительную адсорбционную активность относительно веществ белковой природы, что способствует выведению из организма экзо- и эндотоксинов, токсических продуктов неполного распада больших органических соединений, патогенных антигенов и аллергенов микробного или другого происхождения. Благодаря наличию на поверхности микроорганизмов разнообразных белковых структур высокодисперсный диоксид кремния активно сорбирует патогенную микрофлору в кишечнике – до 10^{10} микробных тел на 1 грамм вещества, что обеспечивает выраженный противомикробный и антидиарейный эффекты. При этом антидиарейный эффект кремния диоксида состоит в обволакивании слизистой оболочки кишечника, что препятствует адгезии микроорганизмов и их колонизации, а также блокирует действие стимуляторов секреции жидкости в кишечнике (дезоксихолатов натрия, ц-АМФ и серотонина) через воздействие на соответствующие рецепторы. Дополнительным механизмом антидиарейного действия является структурирование кишечного состава посредством выраженных свойств кремния диоксида.

Еще одним важным веществом сорбента Біле Вугілля является микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ). Пищевые волокна МКЦ обеспечивают положительное воздействие на функции желудочно-кишечного тракта, в частности, усиливают буферное действие пищи, потенцируют гидролиз белков в желудке, снижают внутриполостное давление в толстой кишке, стимулируют моторику.

К важным фармакологическим эффектам также следует отнести большую сорбционную емкость относительно микроорганизмов и бактериальных токсинов, возможность приема умеренных терапевтических доз энтеросорбентов благодаря большой площади их активной поверхности. В целом высокая сорбционная емкость относительно микроорганизмов и бактериальных токсинов обуславливает выраженный терапевтический эффект, отличающий весь класс сорбентов на основе высокодисперсного диоксида кремния от общепринятых пористых сорбентов [10, 16]. Энтеросорбенты на основе диоксида кремния защищают слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта от действия

токсинов и при этом не вызывают запоры; для них характерна нетоксичность, гипоаллергенность и селективное действие, вследствие чего в процессе энтеросорбции достигается минимизация потерь полезных микронутриентов [10].

Таким образом, исходя из этих данных, мы посчитали целесообразным проанализировать эффективность энтеросорбента Біле Вугілля у пациентов с ААД.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эффективности энтеросорбента Біле Вугілля (форма выпуска – таблетки, 210 мг диоксида кремния в 1 таблетке, производитель: ООО «Фармекс Груп», заявитель: ООО «ОмниФарма Киев») в лечении пациентов с ААД.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 60 пациентов с ААД в возрасте от 18 до 55 лет, которые были разделены на 2 группы, рандомизированные по возрасту и полу: основная группа (30 пациентов) и группа сравнения (30 лиц). Диагноз «ААД» устанавливался, исходя из данных анамнеза (наличие предварительного приема антибактериальных препаратов), клинической картины заболевания с подтверждением диагноза бактериологическим методом. В исследование не привлекались пациенты с ААД клостридиальной этиологии, так как лечение данной патологии требует назначения антибактериальных препаратов.

Пациенты обеих групп получали общепринятое лечение ААД, включающее отмену антибактериального препарата, приведшего к ААД, с последующим назначением комбинированного пробиотика, содержащего живые лиофилизированные бактерии (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plant arum*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium* spp. *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Saccharomyces boulardii*). Кроме того, пациенты основной группы дополнительно к общепринятой терапии получали энтеросорбент Біле Вугілля (лекарственное средство) – по 2–3 таблетки в день на протяжении 10–14 суток подряд, при этом прием энтеросорбента осуществлялся за 1–1,5 часа до приема пробиотика.

При обследовании пациентов оценка эффективности применения исследуемого энтеросорбента проводилась на основе наблюдения за динамикой развития клинических симптомов и результатов контрольного бактериологического исследования. Наряду с общеклиническим обследованием у всех пациентов проводили изучение концентрации С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови. Изучение содержания СРБ в сыворотке крови проводилось в связи с современными данными клинической биохимии о патогенной роли наиболее важного фактора острой фазы СРБ в разных патологических процессах в организме и существенного значения анализа данного белка острой фазы воспаления в клинической практике [1, 9, 13].

Полученные цифровые результаты обрабатывали методами вариативной статистики, используя стандартные прикладные программы [7].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая картина ААД до начала лечения была типичной и характеризовалась наличием жалоб на дискомфорт в животе, больше в левой подвздошной области, урчание в животе, снижение аппетита, общую слабость. Во всех обследованиях у пациентов наблюдался жидкий стул с частотой дефекации от 3 до 10 раз, как правило, обильный, желтоватого или коричневатого цвета, нередко с неприятным запахом.

При объективном обследовании у лиц, находящихся под наблюдением, установлено наличие бледности кожных покровов и видимых слизистых оболочек, обложенность языка грязно-белым, бело-серым или желтоватым налетом, умеренное вздутие живота, болезненность по ходу кишечника при пальпации.

Из 60 обследованных пациентов среднетяжелое течение диареи наблюдалось у всех пациентов (100,0%). В целом частота обнаружения клинической симптоматики ААД в основной группе и группе сравнения до начала проведения лечения была одинаковой, что свидетельствовало об однотипности этих двух групп в клиническом отношении.

Анализ показателей копрограммы обследованных пациентов с ААД показал наличие многочисленных непереваренных мышечных волокон (креаторея), нейтрального жира (стеаторея), большого количества крахмальных зерен (амилорея).

В результате проведенных специальных лабораторных исследований на момент начала лечения было установлено достоверное увеличение концентрации СРБ у обследованных лиц обеих групп. Так, у пациентов основной группы содержание СРБ в сыворотке крови до начала лечения составляло в среднем $12,9 \pm 1,3$ мг/л, что превышало значение нормы ($5,1 \pm 0,01$ мг/л) в среднем в 2,52 раза ($P < 0,001$), у лиц группы сравнения – в среднем в 2,49 раза.

При анализе динамики характера стула у обследованных пациентов с ААД было установлено, что в основной группе, получавшей в процессе лечения исследуемый энтеросорбент, более быстро ликвидировались проявления диарейного синдрома и нормализовалось качество стула (см. таблицу).

Действительно, в процессе лечения у 26 лиц (86,7%) основной группы наблюдалось сокращение частоты редких испражнений и их количества на 5-й день лечения, тогда как сокращение объема и частоты редких испражнений наблюдалось только у 13 лиц (43,3%) группы сравнения.

Динамика изменений стула у обследованных пациентов (абс.ч./%)

Характер и частота дефекаций	Группы пациентов		P
	основная (n=30) абс.ч./%	сравнения (n=30) абс.ч./%	
Сокращение объема и частоты редких испражнений на 5-й день после начала лечения	26 86,7	13 43,3	<0,05
Улучшение консистенции стула (густой кашицеобразный) на 10-й день терапии	28 93,3	20 66,7	<0,05
Нормализация стула на 14-й день терапии	30 100,0	26 86,7	<0,05

У 28 пациентов (93,3%) основной группы и только у 20 пациентов (66,7%) группы сравнения на 10-й день терапии отмечалось улучшение стула (густой кашицеобразный стул). Нормализация стула на 14-й день терапии наблюдалась у всех пациентов основной группы (100,0%) и только у 26 обследованных (86,7%) из группы сравнения.

У пациентов основной группы на момент окончания курса показатели копрограммы нормализовались, тогда как в группе сравнения на 14-й день терапии отмечалось наличие стеатореи – у 2 лиц (6,7%), амилорей – у 1 лица (3,3%).

При повторном биохимическом обследовании установлено, что в основной группе наблюдалась также четко выраженная положительная динамика снижения уровня СРБ в сыворотке крови, причем в ходе лечения этот показатель снизился до $5,8 \pm 0,2$ мг/л, тогда как в группе сравнения, получавшей общепринятое лечение, только до $7,6 \pm 0,03$ мг/л. Последний показатель превысил референтный показатель нормы в 1,49 раза ($P < 0,01$).

Индивидуальная переносимость применяемого исследуемого энтеросорбента была хорошей у всех обследованных лиц основной группы: в процессе лечения не было отмечено аллергических или других отрицательных реакций на прием энтеросорбента, в том числе не было обнаружено усиление клинической симптоматики заболевания у пациентов с ААД.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что включение энтеросорбента Біле Вугілля в терапию ААД с применением комбинированного пробиотика способствует ускорению ликвидации диарейного симптомокомплекса. В патогенетическом плане назначение таблетированного сорбента Біле Вугілля обуславливает снижение содержания СРБ в крови, что свидетельствует о ликвидации воспалительного процесса. Исходя из этого, можно считать, что включение в общую программу лечения пациентов с ААД современного энтеросорбента Біле Вугілля вместе с комбинированным пробиотиком является взаимопотенцирующим, патогенетически обоснованным и клинически целесообразным.

■ ВЫВОДЫ

1. Применение энтеросорбента Біле Вугілля (210 мг диоксида кремния в 1 таблетке) вместе с комбинированным пробиотиком в комплексном лечении ААД способствует существенному сокращению длительности диарейного синдрома.
2. Клиническими эффектами использования энтеросорбента Біле Вугілля является сокращение частоты дефекации и улучшение характера стула.
3. Применение таблетированной формы энтеросорбента Біле Вугілля способствовало нормализации изученных показателей биохимического гомеостаза у пациентов основной группы; в группе сравнения, несмотря на минимальную положительную динамику, отмечалось сохранение повышенного уровня СРБ в сыворотке крови в 1,49 раза выше показателя нормы.
4. На основе полученных данных можно считать патогенетически обоснованным и клинически перспективным применение энтеро-

сорбента Біле Вугілля вместе с комбинированными пробиотиками с целью достижения синергетического эффекта в комплексной терапии ААД.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Vel'kov V.V. (2007) S-reaktivnii belok v laboratornoi diagnostike ostrih vospalenii [C-reactive protein in the laboratory diagnosis of acute inflammation]. *Laborat. diagnostika*, no 4, pp. 53–68.
2. Voronkina I.A. (2017) Stan problemi zahvoryuvan', pov'yazanih z C.difficile infektsiyeu, v Ukraini ta sviti [State of the problem of diseases associated with C.difficile infection in Ukraine and in the world]. *Visnik problem biologii i meditsini*, no 1, pp. 14–16.
3. Vyalov S.S. (2012) Primenenie enterosorbtsionnoi terapii pischevih otravlenii na dogospital'nom etape [The use of enterosorbent therapy of food poisoning at the prehospital stage]. *Meditsinskiy sovet*, no 3, pp. 38–41.
4. Golovenko E.V., Shemet T.O., Kuz'mina A.V. (2016) Pobochnie reaktsii pri prieme antibiotikov [Adverse reactions when taking antibiotics]. *Sbornik materialov konferentsii studentov i molodih uchenih posvyaschennoi 100-letiyu so dnya rozhdeniya Aleksandra Zaharovicha Nechiporenko, 21-22 apr. 2016g.* [G. Grodno] M-vo. disk. zdavoohraneniya Resp. Belarus'; UO "Grodno. gos. med. un-t", Stud. nauch. o-vo, *Sovet molodih uchenih*; red. kol.: V. A. Snezhitskii (otv. red.) i dr.] [Collection of Materials of the Conference of Students and Young Scientists Dedicated to the 100s Anniversary of the Birth of Alexander Zakharovich Nechiporenko, April 21-22, 2016, [Grodno]], Grodno, pp. 276–277.
5. Gritsko R.yu., Zadorozhnyi A.M., Prikuda N.M., Ivankiv O.L. (2015) Pobichna diya antibiotikov [Side effect of antibiotics]. *Infektsiini hvorobi*, no 3, pp. 86–91.
6. Duda O.K., Zhigarev Yu.O. (2015) Suchasniy poglyad na diagnostiku ta likuvannya antibiotik-asotsiovanoi diarei [A modern view on the diagnosis and treatment of antibiotic-associated diarrhea]. *Semeinaya meditsina*, no 1, pp. 23–28.
7. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. (2002) Osnovnie printsipi primeneniya statisticheskikh metodov v klinicheskikh ispitaniyakh [Basic principles of applying statistical methods in clinical trials], Kiev: Morion, 160 p. (in Russian)
8. Lisyuk YU.S. (2016) Pseudomembranoznii kolit: mul'tidistsiplinarnii printsip profilaktiki, diagnostiki ta likuva'noi taktiki [Pseudomembranous colitis: a multidisciplinary principle of prevention, diagnosis and treatment tactics]. *Naukovii visnik Uzhgorods'kogo universitetu. Seriya: Meditsina*, no 2, pp. 105–111.
9. Kozhuhova E.A. (2011) Otsenka regressii sistemnogo vospaleniya pri srednei tyazhesti techenii ostrih diarei na fone standartnoi terapii [Evaluation of the regression of systemic inflammation with moderate severity of acute diarrhea on the background of standard therapy]. *Infektsionnye bolezni*, vol. 12, pp. 810–816.
10. (2003) *Meditsinskaya khimiya i meditsinskoe primeneniye dioksida kremniya* [Medical chemistry and medical use of silicon dioxide], pod red. A.A. Chuiko, Kiev: Naukova dumka, 416 p. (in Russian)
11. Radutna O.A. (2018) Do pitannya antibiotiko-rezistentnosti ta kishkovih uskladnen' antibiotikoterapii [On the issue of antibiotic resistance and intestinal complications of antibiotic therapy]. *Innovatsii v dityachii gastroenterologii ta nutritsiologii v praktitsi dityachogo ta simeinogo likarya: materlali mizhregional'noi nauk.-prakt. konf. z mlzhnar. uchastyu, prisvyach. pam'yati prof. Yu. V. Belousova (do 95-rihchya zasnovannya Harkiv. med. akad. pislyadiplom. osviti ta 95-rihchya kaf. pediatrichnoi gastroenterologii ta nutritsiologii)* [Innovations in Pediatric Gastroenterology and Nutrition in the Practice of Pediatric and Family Physicians: Materials of the Interregional

- Scientific and Practical Conference with International Participation Dedicated to the Memory of Professor Belousov (to the 95th Anniversary of the Foundation of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education and the 95th Anniversary of the Pediatric Gastroenterology and Nutrition Department), May 30-31, 2018], 30–31 trav. 2018 r., Harkiv, pp. 14–16.
12. Shahmardanov M.Z., Nikiforov V.V., Zueva M.V. (2012) Prioritetnie napravleniya v terapii ostrih kishhechnih infektsii [Priority directions in the treatment of acute intestinal infections]. *Gastroenterologiya. Consilium medicum*, no 1, pp. 86–88.
 13. Titov V.N. (2008) S-reaktivnii belok – test narusheniya “chistoti” mezhkletочноi sredi organizma pri nakoplenii “biologicheskogo musora” bol’shoi molekulyarnoi massi [C-reactive protein – test of the violation of the “purity” of the intercellular environment of the body during the accumulation of “biological debris” of high molecular weight]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, no 2, pp. 3–14.
 14. Tkach S.M. (2015) Pobichni efekti riznih medikamentiv na shlunkovo-kishkovii trakt [Side effects of various medications on the gastrointestinal tract]. *Medichna nauka Ukraïni*, vol. 11, no 1–2, pp. 99–104.
 15. Tkachenko T.V., Mostovoi Yu.M. (2015) Antibiotiko-asotsiiovana diareya: klinika, diagnostika i likuvannya [The effectiveness of modern enterosorbent «White Coal» in patients with acute intestinal infections caused by conditionally pathogenic microorganisms]. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, no 24, pp. 191–196.
 16. Frolov V.M., Garnik T.P. (2011) Efektivnist’ suchasnogo enterosorbentu Bile vugillya u hvorih z gostrimi kishkovimi infektsiyami, viklikanimi umovno patogennimi mikroorganizmami. *Fitoterapiya. CHasopis*. no 4, pp. 17–22.
 17. (1991) *Enterosorbtsiya* [Enterosorption], pod red. N.A. Belyakova, L.: TSentr sorbtsionnih tehnologii, 329 p. (in Russian)
 18. Bandsma R.H., Sadiq K., Bhutta Z.A. (2018) Persistent diarrhoea: current knowledge and novel concepts. *Paediatr Int Child Health*, no 6, pp. 1–7.
 19. Dmitrieva N.V., Klyasova G.A., Bakulina N.V. (2018) Prevalence of Clostridium Difficile-Associated Diarrhoea in Hospitalised Patients (Results of a Russian Prospective Multicentre Study). *Infect Dis Ther.*, no 7 (4), pp. 523–534.
 20. Mullish B.H., Williams H.R. (2018) Clostridium difficile infection and antibiotic-associated diarrhea. *Clin Med (Lond)*, no 18 (3), pp. 237–241.
 21. Pini S.F., Sgaramella G.A., Parra Jordán J.J., Aguilera Zubizarreta A. (2018) Factors associated to Clostridium difficile infection in a hospital-based home care service. *Med Clin (Barc)*, Oct 17. pii: S0025-7753(18)30517-7. doi: 10.1016/j.medcli.2018.08.007
 22. Rubin Z.A., Martin E.M., Allyn P. (2018) Primary prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea: current controversies and future tools. *Curr Infect Dis Rep*, no 20 (9), 32 p.
 23. Stewart D.B. (2018) Anti-Sense antibiotic agents as treatment for bacterial infections. *Surg Infect (Larchmt)*. Sep 25. doi: 10.1089sur.2018.200. [Epub ahead of print]
 24. Squellati R. (2018) Evidence-based practice in the treatment for antibiotic-associated diarrhea in the intensive care unit. *Crit Care Nurs Clin North Am*, no 30 (1), pp. 87–99.