

УДК 616.34 – 008.314.4 – 084 – 03:616.24 – 085.33 – 06

Ждан В.Н., Кирьян Е.А., Бабанина М.Ю., Шилкина Л.Н., Моторная Н.Н., Петренко В.А.

ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ У ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия»

Полтавская областная клиническая больница им. Н.В. Склифосовского

Антибактериальные препараты, применяемые в лечении пульмонологических больных, нередко приводят к появлению осложнений и к возникновению побочных эффектов, довольно часто со стороны желудочно-кишечного тракта. Появление антибиотикоассоциированной диареи у пациентов зависит от назначенного антибиотика и своевременного проведения профилактических мероприятий ее предупреждения. Цель исследования - выявить частоту выявляемости антибиотикоассоциированной диареи у пульмонологических больных, оценить эффективность возможного использования пробиотиков с профилактической целью. Проведен ретроспективный анализ 1191 историй стационарно пролеченных больных пульмонологического отделения Полтавской областной клинической больницы за 2016 год. Среди пациентов, получавших антибактериальную терапию у 211 (24,8%) больных выявлено антибиотикоассоциированную диарею, наиболее часто при использовании защищенных аминопенициллинов, макролидов, цефалоспоринов и их комбинаций. Антибиотикоассоциированная диарея не была обнаружена у 639 (75,2%) пациентов, среди которых 418 (65,4%) больных использовали пробиотики параллельно с приемом антибиотиков. Нарушения микробиоты сопровождались уменьшением содержания лакто- и бифидобактерий - 22,3% случаев, и увеличением условно-патогенной микрофлоры - 34,4% случаев. Анализируя применение *Lactobacillus rhamnosus* R0011 и *Lactobacillus helveticus* R0052 в 1-й группе пульмонологических больных и 2-й группе сравнения, получавших различные пробиотические препараты выявлено, что в обеих группах на 5-й день лечения определялась положительная динамика, достоверной разницы не определялось. В клинике пациентов уменьшились боли в кишечнике, вздутие живота, значительно уменьшилась частота стула. При анализе дисбиотических нарушений, в 1-й группе, получавшей *Lactobacillus rhamnosus* R0011 и *Lactobacillus helveticus* R0052, снижение лакто и бифидобактерий выявляли только у 11 (32,4%) больных, во 2-й группе у 13 (27,1%) пациентов. Так же, как и увеличение содержания условно-патогенной микрофлоры, которую в 1-й группе выявлено у 4 (11,8%) больных, во 2-й группе – у 8 (16,7%) пациентов. На 14 - й день лечения пробиотическими препаратами в обеих группах клинические проявления антибиотикоассоциированной диареи, а также дисбиотические нарушения отсутствовали. Назначение пробиотиков оказалось эффективным средством предупреждения развития и лечения антибиотикоассоциированной диареи у пульмонологических больных.

Ключевые слова: антибиотикоассоциированная диарея, профилактика, антибиотики, заболевания легких, пробиотики

Бактерии являются одной из наиболее частых причин развития большинства заболеваний современного мира. Успешному лечению патологических процессов, связанному с бактериальными инфекциями, способствовало создание антибактериальных препаратов. Однако, нерациональное и необоснованное применение антибиотиков достаточно часто приводит к появлению осложнений и побочных эффектов, чаще всего со стороны желудочно-кишечного тракта [1].

Ежегодно в мире у каждого третьего пациента среди 1,5 млн., принимавших антибиотики, выявляют нарушения микробиоты или появление антибиотикоассоциированной диареи (ААД). В более чем половине случаев, антибактериальные препараты назначаются необоснованно. Наиболее часто необоснованное назначение наблюдается при лечении вирусных инфекций [2]. По литературным данным, возникновение ААД имеет различную частоту, и колеблется от 4,9% [3] до 37% [4], чаще встречается у больных нефрологического, хирургического и гериатрического профиля [5].

Говоря о ААД, мы подразумеваем появление жидкого стула (6-7 тип по Бристольской шкале форм кала) и учащенной дефекации на 2-й день и более от начала применения антибиотиков, до

4 – 8 недель после прекращения приема антибактериальных препаратов. В клинике пациентов с ААД превалирует учащенный жидкий стул (в среднем до 5-7 раз в сутки), умеренные боли в животе. При появлении более частой диареи, лихорадки, интоксикационного синдрома, выявлении крови в стуле, лейкоцитоза на фоне антибактериальной терапии, необходимо помнить о возможности развития наиболее тяжелого проявления ААД – псевдомембранозного колита (ПМК).

Появление ААД обусловлено рядом причин, среди которых ведущие позиции занимают изменения микробиоты кишечника. Нарушения состава и функциональной активности облигатной микрофлоры кишечника на фоне применения антибиотиков приводят к снижению колонизационной резистентности микрофлоры [6]. Кроме этого, антибиотики могут способствовать увеличению содержания транзиторной микрофлоры, с наличием факторов патогенности. Доказано влияние антибиотиков на повышение проницаемости кишечной стенки и уменьшение внутреннего и внешнего слоев слизи [7], что в свою очередь может усугублять состояние больного и способствовать рецидивированию диареи. В развитии ПМК главные позиции занимает спо-

рообразующая грамположительная анаэробная бактерия *Clostridium difficile*. Патологическое воздействие токсинов *Clostridium difficile* (энтеротоксина А и цитотоксина В), способствует появлению кровоизлияний, развитию воспалительного процесса и в дальнейшем - некроза в слизистой толстой кишки [8].

Развитие ААД зависит также от назначаемого антибиотика. По данным ряда авторов, использование даже одной дозы антибиотика может изменить свойства и состав микробиоты [9]. Наиболее часто у пациентов появление диареи выявляется при назначении пенициллинов в комбинации с клавуновой кислотой – до 25% случаев, что некоторые авторы связывают с неинфекционной причиной возникновения ААД. Также как и макролиды (вызывающие в 2-3% случаев ААД), клавуновая кислота обладает прокинетическим эффектом, стимулирует выработку мотилина, тем самым способствуя появлению диареи [10]. Цефалоспорины 3-го поколения и клиндомицин стимулируют рост энтеробактерий и клостридий, и по частоте появления ААД занимают второе место - в 15-20% случаев. Кроме этого, у пациентов, принимавших цефалоспорины 3 го поколения, изменение стула может быть связано с нарушением реологических свойств желчи и метаболизма желчных кислот. Прямое воздействие на слизистую оболочку толстой кишки и индукцию мальабсорбции могут иметь антибиотики тетрациклинового ряда. А способность подавлять нормальную микрофлору толстой кишки может приводить к ААД у больных, принимавших фторхинолоны, хотя и в достаточно редких случаях (1-2%) [7].

На возникновение ААД могут также влиять ряд факторов, которые непосредственно связаны с пациентом. К факторам, способствующим развитию ААД, относят ранний возраст – до 6 лет и возраст старше 65 лет, а также лица, пребывающие в домах престарелых, длительно находящиеся на стационарном лечении. Кроме этого, иммуносупрессивная и химиотерапия, тяжелые сопутствующие заболевания, оперативные вмешательства и эндоскопическое обследование на органах желудочно-кишечного тракта, недавно перенесенная инфекция *Clostridium difficile* у членов семьи, могут способствовать появлению ААД у пульмонологического больного [5;11].

Среди пациентов пульмонологического профиля, согласно протоколам МОЗ, антибактериальная терапия включает в себя антибиотики всех групп и поколений. При различных легочных заболеваниях наиболее часто рекомендуют назначать защищенные пенициллины, цефалоспорины 2-3 го поколения, макролиды, фторхинолоны [12], которые достаточно часто могут провоцировать развитие ААД. Поэтому, профилактика возникновения ААД поможет своевременно предупредить появление осложнений антибиотикотерапии, будет способствовать более

быстрому выздоровлению и полноценной реабилитации пациентов.

Нашей целью было изучить частоту встречаемости и течение ААД у стационарных пациентов с заболеваниями легких в Полтавском регионе, оценить эффективность использования пробиотиков в профилактике ААД у данных больных.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели проведен анализ 1191 стационарно пролеченного пациента в Полтавской областной клинической больнице, пульмонологическом отделении за 2016 год. Среди пульмонологических больных наиболее часто встречались пациенты с хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ) различной тяжести течения – 589 (49,5%) больных, бронхиальной астмой (БА) – 341 (28,6%) больной и пневмониями – 203 (17,1%) пациента. Другие заболевания (бронхоэктатическая болезнь, плевриты, диссеминированные заболевания легких и др.) встречались достоверно реже – 58 (4,8%) больных ($p < 0,05$). Возраст пациентов колебался от 18 до 82 лет. Достоверного различия по полу и возрасту среди нозологических форм не определялось.

Антибактериальная терапия проводилась 850 (71,4%) пролеченным стационарным пациентам. Среди данных больных антибиотики в лечении использовали у всех пациентов с пневмонией, при ХОЗЛ антибактериальная терапия назначалась 417 (70,8%) больным, при БА – 198 (58,1%) пациентам. У стационарных пациентов антибиотики использовали для лечения как в монотерапии, так и комбинированной терапии. Среди антибиотиков наиболее часто назначались защищенные аминопенициллины, макролиды, цефалоспорины, фторхинолоны, аминогликозиды.

Полученные данные были обработаны статистически, использован метод вариационно-статистического анализа Стьюдента – Фишера, статистически значимые отличия определялись при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Среди всех пациентов, получавших антибиотики, проявления ААД имели место у 211 (24,8%) больных. ААД не была выявлена у 639 (75,2%) пациентов, среди которых у 418 (65,4%) больных использовали различные пробиотики параллельно с назначением антибактериальной терапии. Необходимо отметить, что 8 (3,8%) пациентов, получавших параллельно пробиотическую терапию с антибиотиками, имели проявления ААД. При более глубоком анализе ведения данных больных, было выявлено несоблюдение пациентами кратности приема пробиотических средств и длительности терапии, что привело к неэффективности профилактического использования пробиотиков. Кроме этого, у 1(0,5%) па-

циента установлен диагноз ПМК, подтвержденный исследованием кала методом ИФА. После проведения соответствующей коррекции терапии, получен положительный эффект в лечении.

Нами проанализирована частота возникновения ААД в зависимости от вида антибактериальной терапии. Среди 116 (54,9%) пациентов, получавших антибиотики в монотерапии, ААД наиболее часто встречалась при использовании защищенных аминопенициллинов – 33 (28,5%) больных, макролидов – 31 (26,7%) больного, и при использовании цефалоспоринов (преимущественно 3-го поколения) – 29 (25,0%) пациентов. Достоверно реже ААД встречалась при назначении аминогликозидов – 8 (6,9%) больных и фторхинолонов – 6 (5,2%) пациентов, а также других групп антибиотиков в 9 (7,7%) случаях ($p < 0,05$). В комбинированном назначении антибактериальных средств у 95 (45,1%) больных, ААД достоверно чаще выявляли при использовании макролидов в комбинации с другими антибиотиками. У 27 (28,4%) больных ААД выявлялась при использовании макролидов и защищенных пенициллинов, и в 32 (33,7%) случаев – макролидов в комбинации с цефалоспорином ($p < 0,05$), что соответствует данным других исследователей. Возникновение ААД при использовании других комбинаций антибиотиков выявлено у 36 (37,9%) больных без достоверной разницы среди различных сочетаний антибиотиков.

При анализе выявленных дисбиотических нарушений у пульмонологических пациентов с ААД наиболее часто выявляли уменьшение содержания лакто и бифидобактерий – 22,3% случаев, а также снижение лакто и/или бифидобактерий в комбинации с увеличением содержания условно-патогенной микрофлоры – 34,4% случаев.

Для оценки эффективности назначения различных пробиотиков с профилактикой ААД, мы проанализировали возможность назначения молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus* R0011 и *Lactobacillus helveticus* R0052 в сравнении с другими пробиотиками. Были выделены 2 группы больных с различными легочными заболеваниями, идентичными по полу, возрасту, сопутствующей патологии, у которых на фоне антибактериальной терапии на 2 - 4 - й день антибактериальной терапии появились признаки ААД. 34 больным первой группы был назначен препарат, содержащий *Lactobacillus rhamnosus* R0011 и *Lactobacillus helveticus* R0052, вторая группа – 48 пациентов, принимали различные моно-, полипробиотики, симбиотики. На 5 - й день лечения в обеих группах отмечалась положительная динамика. В клинических проявлениях ААД в 1-й группе кишечные колики уменьшились с 31 (91,2%) больного до 2 (5,8%) пациентов, во 2 -й группе также достоверно уменьшились боли в кишечнике с 39 (81,3%) больного, до 4 (8,3%) пациентов ($p < 0,05$). Такая же тенденция наблюдалась и в выявлении вздутия живота. В первой группе до лечения на вздутие

жаловались 33 (97,1%) больных, на 5-й день лечения только 4 (11,8%) пациента предъявляли данные жалобы. Во 2-й группе, до лечения вздутие наблюдалось у 41 (85,4%) больного, на 5 - й день наблюдалось у 6 (12,5%) больных ($p < 0,05$). Частота стула также значительно уменьшилась в обеих группах. В 1-й группе до применения пробиотиков в среднем частота стула составляла $4,9 \pm 1,7$, на 5-й день – $1,3 \pm 0,7$. Во 2-й группе до лечения также в среднем частота стула составляла $5,4 \pm 1,8$, на 5-й день лечения уменьшилась так же, как и в 1-й группе до $1,4 \pm 0,8$. На 14 - й день лечения пробиотическими препаратами в обеих группах клинические проявления ААД отсутствовали.

При анализе дисбиотических нарушений у пациентов на 5-й день лечения достоверной разницы не выявлялось. В 1-й группе, получавшей *Lactobacillus rhamnosus* R0011 и *Lactobacillus helveticus* R0052, снижение лакто и бифидобактерий выявляли только у 11 (32,4%) больных, во 2-й группе – у 13 (27,1%) пациентов. Также, как и увеличение содержания условно-патогенной микрофлоры в 1-й группе выявлено у 4 (11,8%) больных, во 2-й группе – у 8 (16,7%) пациентов. На 14 - й день терапии отклонения в микробиоте у пациентов обеих групп принимавших пробиотики не выявлялось.

Таким образом, в 80,2% случаев при использовании АБ в монотерапии у пульмонологических пациентов причиной возникновения ААД являлись защищенные пенициллины, макролиды и цефалоспорины. При использовании 2-х и более АБ наиболее часто возникновению ААД способствовала комбинация макролидов с защищенными пенициллинами и цефалоспорином. Наиболее часто при ААД наблюдали снижение содержания лакто- и бифидобактерий на фоне увеличения количества условно-патогенной микрофлоры. Назначение пробиотиков являлось эффективным способом предупреждения развития ААД и позволяло быстро купировать возникшие симптомы заболевания.

Литература

1. Дуда А.К. Псевдомембранозный колит и антибиотикоассоциированная диарея: принципы диагностики и лечения / А.К.Дуда, Н.В.Окружнов // Укр.мед.часопис. – 2012. – № 5 (91), (IX/X). – С. 44-48.
2. Косюра С.Д. Антибиотик-ассоциированная диарея / С. Д. Косюра, Л. Ю. Ильченко, Е. И. Пожарицкая [и др.] // Лечебное дело. – 2015. – №1. – С.131 – 134.
3. McFarland L.V. Diarrhea acquired in the hospital / L.V. McFarland // Gastroenterol Clin North Am. – 1993. – №22. – P.563 – 577.
4. Осадчук М.А. Антибиотикоассоциированная диарея в клинической практике / М. А. Осадчук, А.А.Свиридов // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – № 1, Том 13. – С.102 – 108.
5. Дуда А. К. Антибиотикоассоциированная диарея: принципы диагностики и лечения / А.К.Дуда // Мистецтво лікування. – 2016. – № 5-6 (131-132). – С. 3 – 7.
6. Seekatz A. M. Clostridium difficile and the microbiota / A.M. Seekatz, V.B. Young // J. Clin. Invest. – 2014. – Jul. 18. – P. 1-8.
7. Ткач С. М. Эффективность мульткомпонентного пробиотика в лечении синдрома раздраженного кишечника и антибиотикоассоциированной диареи / С. М. Ткач // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – № 1 (81). – С. 66 – 72.

8. Дорофеев А. Э. Заболевания кишечника / А. Э. Дорофеев, Т. Д. Звягинцева, Н. В. Харченко. – Горлівка: ПП «Видавництво Ліхтар», 2010. – 532 с.
9. Debast S.B. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI) / S.B. Debast, M.P. Bauer // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2014. — Vol. 20 (2). — P. 45-48.
10. Захарова Н. В. Антибиотикоассоциированная диарея: патогенез, лечение / Н.В. Захарова // *Врач*. — 2013. — Т.1. — С. 35 – 40.
11. Lupse M. Predictors of First Recurrence in *Clostridium difficile*-Associated Disease. A Study of 306 Patients Hospitalized in a Romanian Tertiary Referral Center / M. Lupse, M. Flonta, A. Cioara // *J. Gastrointest Liver Dis*. — 2013. — Vol. 22, № 4. — P. 397-403.
12. Ройтберг Г. Е. Внутренние болезни. Система органов дыхания: учеб. пособие/ Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. — [2-е изд., перераб. и доп.]. — М.: МЕДпресс – информ, 2015. — 512с.

Реферат

ОСОБЛИВОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ АНТИБІОТИКОАСОЦІЙОВАНОЇ ДІАРЕЇ У ПУЛЬМОНОЛОГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ

Ждан В.М., Кир'ян О.А., Бабаніна М.Ю., Шилкіна Л.М., Моторна Н.М., Петренко В.П.

Ключові слова: антибіотикоасоційована діарея, профілактика, антибіотики, захворювання легень, пробіотики

Антибактеріальні препарати, що застосовуються у лікуванні пульмонологічних хворих, нерідко призводять до появи ускладнень та до виникнення побічних дій, досить часто з боку шлунково-кишкового тракту. Поява антибіотикоасоційованої діареї у пацієнтів залежить від призначеного антибіотику та своєчасного проведення профілактичних заходів її попередження. Мета дослідження – виявлення частоти виникнення антибіотикоасоційованої діареї у пульмонологічних хворих та аналіз ефективності можливого використання пробіотиків з профілактичною метою. Проведено ретроспективний аналіз 1191 історії стаціонарно пролікованих хворих пульмонологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні за 2016 рік. Серед пацієнтів, які отримували антибактеріальну терапію у 211 (24,8%) хворих виявлено антибіотикоасоційовану діарею, що найчастіше виявлялась при застосуванні захищених амінопеніцилінів, макролідів, цефалоспоринів та їх комбінацій. Антибіотикоасоційована діарея не була виявлена у 639 (75,2%) пацієнтів, серед яких 418 (65,4%) хворих використовували пробіотики паралельно з прийомом антибіотиків. Порушення мікробіоти супроводжувалися зменшенням вмісту лакто та біфідобактерій – 22,3% випадків, та збільшенням умовно-патогенної мікрофлори – 34,4% випадків. Аналізуючи застосування *Lactobacillus rhamnosus* R0011 та *Lactobacillus helveticus* R0052 в 1-й групі пульмонологічних хворих і 2-й групі порівняння, які отримували різні пробіотичні препарати виявлено, що в обох групах на 5-й день лікування визначалася позитивна динаміка, достовірної різниці не виявлялося. У клініці пацієнтів зменшилися болі в кишечнику, здуття живота, значно зменшилася частота стільця. При аналізі дисбіотичних порушень, в 1-й групі, що отримувала *Lactobacillus rhamnosus* R0011 і *Lactobacillus helveticus* R0052, зниження лакто і біфідобактерій виявляли тільки у 11 (32,4%) хворих, у 2-й групі – 13 (27,1%) пацієнтів. Також як і збільшення вмісту умовно-патогенної мікрофлори, яку в 1-й групі виявлено у 4 (11,8%) хворих, у 2-й групі – 8 (16,7%) пацієнтів. На 14 - й день лікування пробіотичними препаратами в обох групах клінічні прояви антибіотикоасоційованої діареї, а також дисбіотичні порушення були відсутні. Призначення пробіотиків виявилось ефективним засобом попередження розвитку та лікування антибіотикоасоційованої діареї у пульмонологічних хворих.

Summary

CHARACTERISTICS OF ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHOEA PREVENTION IN PATIENTS WITH PULMONARY DISEASES

Zhdan V.N., Kyrian E.A., Babanina M.Yu., Shylkina L.M., Motorna N.M., Petrenko V.A.

Key words: antibiotic-associated diarrhoea, prevention, antibiotics, pulmonary diseases, probiotics

Antibacterial medication used for the treatment of patients with pulmonary diseases often leads to complications and side effects typically affecting the gastrointestinal tract. Occurrence of the antibiotic-associated diarrhoea depends on the antibiotics prescribed and timeliness of prevention measures. The purpose of the research is to find out incidence of antibiotic-associated diarrhoea in patients with pulmonary diseases and to assess the efficiency of probiotics used as preventive measures. The retrospective analysis of 1191 medical charts of inpatients who took treatment at the Pulmonary Department of Poltava regional clinical hospital for 2016 was performed. Among the patients who received the antimicrobial therapy, 211 (24,8%) were diagnosed to have antibiotic-associated diarrhoea mostly associated with taking inhibitor-protected aminopenicillins, macrolides, cephalosporins and their combinations. Antibiotic-associated diarrhoea was not seen in 639 (75,2%) patients among whom 418 (65,4%) were using probiotics along with antibiotics. Dysbiosis was accompanied by a reduction of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in 22,3% of cases and by the growth of opportunistic microflora in 34,4% of cases. After analyzing the administration of *Lactobacillus rhamnosus* R0011 and *Lactobacillus helveticus* R0052 in the 1st group of the patients with pulmonary diseases and in the 2nd comparison group receiving probiotic preparations, the positive dynamics was determined in both groups on the fifth day of the treatment; no significant difference was observed. Abdominal pain and the abdominal distention decreased, stool frequency diminished significantly. The analysis of the dysbiosis the reduction of *Lactobacilli* and *Bifidobacteria* was found out only in 11 (32.4%) patients of the 1st group that received *Lactobacillus rhamnosus* R0011 and *Lactobacillus helveticus* R0052 and in 13 (27.1%) patients of the 2nd group. The growth of opportunistic microflora was defined in 4 (11,8%) patients of the 1st group and in 8 (16,7) of the 2nd group. On the 14th day of the probiotic treatment there were no clinical manifestations of the antibiotic-associated diarrhea and dysbiosis in both groups. The probiotics administration has proved to be an effective mean of prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhoea in patients with pulmonary diseases.