

УДК 616.34-008.314.4-06:615.33] 08-039.57

Р.В. Кожевин

## Антибиотик-ассоциированная диарея у детей, получающих антибактериальную терапию в амбулаторных условиях

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

**Цель** — оценить частоту развития диареи у детей амбулаторного этапа на фоне перорального приема антибиотиков; определить факторы риска ее появления.

**Пациенты и методы.** Исследование проводилось в течение 16 месяцев на базе поликлинического отделения Одесской областной детской клинической больницы среди детей 1–17 лет. Включение в исследование происходило во время первого визита с назначением антибактериальной терапии в амбулаторных условиях. Основанием для диагностики антибиотик-ассоциированной диареи явилось появление мягкого или жидкого стула не менее трех раз в сутки в течение двух последовательных дней. В качестве изучаемых факторов риска развития ААД учитывались возраст ребенка, анамнез (предшествующее лечение, хронические, аллергические или другие заболевания); основное заболевание, в отношении которого назначен антибактериальный препарат; вид антибиотика, длительность назначения. Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием пакетов STATISTICA 7.0 и Microsoft EXCEL 2003 с интеграцией программы AtteStat 13.5, интернет-калькулятора SISA (Simple Interactive Statistical Analysis).

**Результаты.** Частота развития антибиотик-ассоциированной диареи у детей, находившихся на амбулаторном лечении, составила 11,4%. Появление диареи наблюдалось через  $5,8 \pm 2,7$  дня от начала терапии. Длительность антибиотик-ассоциированной диареи в среднем составила  $4,3 \pm 1,3$  дня. Дети до 3 лет имели в 3 раза выше риск развития диареи по сравнению с другими возрастными периодами.

**Выводы.** Предшествующий прием антибиотиков, амоксициллина, защищенного клавулановой кислотой, определены как значимые факторы риска развития антибиотик-ассоциированной диареи. Дети, принимавшие пробиотические препараты с момента начала антибактериальной терапии, имели достоверно низкие шансы развития антибиотик-ассоциированной диареи.

**Ключевые слова:** антибиотик-ассоциированная диарея, пробиотические препараты, дети.

### Введение

Наиболее назначаемой группой препаратов у детей с острой респираторной патологией и заболеваниями ЛОР-органов на этапе амбулаторного лечения являются антибиотики. Побочные эффекты антибактериальной терапии в значительной степени затрагивают желудочно-кишечный тракт, причем наиболее значимым проявлением является антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) с возможным развитием колита и синдрома дегидратации.

Большое количество материалов накоплено в отношении госпитализированных взрослых пациентов, в то время как информации о частоте развития и факторах риска диареи у детей, находящихся на амбулаторном лечении, крайне мало. Так, по результатам одного зарубежного исследования, частота развития ААД у детей, находящихся на амбулаторном лечении составляет в среднем 11% [6]. Показано, что ААД чаще развивается у детей в возрасте до 2 лет, что объясняется незрелостью микробиоценоза кишечника и несовершенством механизмов регуляции секреторной функции кишечника [3]. Не изучена и проблема *C.difficile*-ассоциированных диарей у детей.

Знания по данной проблеме могут быть использованы для минимизации риска развития осложнений, снижения частоты госпитализации и сокращения длительности терапии. Современные методы профилактики ААД, кроме рационального назначения антибиотиков, включают в себя ограничение влияния факторов риска и применение препаратов, содержащих пробиотические культуры, эффективность которых имеет высокий уровень доказательности. В настоящее время накоплен достаточный опыт применения пробиотических препаратов при ААД. Наиболее изученными в этом плане являются следующие микроорганизмы: *Saccharomyces boulardii*, бактерии рода *Lactobacillus* (*L.rhamnosus* *umamm* GG, *L.casei*, *L.acidophilus*), *Bifidobacterium* (*B.longum*, *B.lactis*). Пробиотики могут применяться в качестве средств профилактики диареи, а также с лечебной целью. Показано, что пробиотики, содержащие *Lactobacillus* штамм GG, *L.sporogenes* и *Saccharomyces boulardii*, обладают значительным профилактическим эффектом относительно развития ААД [5, 7, 8].

**Цель** работы — оценить частоту развития диареи у детей на фоне антибактериальной терапии, проводимой на амбулаторном этапе, и установить факторы риска ее появления.

### Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в течение последовательных 16 месяцев на базе поликлинического отделения ООДКБ. Критериями включения были: возраст детей 1–17 лет; лечение в амбулаторных условиях; пероральный прием антибиотиков в течение, как минимум, 5 дней по поводу установленной инфекции верхних дыхательных путей, ЛОР-органов, хронического гастрита или гастродуоденита; наличие информированного согласия. В исследование не были включены пациенты, у которых за неделю до обращения наблюдалось нарушение стула в виде диареи, а также принимавшие антибиотик в течение последнего месяца перед первым визитом, а также пациенты с синдромом мальабсорбции. Дети, госпитализированные в период наблюдения, были исключены из исследования.

Включение в исследование происходило во время первого визита с назначением антибактериальной терапии в амбулаторных условиях. В амбулаторной карте фиксировались антропометрические данные, анамнез, клинические и параклинические показатели, диагноз основного заболевания, лечение (до и во время антибактериальной терапии), переносимость терапии. Повторная оценка состояния ребенка и развития побочных эффектов проводилась в очном или телефонном режиме спустя 1 неделю после прекращения использования антибиотика.

За период наблюдения родителям предложено фиксировать изменение частоты дефекации и характера стула (оформленный, мягкий или жидкий). Основанием для диагностики ААД явилось появление мягкого или жидкого стула не менее трех раз в сутки в течение двух последовательных дней.

В качестве изучаемых факторов риска развития ААД учитывались возраст ребенка, анамнез (предшествующее лечение, наличие хронических, аллергических или других заболеваний); основное заболевание, в отношении которо-

го назначен антибактериальный препарат; вид антибиотика, длительность назначения. Следует отметить, что применяемые лекарственные формы антибиотиков не содержали в своем составе осмотически активные компоненты, которые могли привести к диарее (сорбитол, фруктоза и пр.).

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием пакетов STATISTICA 7.0 и Microsoft EXCEL 2003 с интеграцией программы AtteStat 13.5, интернет-калькулятора SISA (Simple Interactive Statistical Analysis). Во всех процедурах статистического анализа при проверке нулевых гипотез критический уровень значимости  $p$  принимался равным 0,05. Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа парных таблиц сопряженности, где оценивались значения статистики Пирсона Хи-квадрат ( $\chi^2$ ), достигнутый уровень значимости ( $p$ ) и отношение шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами. Тест Стьюдента использовался для оценки взаимосвязи количественных переменных.

### Результаты исследования и их обсуждение

В исследовании приняли участие 240 детей, получавших антибиотик на амбулаторном этапе. Среди них было 110 (45,8%) мальчиков и 130 (54,2%) девочек. Средний возраст всех детей составил  $5,9 \pm 4,6$  года. Для удобства оценки факторов риска в зависимости от возраста дети были распределены на 3 группы: 1–3 года включительно – 99 (41,2%) детей, средний возраст составил  $21,2 \pm 7,1$  месяца; 4–7 лет включительно – 65 (27,1%) детей, средний

возраст –  $5,6 \pm 1,0$  года; 7–17 лет – 76 (31,7%) детей, средний возраст –  $11,7 \pm 2,8$  года.

Средняя продолжительность антибактериальной терапии составила  $7,16 \pm 1,75$  дня (5–14 дней). Предшествующая антибактериальная терапия за последние 4 месяца до исследования была у 23 детей (согласно критериям включения, среди них не было детей, получавших антибиотик за 1 месяц перед проведением исследования). Причиной назначения антибактериальной терапии явились: острый тонзиллофарингит – 33,8% ( $n=81$ ); острый отит/риносинусит – 31,3% ( $n=75$ ); острый бронхит/пневмония – 25,4% ( $n=61$ ); хронический гастрит/гастродуоденит – 9,6% ( $n=23$ ).

В исследовании дети получали 10 видов антибактериальной терапии, представленных в таблице 1.

В качестве патогенетического и симптоматического лечения по показаниям использовались теofilлины, муколитики, витамины, противокашлевые, анальгетики и НПВС.

Из 240 детей ААД наблюдалась у 31 ребенка (11,4%; 95% ДИ: 7,6–15,2%), что соответствует данным зарубежного исследования [5]. Появление диареи наблюдалось в среднем через  $5,8 \pm 2,7$  дня от начала антибактериальной терапии, при этом различий по возрасту не было ( $p > 0,05$ ). Длительность ААД в среднем составила  $4,3 \pm 1,3$  дня (варьировала в пределах 2–7 дней). Для купирования диареи родители в большинстве случаев использовали препараты, содержащие пробиотики и энтеросорбенты, при этом терапевтическая оценка этих препаратов, их влияние на продолжительность диареи не изучались. Оценка тяжести и клинического разнообразия проявлений ААД также не входило в задачу исследования, но стоит отметить, что все случаи появления диареи завершились благополучно и не потребовали госпитализации ребенка.

Одним из основных оцениваемых факторов риска развития ААД был возраст детей. В группе детей 1–3 года частота развития диареи составила 17,1% ( $n=17$ ), в группе 4–7 лет – 9,2% ( $n=6$ ) и в старшей возрастной группе до 17 лет – 5,2% ( $n=4$ ). Отношение шансов развития диареи в первой возрастной группе (до 3 лет) составило 3,53 (95% ДИ 1,58–7,88). Дети, у которых развилась диарея, были достоверно младше, по сравнению с детьми без диареи ( $31,2 \pm 25,4$  против  $75,3 \pm 54,7$  месяца, соответственно;  $P < 0,05$ ). Таким образом, возраст детей до 3 лет является достоверным фактором развития ААД среди амбулаторных пациентов.

Сравнительные данные влияния вида антибактериальной терапии на частоту возникновения ААД представлены в таблице 2.

Наибольший риск развития ААД имели дети, у которых использовался амоксициллин, защищенный клавулановой кислотой (ОШ=3,2; 95% ДИ 1,36–7,54). Известно, что неспецифическое действие клавулановой кислоты заключается в усилении моторики тонкого кишечника [4]. Учитывая, что клавулановая кислота входит в состав комплексных антибактериальных препаратов и практически не используется самостоятельно, диарею, вызванную применением таких препаратов, правомерно называть антибиотик-ассоциированной.

У детей до 3 лет прием амоксициллина в комбинации с клавулановой кислотой достоверно увеличивает частоту ААД (ОШ=4; ДИ 95%: 1,24–12,87).

Значимым фактором развития диареи на фоне приема антибактериальной терапии у детей, находящихся на амбулаторном лечении, оказался прием антибактериальной терапии в течение последних 4 месяцев, но не позже, чем за 1 месяц до исследования. Отношение шансов составило 5,7 при 95% ДИ 2,21–14,67. Можно предположить, что предшествующая антибактериальная терапия привела к снижению колониза-

Таблица 1

Использование антибактериальной терапии в исследуемых группах

Вид антибиотикотерапии	1–3 года	4–7 лет	8–17 лет	Всего	%
Азитромицин	9	7	9	25	10,9
Кларитромицин	7	6	7	20	8,7
Амоксициллин	19	12	12	43	18,7
Амоксициллин + клавулановая к-та	15	9	13	37	16,1
Цефподоксим	18	8	5	31	13,5
Цефалексин	9	4	2	15	6,5
Цефтибутен	8	5	3	16	7,0
Амоксициллин + кларитромицин	0	4	12	16	7,0
Амоксициллин + нифурантель	0	2	7	9	3,9
Цефиксим	14	8	6	28	12,2

Таблица 2

Зависимость частоты развития антибиотик-ассоциированной диареи от вида антибактериальной терапии

Вид антибиотикотерапии	% случаев диареи	ОШ	95% ДИ
Амоксициллин + клавулановая	37*	3,2	1,36–7,54
Цефтибутен	23	1,6	0,43–6,02
Цефподоксим	19	1,35	0,47–3,83
Амоксициллин	16*	1,1	0,43–2,91
Амоксициллин + нифурантель	13	0,8	0,1–6,9
Кларитромицин	11	0,73	0,16–3,31
Цефалексин	7	0,46	0,05–3,66
Амоксициллин + кларитромицин	7	0,43	0,05–3,38
Азитромицин	4	0,26	0,03–1,97
Цефиксим	4	0,2	0,02–1,71

Примечания: \* –  $p < 0,05$ .

ционной резистентности собственной микрофлоры и избыточному росту патогенных бактерий. Последнее время внимание исследователей направлено на изучение *C.difficile*-ассоциированных диарей, связанных с появлением токсинпродуцирующих штаммов этого микроорганизма [1, 2].

Отмечено различие в частоте развития ААД среди детей, которые принимали пробиотические препараты, начиная с первого дня антибактериальной терапии, и детей, которые не использовали их, —  $\chi^2=5,67$ ,  $p=0,03$ . Прием пробиотиков существенно снижал риск развития ААД (относительный риск 0,35 при 95% ДИ 0,13–0,9). Сравнительная эффективность вида применяемых пробиотиков в отношении ААД не проводилась.

## Выводы

Частота развития диареи на фоне приема антибактериальных средств у детей, находящихся на амбу-

латорном лечении, составила 11,4%. Появление диареи отмечалось на  $5,8 \pm 2,7$  дня от начала антибактериальной терапии. Длительность ААД в среднем составила  $4,3 \pm 1,3$  дня (варьировала в пределах 2–7 дней). Достоверных факторов, которые влияли на сроки появления и продолжительность диареи, не наблюдалось.

Антибиотик-ассоциированная диарея развивалась чаще в младшем возрасте. Дети до 3 лет имели в 3 раза выше риск развития диареи по сравнению с другими возрастными периодами.

Другими факторами риска развития ААД у детей, находящихся на амбулаторном лечении, являлись предшествующий прием антибиотиков, прием амоксицилина, защищенного клавулановой кислотой.

Наблюдалось снижение шанса развития диареи у детей, независимо от возраста при приеме пробиотических препаратов с момента начала антибактериальной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Корнеева О.Н. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение / О.Н. Корнеева, В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрот. — 2007. — № 3. — С. 65–69.
2. Barbut F. Epidemiology of Clostridium difficile-associated infections / F. Barbut, J.-C. Petit // Clin. Microbiol. Infect. — 2001. — Vol. 7. — P. 405–410.
3. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea / J.G. Bartlett // The New England Journal of Medicine. — 2002. — Vol. 346, № 5. — P. 334–339.
4. Chassany O. Drug-induced diarrhea / O. Chassany, A. Michaux, G.F. Bergmann // Drug Saf. — 2000. — Vol. 22. — P. 53–72.
5. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials / S. Sazawal, G. Hiremath, U. Dhingra [et al.] // Lancet. Infect. Dis. — 2006. — Vol. 6 (6). — P. 374–382.
6. Incidence and risk factors for of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population / D. Turck, J.P. Bernet, J. Marx [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2003. — Vol. 37 (1). — P. 22–26.
7. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic associated diarrhea / F. Cremonini, S. Di Caro, E.C. Nista [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 16 (8). — P. 1461–1467.
8. Probiotics in the prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis / A.L. D'Souza, C. Rajkumar, J. Cooke, C.J. Bulpitt // BMJ. — 2002. — Vol. 324, № 7350. — P. 1361–1366.

## Антибиотик-асоційована діарея у дітей, які отримують антибактеріальну терапію на амбулаторному етапі

**Р.В. Кожевін**

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

**Мета** — оцінити частоту розвитку діарей в дітей амбулаторного етапу на тлі перорального прийому антибіотиків; визначити фактори ризику її появи.

**Пацієнти та методи.** Дослідження проводилося протягом 16 місяців на базі поліклінічного відділення Одеської обласної дитячої клінічної лікарні серед дітей 1–17 років. Включення в дослідження відбувалося під час першого візиту з призначенням антибактеріальної терапії в амбулаторних умовах. Основою для діагностики антибіотик-асоційованої діареї слугувала поява м'якого чи рідкого випорожнення не менше трьох разів на добу протягом двох послідовних днів. В якості факторів ризику розвитку такої діареї враховувався вік дитини, анамнез (попереднє лікування, хронічні, алергічні та інші захворювання); основне захворювання, стосовно якого призначений антибактеріальний препарат; вид антибіотика, тривалість призначення. Статистичний аналіз отриманих даних проводився з використанням пакетів STATISTICA 7.0 та Microsoft EXCEL 2003 з інтеграцією програми AtteStat 13.5, інтернет-калькулятора SISA (Simple Interactive Statistical Analysis).

**Результати.** Частота розвитку антибіотик-асоційованої діареї у дітей, що знаходилися на амбулаторному лікуванні, становила 11,4%. Поява діареї відмічалася через  $5,8 \pm 2,7$  дня від початку терапії. Тривалість антибіотик-асоційованої діареї в середньому склала  $4,3 \pm 1,3$  дня. Діти до 3 років мали у 3 рази вищий ризик розвитку діареї порівняно з іншими віковими періодами.

**Висновки.** Попередній прийом антибіотиків, амоксициліну, захищеного клавулановою кислотою, визначені як значущі фактори ризику розвитку антибіотик-асоційованої діареї. Діти, які приймали пробіотичні препарати з моменту початку антибактеріальної терапії, мали достовірно низькі шанси розвитку антибіотик-асоційованої діареї.

**Ключові слова:** антибіотик-асоційована діарея, пробіотичні препарати, діти.

## Antibiotic-associated diarrhea in outpatient children receiving antibiotic therapy

**Kozhevina R. V.**

Odessa State Medical University

**Purpose:** to assess an incidence of diarrhea among children taking an oral antibiotics; identify risk factors for its occurrence.

**Patients and methods:** the study was conducted during 16 months on the basis of the polyclinic department in Odessa region children's hospital among 1–17 years children. The study took place during the first visit with an appointment of antibiotic therapy in an ambulant conditions. The basis for the diagnosis an antibiotic-associated diarrhea was the appearance of a soft or watery stool at least three times a day for two successive days. As the studied factors there were taken into account child's age, medical history (previous treatment, chronic, allergic or other diseases); the base disease with an antimicrobial drug; a kind of antibiotic, the duration of appointment. The statistical analysis of the data was performed using STATISTICA 7.0 packages and Microsoft EXCEL 2003 with the program integration AtteStat 13.5, inet-calculation SISA (Simple Interactive Statistical Analysis).

**Results:** the incidence of antibiotic-associated diarrhea among children who were in ambulant treatment, was 11.4%. The appearance of diarrhea noted at  $5,8 \pm 2,7$  days of therapy. Duration AAD averaged  $4,3 \pm 1,3$  days. Children under 3 years are 3 times greater chance of diarrhea compared with other age periods.

**Conclusions:** Prior use of antibiotics, amoxicillin, clavulanic acid protected identified as significant risk factors for AAD. Children who took probiotic preparations since the start of antibiotic therapy had a significantly lower chance of developing AAD.

**Key words:** antibiotic-associated diarrhea, probiotic preparations, children

## Сведения об авторах:

**Кожевин Роман Владимирович** — ассистент кафедры педиатрии № 1, неонатологии и биоэтики Одесского национального медицинского университета; 65031, ул. Воробийова, 3, г. Одесса; тел. моб. (067) 985-68-17; e-mail: romankozh@gmail.com.

Статья поступила в редакцию 24.07.2014 г.