

Возможности пробиотической терапии в комплексном лечении пневмонии

В.И. Симаненков, И.Г. Ильяшевич, Н.В. Коновалова

Кафедра терапии и клинической фармакологии СПбМАПО, Городская больница № 26, Санкт-Петербург

Пневмония – группа разных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации.

Запрашиваются вопросы, связанные с дисбактериозом кишечника, внебольничной пневмонией. Оценивается влияние пробиотической терапии на течение пневмонии и сроки госпитализации.

Ключевые слова: дисбактериоз, пневмония, антибиотики, пробиотики, бронхоальвеолярный лаваж, IgA, качество жизни.

Под пневмониями понимают группу разных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации.

Пневмонии относятся к наиболее распространенным инфекциям. Внебольничная пневмония ежегодно поражает каждого 6-го из 1000 жителей планеты [13, 20]. Среди лиц пожилого возраста заболеваемость достигает 44 на 1000, а среди пожилых, проживающих в организованных коллективах, – 68–114 на 1000 [14, 22]. Частота внебольничной пневмонии высока и среди лиц с хроническими заболеваниями, особенно с сердечно-сосудистыми, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), алкоголизмом, злокачественными новообразованиями, ВИЧ-инфекцией и другими иммунодефицитными состояниями.

По данным исследований, в России внебольничной пневмонией ежегодно болеют более 1,5 млн человек.

Пневмонии занимают одно из первых мест в структуре смертности: в экономически развитых странах – 4–5-е место после сердечно-сосудистых, онкологических, цереброваскулярных заболеваний и ХОБЛ, а в структуре смертности от инфекционных болезней – 1-е место [2, 7]. Смертность больных нетяжелой внебольничной пневмонией обычно не превышает 5%, однако при тяжелом течении заболевания она может достигать 25–50% [9, 10]. Особенно высок уровень летальности у пациентов старше 60 лет и детей младшего возраста, причем, по данным ВОЗ, в России смертность детей до 1 года (25,1 на 1000 населения) в 2–4 раза превышает таковую в других экономически развитых странах [3]. Несмотря на успехи терапии, смертность при внебольничной пневмонии растет. За последние 30 лет она увеличилась с 1 до 9% [6, 10, 11, 16].

Пневмонии приводят к значительным прямым и косвенным медицинским затратам, обуславливают временную нетрудоспособность продолжительностью в среднем 25,6 дня (от 12,8 до 45,0) [4, 24]. Расходы, связанные с лечением этих больных, достигают, например, в США 24 млрд долларов в год [8, 24, 26, 27]. Только ежегодные затраты на антимикробные средства для амбулаторных больных с внебольничной пневмонией составляют в стране примерно 100 млн долларов [12, 27]. Инфекции дыхательных путей и прежде всего – пневмонии становятся причиной около половины затрат на антибиотики и в отделениях интенсивной терапии стационаров [17, 21], причем эти расходы составляют лишь незначительную часть стоимости лечения в целом. Так, в США 92% всех расходов при

внебольничных пневмониях приходится на стоимость госпитализации [13].

Назначение антибактериальной терапии при пневмонии должно быть не только своевременным, но и обоснованным. Бесконтрольное назначение антибиотиков приводит к развитию антибиотик-ассоциированной диареи, псевдомембранозного колита, синдрому избыточного бактериального роста в тонкой кишке и дисбиотическим нарушениям, которые могут менять клиническую картину заболевания, усугублять тяжесть состояния, ухудшать прогноз и замедлять процесс выздоровления.

Лечение дисбактериоза комплексное. Для коррекции вышеречисленных осложнений используют пробиотики, пребиотики, синбиотики, симбиотики, метабиотики. В литературе встречаются публикации об их применении в комплексной терапии как внегоспитальных, так и нозокомиальных пневмоний [30, 31, 32]. Однако эти данные немногочисленны и неоднозначны. Биологические бактериальные препараты, в первую очередь, содержащие бифидобактерии, оказывают выраженное антагонистическое действие в отношении патогенных и условно патогенных кишечных бактерий, стимулируют формирование местного иммунитета [1, 23, 28, 29].

Один из симбиотиков, применяемых для коррекции дисбактериоза, – препарат «Линекс».

Линекс содержит выделенные у здоровых людей живые лиофилизированные бактерии, относящиеся к 3 из перечисленных родов: *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* v. *liberorum* и нетоксигенный молочнокислый *Streptococcus (Enterococcus) faecium* (штамм SF68). В 1 капсуле препарата содержится не менее $1,2 \cdot 10^7$ КОЕ (колониеобразующих единиц) каждого штамма.

Лакто- и бифидобактерии являются продуцентами молочной кислоты и составляют основу облигатной кишечной микрофлоры. Они восстанавливают нарушенный баланс микрофлоры, обеспечивают ее стабилизацию и целостность эпителиальных клеточных образований, стимулируют иммунологические функции слизистой оболочки ЖКТ.

Лактобактерии синтезируют разнообразные соединения, угнетающие рост многих патогенных микроорганизмов, включая вирусы, бактерии (кишечную и синегнойную палочку, золотистый стафилококк, сальмонеллы, шигеллы, протей, клебсиеллы, сerratии, холерный вибрион и др.), грибы *Candida albicans* и некоторые простейшие (например, лейшманин). Бифидобактерии также препятствуют размножению патогенной, гнилостной и газообразующей микрофлоры кишечника преимущественно за счет образования органических кислот и сни-

жения pH в кишечнике. Они лучше лактобактерий защищают слизистую оболочку кишечника и подавляют патогенные и условно патогенные микроорганизмы в толстой кишке, где сосредоточено их основное количество.

Энтерококки осуществляют метаболизм броидильного типа, ферментируют разнообразные углеводы с образованием в основном молочной кислоты (но не газа) и снижают pH до 4,2–4,6. Считают, что они оказывают более выраженное иммуномодулирующее действие, чем другие основные представители нормальной микрофлоры.

Комбинация микроорганизмов, входящих в состав линекса, обеспечивает его бактерицидное и антидиарейное действие. [6]. Также бактерии, входящие в состав препарата «Линекс», синтезируют витамины В, К, С.

Приведенные данные отражают сложность проблемы и призывают исследователей к поиску путей оптимизации лечения пневмонии. В связи с этим применение пробиотиков в лечении пневмонии представляется актуальным.

Для уточнения возможности применения пробиотика в комплексной терапии внебольничной пневмонии было изучено действие препарата «Линекс».

Целью исследования было:

- выяснить, оказывает ли симбиотик только локальное действие на кишечную микрофлору;
- не приводит ли лечение симбиотиком к улучшению течения пневмонии.

Оценивалось несколько параметров:

- состояние трахеобронхиального дерева, изменение бактериальной флоры до и после терапии;
- содержание IgA в бронхиальном секрете (путем бронхоальвеолярного лаважа – БАЛ) до и через 10 дней после лечения;
- кал на дисбиоз до и через 3 месяца после терапии;
- уровень тревоги и качества жизни (психологическое тестирование).

Все эти параметры сравнивались в исследуемой и контрольной группах.

Исследование проводилось на базе городской клинической больницы. Были обследованы 40 пациентов, страдающих внебольничной пневмонией (15 женщин и 25 мужчин) в возрасте от 19 до 60 лет. Среди них 34 пациента имели среднюю и 6 – легкую степень тяжести течения пневмонии. Длительность госпитализации составляла от 8 до 15 дней, в среднем 10. Диагноз и степень тяжести определялись критериями ВОЗ. Небольшое количество пациентов (3 человека) получали антибактериальную терапию на догоспитальном этапе. Трое из обследуемых больных перенесли перед началом болезни вирусную инфекцию.

Всем больным была назначена базисная антибактериальная терапия. Использовались 2 группы антибактериальных препаратов – цефалоспорины 3 поколения (цефтриаксон) парентерально (внутривенно) и ингибиторозащищенные пенициллины (амоксиклав) перорально. Антибактериальные препараты назначались в терапевтических дозировках. В контрольной группе пациенты наряду с антибиотиком получали симбиотик «Линекс». Пациенты, получавшие тот или иной препарат, определялись методом случайной выборки. Таким образом, сформировались 4 группы пациентов – 2 исследуемые и две контрольные:

1-я группа – цефтриаксон без линекса (10 пациентов), 2-я группа – амоксиклав без линекса (10 пациентов), 3-я группа – цефтриаксон + линекс (10 пациентов), 4-я группа – амоксиклав + линекс (10 пациентов). Продолжительность антибактериальной терапии составляла 10 дней, а терапии симбиотиком 20 дней. Учитывался фактор курения (пачка/лет), кото-

рый является составляющим фактором развития ХОБЛ, наличие производственных вредностей, дисбактериоза, а также легочной патологии в анамнезе.

В ходе обследования было выявлено, что из 40 пациентов курили 11 мужчин и 4 женщины. В условиях производственной вредности работали 2 мужчин. Диагностированным дисбактериозом страдала только 1 пациентка. Никто из пациентов не переносил ранее кишечные инфекции. Ту или иную патологию легких (хронический бронхит, пневмония, плеврит) имели 10 пациентов, из них 7 мужчин и 3 женщины.

Процедура БАЛ проводилась с добровольного согласия больных. Все пациенты хорошо переносили процедуру, серьезных осложнений не было ни у одного больного. БАЛ проводился по стандартной методике, полученный материал центрифугировали в течение 10 минут при 1500 об./мин. В супернатанте определяли уровень IgA аппаратным методом на аппарате «Cobas Integra 400 plus». Оказалось, что не было четкой зависимости между степенью дисбактериоза кишечника и содержанием IgA в промывных водах бронхов.

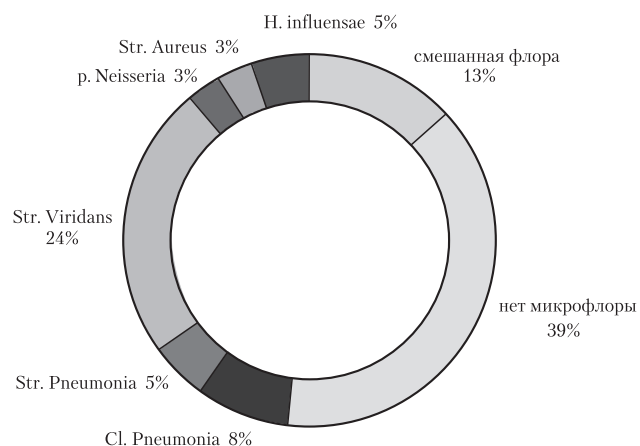


Рис. 1. Микрофлора мокроты. Показатели IgA в промывных водах бронхов до и после терапии оставались практически без изменения

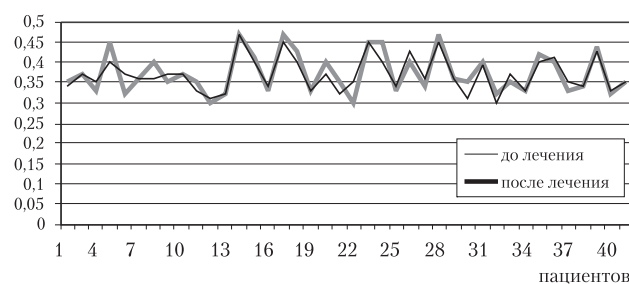


Рис. 2. Изменение IgA в промывных водах бронхов до и после лечения

Изменения в составе микрофлоры распределились следующим образом: микрофлоры не обнаружено у 40%, *Chlamydia pneumoniae* найдена у 8% больных, *Str. Pneumonia* – у 5%, *Str. Viridans* – у 25%, род *Neisseria* – у 3%, *Str. Aureus* – у 3%, *H. Influen-sae* – у 5%, смешанная флора (род *Neisseria*, *Candida*, *Str. Epi-dermalis*, *Str. Viridans*) – у 13%.

Спирограмма выявила снижение вентиляции по обструктивному типу легкой степени у 13 пациентов, средней степени у 3 пациентов, у остальных пациентов снижение вентиляции не определялось.

Исследование кала на дисбиоз выявило только 4 пациентов без нарушения микрофлоры кишечника. У 10 пациентов был выявлен дисбактериоз I ст., у 12 пациентов – II ст., у 6 пациентов – III ст., у 3 пациентов – IV ст. Были выявлены 5 пациентов с пограничным дисбактериозом между II и III ст. При этом у 80% пациентов наблюдалось нарушение стула в виде запора либо поноса, а также метеоризм, тяжесть и чувство урчания в животе.

Оценка качества жизни пациентов проводилась по 2 шкалам – шкале самооценки Спилбергера – Ханина, которая предназначена для исследования уровня тревожности у лиц юношеского возраста и взрослых, и опроснику SF-36, который отражает качество жизни.

Было выявлено снижение качества жизни, в основном обусловленное снижением уровня физического функционирования.

По шкале Спилбергера – Ханина личностная тревожность в большинстве случаев была высокая или умеренная, а реактивная – низкая или умеренная.

Кроме того оценивались картина крови, рентгенограммы легких, картина трахеобронхиального дерева при бронхоскопии. Сопоставлялись клиническая картина и данные объективного обследования.

После выписки из стационара контрольный визит проводился через 3 месяца. Пациентам проводились: физикальный осмотр, исследование крови, кала на дисбактериоз, психологическое тестирование.

В ходе исследования было обнаружено, что на фоне антибактериальной терапии с симбиотиком у всех пациентов отмечалась положительная динамика течения дисбактериоза кишечника, нормализовался стул (рис. 4).

Семь человек не имели дисбактериоза, у 11 пациентов определялся дисбактериоз I ст., у 2 – II ст., дисбактериоз III и IV степени выявлен не был.

У тех пациентов, которые не получали симбиотик, дисбактериоз оставался на прежнем уровне либо прогрессировал (рис. 5). Нормальной микрофлоры не определялось ни у одного пациента, I ст. выявлена у 3 пациентов, II ст. – у 11, III ст. – у 5, IV ст. – у 1.

В то же самое время прием линекса существенно не влиял на течение пневмонии клинически и на скорость редукции инфилтративных изменений по рентгенологическим данным.

В ходе оценки психоэмоционального состояния отмечалась положительная динамика в 80–85% случаев.

Таким образом, была выявлена связь между выраженностью депрессивных расстройств и тяжестью соматического состояния, в частности, болевого синдрома и утомляемости у больных с внебольничной пневмонией.

При пневмонии выраженная частота дисбактериоза была связана как с преморбидными расстройствами, так и с влиянием антибиотиков.

Клиническая картина крови, а также биохимические показатели изменялись в ходе естественного течения заболевания по мере разрешения воспалительного процесса.

Достоверной динамики содержания IgA в промывных водах бронхов на фоне терапии симбиотиком по непараметриче-

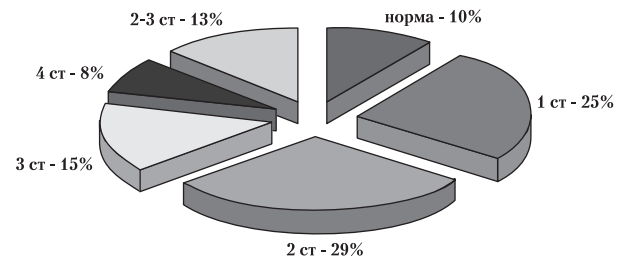


Рис. 3. Процентное соотношение степени дисбактериоза у исследуемых пациентов

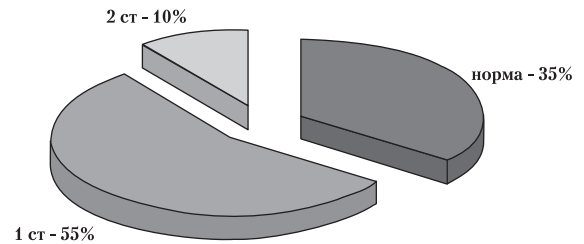


Рис. 4. Процентное соотношение степени дисбактериоза у исследуемых пациентов после лечения антибиотиком и линексом

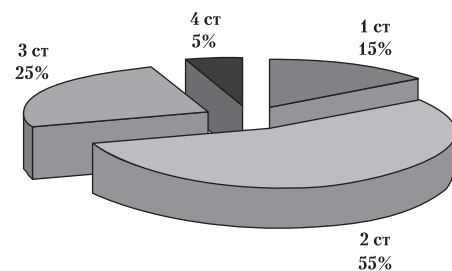


Рис. 5. Процентное соотношение степени дисбактериоза у исследуемых пациентов после лечения антибиотиками без линекса

ским критериям (знаков, Вилкоксона, Фридмана) не наблюдалось. Распределение показателя IgA не соответствует критериям нормальности ($p \gg 0,05$), поэтому тест Стьюдента использовать не представилось возможным.

Улучшение качества жизни, очевидно, связано с естественным ходом течения болезни.

Часть пациентов получала антибиотик перорально, другая часть парентерально. Хотя при пероральном приеме антибиотика концентрация его выше в просвете кишки, чем при парентеральном введении, это не влияло на течение дисбактериоза или на успех применения симбиотика «Линекс» при лечении.

Применение симбиотика «Линекс» снижало выраженность дисбактериоза, в частности, не развивалась антибиотик-ассоциированная диарея.

Таким образом, в ходе проведения исследования выявлено достоверное положительное влияние симбиотика «Линекс» на дисбактериоз кишечника. Снижения сроков госпитализации и сроков течения пневмонии выявлено не было.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Иконников Н.С.* Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала: Пособие для врачей. – М., 2004.
2. *Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А.* Дисбактериоз кишечника. – СПб.: Питер, 2007. – 240 с.
3. *Билибин А.Ф.* Клиническая химиотерапия и проблема эндогенных инфекций. – М., 1972. – С. 40–58.
4. *Блохина И.Н., Дорофейчук В.Г.* Дисбактериозы. – Л., 1979. – 175 с.
5. *Петровская В.Г., Марко О.П.* Микрофлора человека в норме и патологии. – М., 1976. – С. 189.
6. *Бондаренко В.М., Грачева Н.М.* Пробиотики, пребиотики и синбиотики в терапии и профилактике кишечных дисбактериозов // *Фарматека*. – 2003. – № 7. – С. 56–63.
7. *Вовк Е.И., Верткин А.Л.* Внебольничная пневмония в начале XXI века: плата за жизнь в большом городе // <http://www.lvrach.ru>.
8. *Грачева Н.М., Ющук Н.Д., Чупришина Р.П. и др.* Дисбактериозы кишечника, причины возникновения, диагностика, применение бактериальных биологических препаратов: Пособие для врачей и студентов. – М., 1999. – 44 с.
9. *Замотаев И.П.* Острые пневмонии // *Болезни органов дыхания*. / Под ред. Н.Г. Палеева. – М., 1989. – Т. 2. – С. 17–102.
10. *Лизько Н.Н., Фролов В.Н., Скорина Л.В. и др.* Бицидофлора у человека в экстремальных условиях и пути ее коррекции // Бицидобактерии и их использование в клинике, медицинской промышленности и сельском хозяйстве: Сб. тр. МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского. – М., 1986. – С. 20–25.
11. *Парфенов А.И.* Энтерология на рубеже XX и XXI веков // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2004. – Т. 3. – С. 41–44.
12. *Покровский В.И., Прозоровский С.В., Малеев В.В. и др.* Этиологическая диагностика и этиотропная терапия острых пневмоний. – М.: Медицина, 1995. – 272 с.
13. *Северева Е.А.* Вопросы ранней диагностики острых пневмоний // *Тер. архив*. – 1979. – № 1. – С. 85–90.
14. *Ушкалова Е.А.* Живое лекарство «Линекс» // *Врач*. – 2007 (спец. выпуск). – С. 31–35.
15. *Федеральная целевая программа «Концепция развития пульмонологической службы России на 2002–2007»* // <http://www.minzdrav-rf.ru/>
16. *Чучалин А.Г.* Пневмония: актуальная проблема современной медицины // *Materia Medica*. – 1995. – № 4. – С. 5–10.
17. *Шендеров Б.А.* Медицинская микробная экология и функциональное питание. – М.: Грантъ, 2001. – Т.3. – 287 с.
18. *Шентулин А.А.* Синдром избыточного роста бактерий и «дисбактериоз кишечника»: их место в современной гастроэнтерологии // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 1999. – № 3. – С. 51–54.
19. *Шилов В.М., Залогов С.Н., Брагина М.П. и др.* Характер изменений нормальной микрофлоры человека при длительной гипоксении // *Проблемы клинической микробиологии в неинфекционной клинике: Тез. докл.* – Винница–Москва, 1983. – С. 183.
20. *Bariffi F., Sanduzzi A., Ponticiella A.* Epidemiology of lower respiratory tract infections // *J. Chemother.* – 1995. – Vol. 7. – P. 263–276.
21. *Bartlett J., Mundy L.* Community-acquired pneumonia // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 1618–1624.
22. *Editorials.* Community acquired pneumonia in elderly people // *BMJ*. – 1998. – Vol. 316. – P. 1690.
23. *Fuller R., Gibson G.R.* Probiotics and prebiotics: microflora management for improved gut health // *Clin. Microbiol. Infect.* – 1998. – Vol. 4. – P. 477–480.
24. *Galvez-Vargas R., Bueno-Cavanillas A., Garcia-Martin M.* Epidemiology, Therapy and Costs of Nosocomial Infection // *Pharmacoeconomics*. – 1995. – Vol. 7. – P. 128–140.
25. *Gibson G.R.* Dietary modulation of the human gut microflora using the prebiotics oligofructose and inulin // *J. Nutr.* – 1999. – Vol. 129, No. 7 (Suppl. 1). – P. 1438S–1441S.
26. *Gleason P.P., Kapoor W.N., Stone R.A. et al.* Medical outcomes and antimicrobial costs with the use of the American Thoracic Society guidelines for outpatients with community-acquired pneumonia // *JAMA*. – 1997. – Vol. 278. – P. 32–39.
27. *Lave J.R., Lin C.J., Fine M.J. et al.* The cost of treating patients with community-acquired pneumonia // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 20. – P. 189–197.
28. *Murphy S.L.* Deaths: final data for 1998 // *Natl. Vital. Stat Rep.* – 2000. – Vol. 48. – P. 1–106.
29. *Robberfroid M.B.* Prebiotics and probiotics: are they functional foods // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 71, No. 6 (Suppl.). – P. 1682–1687.
30. *Schiffrin E., Rochat F. et al.* Immunomodulation of blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria // *J. Dairy Sci.* – 1995. – Vol. 78. – P. 491–497.
31. *Sheld W.M., Mandell G.L.* Nosocomial pneumonia: pathogenesis and recent advances in diagnosis and therapy // *Rev. Inf. Dis.* – 1991. – Vol. 13 (Suppl. 9). P. 743–751.
32. *Singh N., Rogers P., Atwood C.W. et al.* Short-course Empiric Antibiotic Therapy for Patients with Pulmonary Infiltrates in the Intensive Care Unit A Proposed Solution for Indiscriminate Antibiotic Prescription // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 162. – P. 505–511.