

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА ЛАКТОВИТ ФОРТЕ для профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи у новорожденных детей



Н.Л. Арjev

Диарея, возникшая на фоне применения антибактериальных средств и не имеющая других явных причин, определяется как антибиотик-ассоциированная диарея (ААД). Критериями данного синдрома являются жидкий или кашицеобразный стул с частотой более 3 раз в сутки и/или превышение суточного количества кала более 200 г. ААД может развиваться в период от 2 часов после приема антибиотика до 8 недель после его отмены [2, 8, 28]. Следует отметить, что у здоровых детей первых месяцев жизни, находящихся на грудном вскармливании, частота стула может быть от 6 раз в неделю до 10 раз в сутки, кал при этом может быть мягким, кашицеобразным или водянистым и содержать некоторое количество видимой слизи [3]. По-видимому, любое изменение характера стула (разжижение, появление большего количества слизи) и увеличение частоты дефекации у новорожденного по сравнению с привычным характером испражнений для данного ребенка могут быть расценены как диарея.

Частота развития ААД среди детей более всего зависит от вида применяемого антибактериального средства и варьирует в пределах 8–30 % [5, 21]. В структуре заболеваемости лидирует идиопатическая форма, занимающая 80–90 %. Остальные 10–20 % всех диарей, развившихся вследствие антибиотикотерапии, связаны с *C.difficile* [7]. Несмотря на то что только у 10–20 % пациентов с ААД обнаруживают токсигенные штаммы *C.difficile*, в последнее время внимание сосредоточено именно на этом микроорганизме. Это обусловлено прежде всего тем, что указанный микроорганизм способен вызвать серьезные клинические проявления в виде псевдомембранозного колита, заканчивающегося в 30–40 % случаев летальным исходом [11, 19, 21]. Среди новорожденных частота носительства достигает 50–65 % и уменьшается с возрастом [5, 23]. На сегодняшний день в Украине отсутствуют данные в отношении частоты развития ААД у новорожденных детей.

Выделяют следующие факторы риска развития ААД [1, 6, 8, 10]: длительное пребывание в стационаре; нахождение в палате с другими пациентами, инфицированными *C.difficile*; лечение в палатах интенсивной терапии; возраст до 3 лет; пожилой возраст (старше 65); перенесенные оперативные вмешательства; зондовое питание; состояние иммуносупрессии; наличие сопутствующей анемии, дефицита массы тела; применение антицидных препаратов; тяжелая сопутствующая патология (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона,

Н.Л. АРЯЕВ, Р.В. КОЖЕВИН
Одесский национальный медицинский университет

почечная недостаточность и др.). Не доказана положительная связь частоты возникновения диареи с путем введения и длительностью антибактериальной терапии. В ряде исследований показано, что тяжелые формы ААД могут развиваться даже после однократного приема антибиотика [20].

Спектр клинических симптомов может варьировать от асимптоматического бактерионосительства (особенно у новорожденных и детей первого года жизни) или легкого течения в виде водянистой диареи до 5–7 раз в сутки, не сопровождающейся системными проявлениями, до тяжелого — диарея до 20 раз в сутки (иногда с примесью крови), сопровождающаяся лихорадкой до 39–40 °С, развитием тяжелой дегидратации. Вариантом тяжелого течения служит псевдомембранозный колит, который наблюдается у 1–2 % больных с диареей, вызванной инфекцией *C.difficile*. Отсутствие клинически манифестных форм ААД, связанной с *Clostridium difficile*, у детей объясняется, по-видимому, отсутствием или незрелостью рецепторов клеток слизистой оболочки кишечника к токсинам данного патогена. Считают, что временная резистентность к данной инфекции также может быть связана с наличием у детей первого полугодия жизни материнских антиклостридиальных антител, полученных трансплацентарно [28].

Пробиотики (эубиотики) — фармакологическая группа препаратов, содержащих штаммы одного или нескольких видов микроорганизмов, благотворно влияющих на организм человека. Эти средства все чаще используются для лечения широкого спектра заболеваний желудочно-кишечного тракта как у взрослых, так и у детей [14, 17, 18]. В настоящее время накоплен достаточный опыт применения пробиотиков при ААД. Наиболее изученными в этом плане являются следующие микроорганизмы: *Saccharomyces boulardii*, бактерии рода *Lactobacillus* (*L.rhamnosus* штамм GG, *L.casei*, *L.acidophilus*), *Bifidobacterium* (*B.longum*, *B.lactis*). Пробиотики могут применяться как в качестве средств профилактики диареи, так и с лечебной целью. Бактерии рода *Lactobacillus* (*L.rhamnosus* штамм GG, *L.casei*, *L.acidophilus*) были успешно применены для лечения пациентов с диареей, связанной с *C.difficile*. Прием этих пробиотиков приводил к значительному сокращению клинических симптомов ААД [15, 27, 32, 33]. В недавно проведенных метаанализах показано, что **пробиотики, содержащие *Lactobacillus* штамм GG, *L.sporogenes* и *Saccharomyces boulardii***, обладают **значительным профилактическим эффектом относительно развития ААД** [22, 29, 30]. *S.boulardii* снижала частоту возникновения антибиотик-ассоциированной диареи на 61 %, а лактобактерии — на 66 % [17, 26, 30, 31]. Применение *Bifidobacterium lactis* в сочетании с *S.thermophilus* с профилактической целью предотвращало развитие ААД у грудных детей [4].

Механизм действия указанных пробиотиков при лечении и профилактике ААД заключается в следующем: *S.boulardii* продуцирует протеолитический фермент, препятствующий связыванию токсинов А и В, вырабатываемых *C.difficile*, с рецепторами [24]; микроорганизмы рода *Lactobacillus* стимулируют местный иммунитет слизистой кишечника (синтез IgA и IgG, высвобождение интерферона), вырабатывают соединения, которые обладают антимикробной активностью и препятствуют адгезии энтеропатогенов к эпителиоцитам [17]. Также есть данные об эффективности применения пробиотиков для лечения диареи, непосредственно связанной с повреждающим действием антибиотиков. Показано, что применение йогурта, содержащего *Bifidobacterium longum*, приводило к сокращению частоты стула при эритромицин-индуцированной диарее. В другом исследовании применение пробиотиков, содержащих бактерии рода *Lactobacillus*, уменьшало симптомы ампициллин-индуцированной диареи [32].

Эффективность пробиотиков во многом зависит от таких свойств, как выживаемость и способность к размножению и колонизации в толстом кишечнике. Вышеперечисленные микроорганизмы, входящие в состав пробиотиков, в полной мере обладают указанными свойствами [9, 16]. Также многочисленные исследования показали отсутствие серьезных побочных эффектов при использовании пробиотиков [11, 12, 25].

Особый интерес представляет **пробиотик Лактовит форте**, в составе которого **содержатся споры бактерий *L.sporogenes* (по новой номенклатуре *B.coagulans*). *B.coagulans* является грамположительной, спорообразующей, подвижной бактерией. Споры этой бактерии в кислом содержимом желудка прорастают и проникают в кишечник, где вырабатывают полезную L(+) форму молочной кислоты и эффективно предотвращают рост патогенных микроорганизмов. Молочная кислота, вырабатываемая *B.coagulans*, создает оптимальную кислотность среды для развития нормальной микрофлоры кишечника, обладает антибактериальным действием, а также является энергетическим субстратом для эпителиоцитов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Бактерии *B.coagulans* не колонизируют слизистую оболочку кишечника и постепенно выводятся из желудочно-кишечного тракта, оказывая пролонгированный терапевтический эффект после окончания их приема.**

С препаратом Лактовит форте было проведено исследование.

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности применения препарата Лактовит форте для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи у новорожденных детей.

Задачи исследования:

- установить частоту возникновения ААД у новорожденных детей;
- определить наиболее значимые факторы риска развития ААД у новорожденных;

— оценить лечебно-профилактическую эффективность и безопасность препарата Лактовит форте в отношении диарей у новорожденных, связанных с приемом антибиотиков.

Исследование проводилось на базе Одесской областной детской клинической больницы в отделении патологии новорожденных.

Материалы и методы

В группу наблюдения были включены 60 детей от 3 до 28 дней жизни.

Критерии включения: новорожденные дети в возрасте от 3 до 28 дней включительно; дети с внутриутробным инфицированием и другими состояниями, которые получали парентерально антибактериальную терапию (аминопенициллины, цефалоспорины, макролиды), в возрастной дозировке не менее 7 дней; пол (мальчики и девочки).

Критерии исключения: отсутствие информированного согласия родителей; острый гастроэнтерит, некротизирующий энтероколит, пороки развития желудочно-кишечного тракта, первичный иммунодефицит, синдром мальабсорбции.

Учащение, разжижение стула, появление или увеличение количества патологических примесей по сравнению с привычной частотой и характером стула у данного ребенка на фоне антибиотикотерапии (при отсутствии других причин) расценивалось как развитие антибиотик-ассоциированной диареи.

Критерии оценки

В качестве критериев эффективности оценивались такие типичные для ААД симптомы, как обильный жидкий стул, кишечные колики, метеоризм, рвота. Степень выраженности симптомов заболевания оценивалась в баллах: 0 — отсутствие, 1 — умеренно выраженный, 2 — значительно выраженный.

Дозировка

Препарат дозировался согласно инструкции: по 1/2 капсулы 2 раза в день за 40 минут до кормления. Содержимое капсулы смешивали с грудным молоком или смесью. Препарат Лактовит форте назначался с первых дней антибиотикотерапии.

Все дети, включенные в исследование, проходили обследование с использованием клинических и лабораторных методов. Оценивались жалобы матери и объективные данные, в том числе температура тела, кратность и консистенция испражнений, наличие патологических примесей в кале, объем живота, динамика массы тела; лабораторные исследования (общий анализ крови и мочи, копрограмма, бактериологическое исследование кала).

Переносимость

О переносимости препарата судили по субъективным и объективным данным, полученным в процессе лечения. Переносимость оценивалась в баллах: 1 — крайне неудовлетворительная, 2 — неудовлетворительная, 3 — удовлетворительная, 4 — хорошая, 5 — очень хорошая.

В исследование включено 60 новорожденных детей среди которых 34 мальчика и 26 девочек. Средний возраст на момент первичного осмотра составил 8,4 дня (от 3 до 16 дней жизни).

Все дети случайным образом были распределены на 2 группы. I (основную) группу составили 30 детей, которые на фоне антибиотикотерапии получали исследуемый препарат Лактовит форте, II (контрольную) группу — 30 детей, которые получали базисную терапию без пробиотического препарата.

Распределение детей по основному заболеванию представлено в табл. 1.

Результаты и обсуждение

Все пациенты в зависимости от основного заболевания получали курс антибактериальной терапии продолжительностью от 7 до 25 дней. Большая часть детей получала цефалоспорины — 13 в основной группе (43,3 %) и 15 детей (50 %) в контрольной; 10 (33 %) из основной группы и 9 детей (30 %) из контрольной группы получали комбинацию цефалоспоринов с аминогликозидами. Полусинтетические защищенные пенициллины получали 7 (23,3 %) и 6 (20 %) детей в основной и контрольной группе соответственно.

Проведена оценка факторов риска развития антибиотик-ассоциированной диареи. В качестве основных факторов рассматривали недоношенность, вид применяемого антибактериального средства, зондовое кормление, нахождение ребенка на ИВЛ. Анализ влияния факторов риска на частоту развития ААД представлен в табл. 2.

В контрольной группе ААД развилась у 19 детей (63 %), тогда как в основной группе — только у 5 детей (16,7 %). Подтверждена достоверная значимость уменьшения эпизодов диареи на фоне приема пробиотика Лактовит форте — RR = 0,26 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,11–0,61).

Диарея, связанная с приемом антибиотиков, в среднем развивалась у новорожденных на 4,4 ± 1,7 день (95% ДИ 3,7–5,1). Достоверных различий по времени возникновения ААД в основной и контрольной группе выявлено не было (p > 0,05).

Наиболее значимыми факторами развития ААД оказались недоношенность, зондовое кормление, ИВЛ и применение комбинации цефалоспоринов с аминогликозидами.

Длительность симптомов ААД в контрольной группе составила 4,7 ± 1,2 дня (95% ДИ 4,2–5,3), тогда как в основной группе средняя продолжительность была в 2 раза короче и составила 2,2 ± 0,8 дня (95% ДИ 1,2–3,2). По результатам анализа найдено достоверное отличие продолжительности ААД в основной и контрольной группах, что отражает лечебную эффективность пробиотика Лактовит форте в отношении длительности заболевания.

На рис. 1 отражена динамика основных клинических симптомов ААД у новорожденных, выраженная в баллах. У детей основной группы на 3-й день оценки клинических проявлений средний балл типичных симптомов ААД был достоверно (P < 0,01) ниже по отношению к новорожденным контрольной группы — 4,2 ± 1,0 балла против 6,0 ± 1,2 балла; на 7-й день — 1,8 ± 0,8 балла против 3,1 ± 1,3 балла. К 10-му дню у новорожденных детей основной группы клинические проявления не отмечались (рис. 1).

Хорошая оценка переносимости (4 балла) препарата Лактовит форте была у 2 детей, у остальных 28 детей отмечена **очень хорошая переносимость препарата** (5 баллов). На протяжении всего исследования побочных эффектов при применении пробиотика Лактовит форте у новорожденных отмечено не было.

Выводы

1. Частота развития ААД у новорожденных детей составляет 63 %, что превышает частоту среди других возрастных групп, это определяет необходимость проведения профилактических мероприятий с использованием пробиотических препаратов.

2. Факторами риска развития ААД у новорожденных явились: недоношенность, проведение ИВЛ, зондовое кормление, применение комбинации антибиотиков.

3. Применение пробиотика Лактовит форте, содержащего споры *B.coagulans*, снижает риск развития ААД у новорожденных почти в 3,5 раза, снижает продолжительность диарейного синдрома и уменьшает степень клинических проявлений кишечной диспепсии у детей на фоне применения антибиотиков.

Таблица 1. Распределение детей по основному заболеванию

Заболевание	Основная группа, к-во пациентов	Контрольная группа, к-во пациентов
Врожденная пневмония	14	16
Респираторный дистресс-синдром	3	2
Аспирация меконием	8	8
Другие врожденные инфекции	5	4
Всего	30	30

Таблица 2. Оценка факторов риска развития ААД у новорожденных

Фактор риска	Отношение шансов	95% доверительный интервал
Недоношенность	3,12	0,6–15,8
Зондовое кормление	1,71	0,3–10,6
ИВЛ	2,96	0,6–14,7
Цефалоспорины + аминогликозиды	2,4	0,4–15,8
Цефалоспорины	0,75	0,2–3,3
Защищенные пенициллины	0,5	0,3–12,3

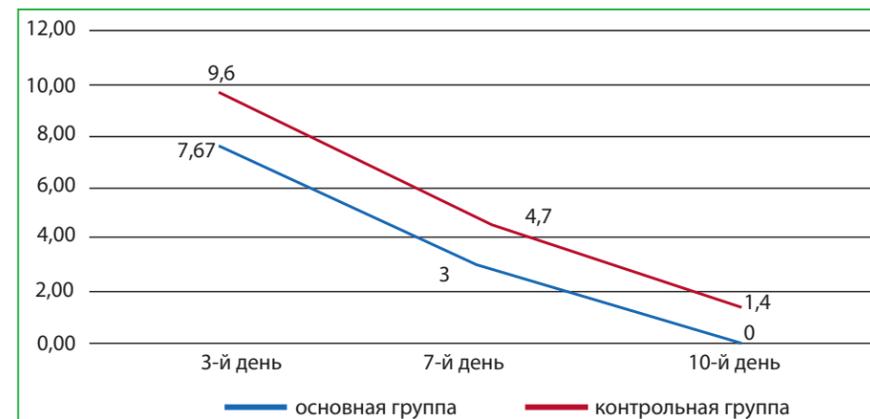


Рисунок 1. Динамика типичных симптомов ААД

Литература

1. Кожевин Р.В. Клинико-эпидемиологический анализ и факторы риска антибиотик-ассоциированной диареи у детей // Перинатология и педиатрия. — 2003. — № 3. — С. 98–99.
2. Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. — 2007. — № 3. — С. 65–69.
3. Коровина Н.А. Запоры у детей раннего возраста / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Н.Е. Малова // Педиатрия. — 2003. — № 9. — С. 1–13.
4. A randomized formula controlled trial of Bifidobacterium lactis and Streptococcus thermophilus for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants / N.B. Correa, L.A. Peret Filho, F.J. Penna et al. // Clin. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 39(5). — P. 385–389.
5. Antibiotic-associated diarrhoea in children: A computer monitored double-blind outpatients trial comparing a protective and a probiotic agent / P.H. Benhamou, P. Berlier, G. Danjou // Med. Chir. Dig. — 1999. — Vol. 28(4). — P. 163–168.

6. Aryayev M. Antibiotic-associated diarrhea in children: clinical and epidemiological features / V. Kukushkin, R. Kozhevin, N. Kononenko // Acta Paediatrica. — 2009. — V. 98, Suppl. 460. — P. 446
7. Barbut F., Petit J.-C. Epidemiology of Clostridium difficile-associated infections // Clin. Microbiol. Infect. — 2001. — V. 7. — P. 405–410.
8. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea // The New England Journal of Medicine. — 2002. — Vol. 346, № 5. — P. 334–339.
9. Bezkorovainy A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut // Am. J. Clin. Nutr. — 2001. — Vol. 73, Suppl. 2. — S. 399–405.
10. Bignardi G.E. Risk factors for Clostridium difficile infection // J. Hosp. Infect. — 1998. — V. 40. — P. 1–15
11. Clostridium difficile-associated disease: New challenges from an established

17. 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.
18. Fedorak R.N., Madsen K.L. Probiotics and prebiotics in gastrointestinal disorders // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 20(2). — P. 146–155.
19. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis // Am. J. Gastroenterol. — 1997. — V. 92. — P. 739–750.
20. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study / J. Wistrom, S.R. Norrby, E.B. Myhre et al. // J. Antimicrob. Chemother. — 2001. — Vol. 47, № 1. — P. 43–50.
21. Incidence and risk factors for 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.
22. Johnston B.C., Supina A.L., Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // CMAJ. — 2006. — Vol. 175(4). — P. 377–383.
23. Kelly C.P., Pothoulakis C., LaMont J.T. Clostridium difficile colitis // N. Engl. J. Med. — 1994. — № 330. — P. 257–262.
24. Kotowska M., Albrecht P., Szajewska H. Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 21 (5). — P. 583–590.
25. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children / J.A. Vanderhoof, D.B. Whitney, D.L. Antonson et al. // J. Pediatr. — 1999. — Vol. 135(5). — P. 564–568.
26. McFarland L.V. Can Saccharomyces boulardii prevent antibiotic-associated diarrhea in children? // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol. 2(6). — P. 262–263.
27. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101(4). — P. 812–822.
28. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea / C. Hogenauer, H.F. Hammer, G.J. Krejs, E.C. Reisinger // Clin. Infect. Dis. — 1998. — V. 27. — P. 702710.
29. 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.
30. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with Lactobacillus sporogens and fructooligosaccharides in children: A multicentric double-blind vs placebo study / M. LaRosa, G. Bottaro, N. Gulino et al. // Minerva Pediatr. — 2003. — Vol. 55 (5). — P. 447–452.
31. 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.
32. Prophylaxis against ampicillin-associated diarrhea with a Lactobacillus preparation / V. Gotz, J.A. Romankiewicz, J. Moss, H.W. Murray // Am. J. Hosp. Pharm. — 1979. — V. 36. — P. 754–757.
33. Saccharomyces boulardii and antibiotic-associated diarrhoea in children / O. Erdeve, U. Tiras, Y. Dallar, S. Savas // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 21(12). — P. 1507–1508. ■