

# Пробиотик–биоэнтеросептик «Энтерожермина» в терапии идиопатической антибиотикассоциированной диареи у детей



Арьев Н.Л., Старикова А.А., Трухальская В.В.  
Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса

Проанализированы результаты открытого клинического моноцентрового исследования, целью которого было изучение клинической эффективности пробиотика–биоэнтеросептика «Энтерожермина» в лечении идиопатической антибиотикассоциированной диареи (ААД), развившейся на фоне антибактериальной терапии у детей раннего возраста с острой респираторной инфекцией. Получены данные о безопасности и позитивном влиянии препарата на течение идиопатической ААД – «Энтерожермина» способствует купированию клинических симптомов ААД, нормализует частоту и консистенцию стула, улучшает копрологические показатели.

## Введение

Известно, что одним из серьезных осложнений антибиотикотерапии (АБ-терапии) является развитие антибиотикассоциированной диареи (ААД), характеризующейся «не менее 3 эпизодами неустойчивого стула в течение 2 последовательных дней или более на фоне приема антибактериальных препаратов при исключении других причин» [4, 7]. По данным статистики, частота ААД составляет от 2% до 30% и зависит от конкретной группы антибиотика и дозы, но не зависит от пути введения препарата. Наиболее часто ААД развивается на фоне ампициллина, амоксициллина, амоксициллина/клавуланата – в

10–20% случаев; реже – на фоне цефалоспоринов (кроме цефксима) – в 2–5%; макролидов – в 2–5%; фторхинолонов – в 1–2%. В 10–20% случаев этиологическим фактором ААД являются спорообразующие штаммы бактерий *Clostridium difficile*; в остальных случаях развивается идиопатическая (или энigmatическая, от англ. enigmatic – загадочный) ААД, при которой возбудитель чаще неизвестен. В основе патогенеза идиопатической ААД, развившейся в первые 3 дня антибиотикотерапии, существенная роль принадлежит неинфекционным, метаболическим нарушениям; в более поздние сроки – условно-патогенным штаммам микроорганизмов [4, 5, 6].

В таблице 1 представлен дифференциальный диагноз идиопатической ААД и диареи, связанной с инфекцией *Clostridium difficile*.

Учитывая частоту развития ААД, влияющей на течение и прогноз основного заболевания, поиск новых оптимальных методов терапии, направленных на повышение эффективности лечения и снижение частоты осложнений, является актуальной проблемой клинической педиатрии.

С учетом этих обстоятельств было проведено открытое клиническое моноцентровое исследование, целью которого являлось изучение безопасности и эффективности применения нового современного пробиотика–биоэн-

теросептика «Энтерожермина» в лечении идиопатической ААД, осложнившей течение острой респираторной инфекции у детей раннего возраста. В задачи исследования входило изучение особенностей течения идиопатической ААД; оценка динамики клинических симптомов и копрологических показателей на фоне комплексной терапии с использованием «Энтерожермины».

**Материал и методы исследований**

Объектом исследования были 63 ребенка в возрасте от 2 мес. до 3 лет, находившихся на лечении в инфекционно-боксованном отделении ДГБ №3 г. Одессы в 2009–2011 гг. по поводу различных клинических вариантов острой респираторной инфекции, осложнившейся диарейным синдромом на фоне АБ-терапии.

Критериями включения детей в исследование явились: возраст от 2 мес. до 3 лет; острая респираторная инфекция (бронхит, бронхолит, пневмония), осложнившаяся диарейным синдромом на фоне АБ-терапии; подписанные родителями информированные согласия на исследование. Критерии исклю-

чения были следующие: врожденная и наследственная патология органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, инфекционное поражение кишечника, аллергия на компоненты препарата.

32 ребенка (17 мальчиков и 15 девочек) составили основную группу. Контрольная группа – 31 ребенок (16 мальчиков и 15 девочек) была выбрана ретроспективно по результатам анализа архивных историй болезни. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, нозоформе. Верификация диагнозов проводилась на основании анализа данных клинико-anamnestического обследования и параклинических показателей (общие анализы крови и мочи, рентгенография органов грудной клетки, бактериологическое исследование кала, копрограмма). Комплексное лечение детей обеих групп проводилось согласно конкретной нозоформе и включало АБ-терапию («защищенные» пенициллины, цефалоспорины 3-го поколения, макролиды); противовирусные (интерферон в свечах), муколитические (амброксола гидрохлорид), жаропонижающие (ибупрофен), симптоматические (витамины)

препараты. В терапию детей основной группы был включен пробиотик-биоэнтросептик «Энтерожермина» (компания «Sanofi», Франция, регистрационный номер РК-БП-5№013056, 05.12.2008).

Дети основной группы 1-го года жизни получали по 1 флакону препарата в сутки; 2–3 года – по 2 флакона в сутки в течение 14 дней. Дети контрольной группы в течение 2-х недель получали в возрастной дозировке другие пробиотики.

«Энтерожермина» является новым пробиотиком-биоэнтросептиком на основе непатогенных спорообразующих штаммов *Bacillus clausii*. Будучи устойчивой к действию желудочного сока и желчных кислот, *Bacillus clausii* в кишечнике превращается в вегетативные формы, активно подавляющие рост патогенных микробов. Известно о протеолитическом и фибринолитическом действии препарата в отношении условно-патогенной и патогенной флоры кишечника [3, 5].

Есть данные о том, что использование антибиотиков может привести к распространению генов АБ-резистентности среди микроорганизмов. преимуще-

Таблица 1. Сравнительная характеристика идиопатической ААД и ААД, связанной с инфекцией *Clostridium difficile* (по Ю.О. Шульпиковой, 2007 г.)

Характеристика	ААД, связанная с инфекцией <i>Clostridium difficile</i>	Идиопатическая ААД
Наиболее частые (виновные) антибиотики	Клиндамицин, цефалоспорины, ампициллин	Амоксициллин/клавуланат, цефиксим, цефоперазон
Вероятность развития в зависимости от дозы антибиотика	Слабая	Сильная
Отмена препарата	Диарея часто персистирует	Обычно ведет к разрешению диареи
Лейкоциты в кале	Выявляются у 50–80%	Не выявляются
Колоноскопия	Признаки колита у 50%	Патологии нет
Компьютерная томография	Признаки колита у 50% больных	Патологии нет
Осложнения	Токсический мегаколон, гипоальбуминемия, дегидратация	Очень редко
Эпидемиология	Внутрибольничные эпидемические вспышки, хроническое носительство	Спорадические случаи
Лечение	Ванкомицин или метронидазол, лечебные дрожжи	Отмена препарата, антидиарейные средства, пробиотики

ством «Энтерожермины» является невозможность переноса гена АБ-резистентности другим бактериям. Это свидетельствует о высокой степени генетической резистентности препарата к АБ [2, 3]. Безопасность и переносимость препарата оценивались по наличию или отсутствию побочных реакций (аллергия); клиническая эффективность – на основании динамики клинических симптомов ААД, показателей бактериологического и копрологического исследования. Критериями эффективности препарата на 7-е и 14-е дни терапии были: выздоровление (полное исчезновение симптомов ААД); значительное улучшение (уменьшение выраженности симптомов ААД); отсутствие эффекта (отсутствие положительной динамики ААД). Через месяц путем анкетирования матерей детей основной группы выяснялся вопрос о состоянии функции желудочно-кишечного тракта (аппетит, частота стула, консистенция кала, наличие примесей в испражнениях). Полученные данные обрабатывались стандартным статистическим методом с определением критерия достоверности Стьюдента.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Из 63 детей (основная и контрольная группы) в возрасте от 2 мес. до 3 лет (средний возраст  $13,6 \pm 2,6$  мес.), находившихся на лечении в ДКБ №3 г. Одессы в 2009–2011 гг., 43 (68%) ребенка перенесли острую пневмонию, характеризовавшуюся лихорадкой, кашлем, дыхательной недостаточностью (ДН), физикальными изменениями в легких (крепитирующие хрипы). У 12 (19%) детей развился бронхолит с выраженной ДН, с кашлем, обилием рассеянных мелкопузырчатых и крепитирующих хрипов над всей поверхностью легких. 8 (13%) детей находились в стационаре по поводу острого

бронхита, осложненного острым отитом, подтвержденным отоскопически. Бронхит диагностирован на основании сухого и/или продуктивного кашля, сухих и влажных хрипов. Все диагнозы подтверждены данными рентгенографии легких. Преморбидный фон у 9 из 63 детей (14,2%) был отягощен аденоидитом; у 5 (7,9%) – белково-энергетической недостаточностью 1 степени; у 3 детей (4,74%) – гипертензионно-ликворным синдромом. 6 (9,5%) детей перенесли анемию легкой степени тяжести смешанного генеза (эритроциты  $2,75 \pm 0,09$  г/л; Hb –  $82,2 \pm 0,2$  г/л, цветной показатель 0,89). Состояние у 30 (47,7%) детей расценивалось как тяжелое; средней тяжести – у 31 (49,3%) ребенка; удовлетворительное – у 2 (3%) детей. Тяжесть состояния детей была обусловлена клиникой основного заболевания, степенью ДН, но не диарейным синдромом. Диарейный синдром у всех 63 детей развился на 2–3 сутки стационарного лечения ( $2,4 \pm 0,95$ ) на фоне АБ-терапии и характеризовался учащением стула до 4–7 раз в сутки ( $4,9 \pm 1,57$ ), изменением консистенции (жидкая кашица), наличием примесей в кале (слизь, зеленые прожилки). АБ-терапию получали все дети (основная и контрольная группы): «защищенные» пенициллины (аугментин) – 10 (6,3%) детей; цефалоспорины 3 поколения – 40 (25,2%) детей; макролиды – 13 (8,19%) детей. Диарейный синдром не сопровождался лихорадкой, развитием водянистой диареи до 10–15 раз и более в сутки, синдромом дегидратации, наличием патогенной флоры при бактериологическом исследовании кала. В связи с этим был правомочен диагноз идиопатической ААД. Частота его в нашем исследовании составила 15,38% (32 из 208 детей с острой респираторной патологией). Вопрос об отмене АБ-терапии или уменьшении ее дозы у детей основной группы в связи с развитием идиопатической ААД решался индивидуально.

Антидиарейные препараты не назначались; энтеросорбенты были показаны. Дети основной группы в составе терапии получали пробиотик-биоэнтеросептик «Энтерожермина», дети контрольной группы – другие пробиотики. Переносимость препарата была хорошей. Отказов от приема «Энтерожермины» не было. Побочные явления не наблюдались. В определенной степени это объясняется отсутствием в составе препарата балластных веществ, стабилизаторов, консервантов. Вспомогательным элементом является только высокоочищенная вода. «Энтерожермина» в настоящее время является пробиотиком с доказанной безопасностью применения [2].

На фоне проводимого лечения у детей обеих групп к 7 дню терапии была получена положительная динамика течения идиопатической ААД (табл. 2). Отмечено улучшение общего состояния, нормализация аппетита, купирование рвоты, частично – метеоризма. Болевой абдоминальный синдром к 14 дню терапии купировался у всех детей, но к 7-му дню – только у детей основной группы. Статистически достоверно ( $p < 0,01$ ) нормализовалась частота стула: у детей, получавших «Энтерожермину», на  $2,8 \pm 1,2$  дня; у детей контрольной группы – на  $4,5 \pm 1,03$  дня. Показатели частоты стула коррелировали с динамикой консистенции испражнений. К 7 дню терапии кашицеобразный стул отмечался у 9 из 32 детей основной группы (28,1%); оформленный – у 23 (71,9%); в контрольной группе – у 15 (48,4%) и 16 (51,6%) детей соответственно,  $p < 0,01$ . Примесь зелени в кале у всех детей основной группы исчезла на  $5,45 \pm 2,9$  дня; в контрольной группе – у 5 (15,5%) детей зеленые прожилки сохранялись до 14 дня терапии. Слизь в кале у детей обеих групп сохранялась дольше, чем наступила нормализация частоты стула. Отсутствие слизи в

Таблица 2. Динамика симптомов идиопатической ААД у детей (основная и контрольная группы) на 7 и 14 дни терапии с использованием «Энтерожермины»

Симптомы идиопатической ААД	Динамика симптомов ААД абс./%					
	(n=32)			(n=31)		
	до лечения	7 день терапии	14 день терапии	до лечения	7 день терапии	14 день терапии
Рвота	4 (12,8%)	–	–	3 (9,3%)	–	–
Болевой абдоминальный синдром	24 (74,4%)	2 (6,4%)	–	20 (62%)	7 (21,7%)	–
Метеоризм	28 (89,6%)	5 (16%)	–	26 (80,6%)	11 (32,1%)	–
Характеристика стула: частота до 4–5 раз	19 (60,8%)	–	–	21 (67,7%)	10 (31%)	5 (15,5%)
частота до 6–7 раз	13 (41,6%)	–	–	10 (32,3%)	3 (9,3%)	–
наличие слизи	32 (100%)	10 (31%)	–	31 (100%)	21 (67,2%)	5 (15,5%)
Консистенция стула: жидкая кашица	32 (100%)	9 (28,1%)	–	31 (100%)	15 (48,4%)	4 (12,9%)
оформленный	–	23 (71,9%)	–	–	16 (51,6%)	27 (87,1%)
Цвет стула:						
с примесью зелени	11 (31,2%)	–	–	12 (37,2%)	8 (25,1%)	5 (15,5%)
желтый	21 (68,8%)	32 (100%)	–	19 (62,8%)	23 (74,9%)	26 (84,5%)

Таблица 3. Динамика показателей копрограммы у детей с идиопатической ААД (основная и контрольная группы) на 7 и 14 дни терапии с использованием «Энтерожермины»

Показатель	Динамика показателей копрограмм, абс./%					
	(n=32)			(n=31)		
	до лечения	7 день терапии	14 день терапии	до лечения	7 день терапии	14 день терапии
Слизь	32/100	10/31	–	31/100	21/67,2	5/16
Нейтральный жир	18/55,8	8/25	2/6,6	16/51,2	11/35,5	8/25,4
Йодофильная флора	22/68,2	7/21,9	–	19/60,8	8/25,6	4/12,8
Неперевариваемая клетчатка	19/58,9	8/25	1/3,3	16/51,2	9/28,8	6/19,2

кале у детей основной группы наблюдалось к 14 дню терапии; у 5 (15,5%) детей контрольной группы сохранялась примесь слизи. Но тенденция к нормализации этих показателей была более выражена у детей, получавших «Энтерожермину» (табл. 2).

Достоверные преимущества терапии с использованием «Энтерожермины» обусловлены, прежде всего, антимикробным действием дипиколиновой кислоты и других «антибиотикоподобных

субстанций» – бактерицинов, органических кислот, синтезируемых препаратом уже через 2 часа после перорального приема [1, 4]. Проводимое бактериологическое исследование кала у детей обеих групп патогенной флоры не выявило. Для оценки переваривающей функции кишечника проводилось копрологическое исследование. Анализ копрологических показателей свидетельствовал о значительном нарушении функции пищеварения у детей обеих групп.

Более отчетливая тенденция к нормализации показателей нейтрального жира наблюдалась у детей, получавших «Энтерожермину» (табл. 3). Неперевариваемая клетчатка к 14 дню терапии наблюдалась только у 1 (3,3%) ребенка основной группы и у 6 (19,2%) детей контрольной группы. Более раннее исчезновение йодофильной флоры в кале отмечено у детей, получавших «Энтерожермину» (100% детей к 14 дню терапии) при  $p < 0,01$ . Улучшение показателей

пищеварительной функции у детей основной группы обусловлено, прежде всего, способностью «Энтерожермины» активировать синтез ферментов (амилазы, липазы и др.) и витаминов, в том числе группы В [3, 4].

Через месяц после выписки из стационара детей основной группы, получавших «Энтерожермину», было проведено анкетирование матерей с целью выяснения состояния пищеварительной функции. Результат анкетирования не выявил нарушения частоты стула, изменения его консистенции, наличие патологических примесей.

Известно, что при пероральном приеме «Энтерожермины» противомикробное действие дипиколиновой кислоты сохраняется около месяца. В течение этого времени ингибируется рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов [5, 6, 7]. Анализ динамики клинических данных, результатов копрологического исследования детей с идиопатической ААД показал значительное улучшение у 23

(72%) детей, получавших «Энтерожермину», выздоровление к 14 дню терапии – у всех детей. В контрольной группе значительное улучшение выявлено у 17 (55%) детей, выздоровление – у 9 детей (30%).

Результаты исследования свидетельствуют о позитивном влиянии «Энтерожермины» на течение идиопатической ААД. Применение препарата способствует более выраженной динамике купирования клинических симптомов ААД и более быстрому выздоровлению. Достоверное преимущество терапии с использованием «Энтерожермины» обусловлено, прежде всего, антимикробным действием *Bacillus clausii*. Кроме того, споры *Bacillus clausii* являются иммуногенными, способными стимулировать первичный иммунный ответ организма. В результате активируется синтез иммуноглобулина А, интерферона, повышено процентное содержание Т-лимфоцитов, что также способствует эффективности терапии [1, 2, 5].

## Выводы

Результаты исследования достоверно подтвердили преимущества терапии идиопатической ААД с использованием «Энтерожермины» и позволили сделать следующие выводы:

- ❖ пробиотик-биоэнтросептик «Энтерожермина» способствует купированию клинических симптомов идиопатической ААД, нормализует частоту и консистенцию стула, улучшает копрологические показатели;
- ❖ «Энтерожермина» является безопасным препаратом, не вызывающим побочных явлений, способствующим приверженности к терапии;
- ❖ пробиотик-биоэнтросептик «Энтерожермина» может быть использован в комплексной терапии идиопатической ААД, развившейся на фоне АБ-терапии у детей раннего возраста с острой респираторной патологией. ■

## Список литературы

1. Корниенко Е.А. Современные принципы выбора пробиотиков / Е.А. Корниенко // Детские инфекции. 2007. Т. 5, №3. С. 63–68.
2. Мазанкова Л.Н. Пробиотики и иммунитет (концепция иммунобиологической защиты) / Л.Н. Мазанкова, Т.А. Чеботарева // Consilium medicum. Экстравыпуск. 2007. С. 16–19.
3. Пробиотики и пребиотики: Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации – World Gastroenterology organization. 2008. С. 24.
4. Сенаторова А.С. Опыт применения препарата «Энтерожермина» для лечения антибиотикассоциированной диареи у детей раннего возраста / А.С. Сенаторова, О.Л. Логвинова // Медицина сегодня. 2009. №7. С. 278.
5. Шульпекова Ю.О. Антибиотикассоциированная диарея / Ю.О. Шульпекова // РМЖ. 2007. Т. 15, №6. С. 1–6.
6. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea / J.G. Bartlett // Engl. J. Med. 2002. Vol. 346. P. 334–9.
7. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study / Wistrom J., Norrby S.R. [et. al.] // J. Antimicrob Chemother. 2001. Vol. 47. P. 43–50.

Впервые опубликовано в журнале «Современная педиатрия», №2 (42), 2012 г., стр. 92–95.

«Данная статья является разрешенная автором репринтом опубликованной ранее статьи в журнале «Современная педиатрия», №2 (42), 2012 г., стр. 92–95. Высказанные в данной статье выводы, мнения или рекомендации отображают точку зрения автора статьи, и могут не совпадать с мнением ТОО «Санofi-Авертис Казахстан» или «Человек и Лекарство – Казахстан». Данный репринт не должен рассматриваться как рекомендация к использованию каких-либо лекарственных препаратов или методов лечения. Санofi не несет ответственности за любые выводы, информацию, неточности или ошибки, допущенные в статье, а также за последствия возможного использования информации, содержащейся в статье».