

Т. А. Пискун¹, С. Г. Бойко², Л. В. Корчик², Ю. Д. Голайденко²

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ «ЛИНЕКС® ФОРТЕ» ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹

УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница»²

В статье приведены результаты анкетирования 30 мам пациентов первого года жизни, получавших для лечения антибиотикоассоциированной диареи пробиотик «ЛИНЕКС® ФОРТЕ».

На фоне приема «ЛИНЕКС® ФОРТЕ» консистенция стула постепенно нормализовалась: к 3 суткам приема – у 60% пациентов, к 5-ым – у 90%. Метеоризм и болевой синдром были купированы к 5 суткам у всех пациентов. Частота стула нормализовалась к 3 суткам у 17 пациентов (56,67%), к 5 суткам – у большинства – 28 (93,3%). Побочных реакций на фоне приема «ЛИНЕКС® ФОРТЕ» не отмечалось. Продемонстрировано, что «ЛИНЕКС® ФОРТЕ» является эффективным препаратом не только для профилактики, но и для лечения антибиотикоассоциированной диареи. Его назначение в короткие сроки (у большинства пациентов к 3 суткам) приводит к нормализации или улучшению диарейного синдрома.

Ключевые слова: антибиотикоассоциированная диарея, пробиотик.

T. A. Piskun, S. G. Boyko, L. V. Korchik, Y. D. Golaydenko

EXPERIENCE OF «LINEX® FORTE» FOR TREATMENT OF ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA IN CHILDREN FIRST YEAR OF LIFE

The article shows the result of the survey of 30 mothers of first year of life patients, receiving probiotic «LINEX® FORTE» for the treatment of antibiotic-associated diarrhea. Against the background of taking «LINEX® FORTE» stool consistency has gradually returned to normal: on the 3rd day of treatment – in 60% of patients, on 5th – in 90%. Pain syndrome and flatulence were eliminated by the 5th day in all patients. Stool frequency normalized by the 3rd day in 17 patients (56.67%), by the 5th day -in the majority – 28 (93.3%). Adverse reactions in patients receiving «LINEX® forte» were not mentioned. It is demonstrated that «LINEX® Forte» is an effective drug not only for the prevention but also for the treatment of antibiotic-associated diarrhea. It's prescription promptly (in most patients by the 3rd day) leads to normalization or improvement of diarrhea syndrome.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, probiotic.

Антибиотикоассоциированная диарея (ААД) – это три и более эпизодов неоформленного стула более двух дней подряд, развившихся на фоне применения антибиотиков (АБ), вплоть до 4–8 недель после их отмены, если не выявлена другая причина. ААД сопровождается увеличением объема, изменением консистенции, появлением патологических примесей в виде слизи, зелени и крови (ВОЗ, 2004). Частота ААД составляет 2–30% лиц, получающих АБ [1].

Выделяют две формы ААД, принципиально различающиеся по механизму развития, клинической картине и прогнозу:

- идиопатическая ААД;
- ААД, обусловленная токсическим действием *S. difficile*, или псевдомембранозный колит [2].

Механизмы развития идиопатической ААД:

- ускорение моторики кишечника (клавулановая кислота, 14-членные макролиды стимулируют мотилиновые рецепторы ЖКТ);
- повышение осмотического давления в кишечнике за счет неполного всасывания антибиотика (АБ) (цефалексин);
- усиление секреции воды и хлоридов в толстом кишечнике за счет нарушения процесса деконъюгации желчных кислот в результате нарушенного биоценоза;
- токсическое действие на стенку кишечника (пенициллины, тетрациклины);
- дисбактериоз – изменение количественного и качественного состава индигенной микрофлоры кишечника [1].

Выделяют эндогенные факторы риска развития ААД, к которым относят: возраст менее 5 и старше 65 лет; хроническую патологию ЖКТ; иммунологическую недостаточность; хронические заболевания (ХБП, онкология); госпитализм; хирургические вмешательства, а также экзогенные: группа АБ, комбинированная АБ терапия, длительные и повторные курсы АБ терапии, АБ, секретирующиеся желчью.

Частота возникновения ААД варьирует при назначении разных групп АБ от 20-30% при назначении клиндамицина, до 2% при использовании фторхинолонов [3].

Большинство назначений АБ у детей делается в амбулаторной практике. В 80% случаев показаниями для их использования являются инфекции верхних и нижних дыхательных путей. Необоснованное применение антибиотиков ведет к росту резистентности микрофлоры; приводит к нарушению нормальной микрофлоры организма; повышает риск развития нежелательных реакций; ведет к увеличению затрат на лечение [4].

Таким образом ААД лучше предупредить, чем лечить! Профилактика – это прежде всего рациональное применение АБ, назначение пробиотиков совместно с АБ с 1-го дня АБ терапии, поддержание нормальной кишечной микрофлоры, препятствие развитию патогенной микрофлоры.

Лечение будет заключаться в отмене АБ (при возможности), симптоматической терапии, в которой ключевая роль отводится пробиотикам.

□ Оригинальные научные публикации

Механизм действия пробиотиков:

- продукция антимикробных субстанций (бактериоцинов: ацидоцина); лизоцима; проглутамата; пероксида;
- продукция цитопротективных веществ (аргинин, глутамин, полиамины);
- снижение pH толстокишечного содержимого (выработка молочной, уксусной, янтарной кислот, перекиси водорода);
- стимуляция иммунного ответа (синтез sIgA, IgG, повышение синтеза цитокинов, усиление фагоцитоза);
- стимуляция секреции муцина.

Таблица 1. Клинические рекомендации по использованию пробиотиков [5]

Клинические рекомендации	Уровень доказательности
Пробиотики могут уменьшать частоту возникновения ААД	A
Пробиотики могут уменьшать продолжительность и тяжесть инфекционной диареи	A
Пробиотики могут снижать выраженность болевого синдрома при СРК	B
Пробиотики могут уменьшать заболеваемость атопическим дерматитом в группах риска, могут использоваться для поддерживающей терапии	B

Требования к пробиотикам:

- отсутствие патогенной активности;
- резистентность в отношении желудочного, билиарного, панкреатического секретов;
- сохранение стабильности состава и жизнеспособности в течение всего срока хранения препарата;
- должны состоять из живых клеток, обладающих высокой адгезивной и антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов;
- способность к адгезии *in vitro* отличается у разных представителей пробиотиков, она доказана у *L. Acidophilus* и *Bifidobacteriae*.
- не должны угнетать индигенную кишечную флору;
- наличие генетического паспорта и доказательства генетической стабильности.

Этим требованиям ВОЗ соответствуют следующие штаммы бактерий:

L. Acidophilus

L. rhamnosus (L GG)

L. casei DN 114001

L. reuteri (2008 г. – стандарт GRAS, т. е. безусловно безопасная бактерия)

B. bifidum

B. longum BB536

B. lactis – BL BB12 QPS (Qualified Presumption of Safety) с 2008 г. GRAS)

Streptococcus faecium SF 68

Streptococcus termophilus

Saccharomyces boulardii

На базе УЗ ГДКИБ для лечения и профилактики ААД используется новый пробиотик «ЛИНЕКС® ФОРТЕ», содержащий в 1 капсуле:

- *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) не менее 10⁹ КОЕ;
- *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB12) не менее 10⁹ КОЕ.

Вспомогательные вещества: инулин с олигофруктозой, глюкоза безводная, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал картофельный, магния стеарат; тело капсулы: гидроксипропилметилцеллюлоза, диоксид титана (E171), оксид железа желтый (E172).

Все штаммы «ЛИНЕКС® ФОРТЕ» устойчивы к воздействию кислой среды желудка: по данным Ch. Hansen (2003), BB12 устойчивы к действию соляной кислоты и желчи, их 100% их выживаемость обнаружена даже при pH 2,0. Бактерии LA-5 показали 100% выживаемость при pH 3,0 и 4,0 на протяжении > 2 ч [6]. Бактерии «ЛИНЕКС® ФОРТЕ» устойчивы к действию большинства АБ, в связи с чем его можно принимать с первого дня АБ терапии.

При применении *L. Acidophilus* не отмечено переноса генов антибактериальной резистентности к другим видам микроорганизмов, они имеют прямое антибактериальное и антитоксическое действие в отношении: *Rotavirus* spp., *C. difficile*, *E. Coli* и др. за счет продукции ацидоцина В [7].

Bifidobacterium animalis subsp. *lactis* BB12 с 1984 года повсеместно используется в качестве компонента продуктов питания или пищевой добавки, с 1991 года входит в состав детских молочных смесей. С 2008 г. сертифицирован как QPS (Qualified Presumption of Safety) и GRAS (Generally Regarded As Safe) по заключению FDA [8].

Отличительная черта «ЛИНЕКС® ФОРТЕ» – наличие пребиотических компонентов комплекса Beneo® Synergy 1 (инулина, глюкозы, фруктозы, сахарозы), которые способствуют выживанию пробиотических микроорганизмов, входящих в его состав. Beneo® Synergy 1 – это инновационная защитная и питательная система, состоящая из полисахаридного геля и обеспечивающая высокий уровень устойчивости и жизнедеятельности пробиотических бактерий (особенно в кислой среде желудка). Благодаря системе Beneo® Synergy 1 выживаемость бактерий в течение 2 часов при pH желудочного содержимого 1,52 составляет 100% [8].

Цель нашей работы – оценить клиническую эффективность препарата «ЛИНЕКС® ФОРТЕ» для лечения ААД у детей первого года жизни.

Материал и методы. Для оценки клинического эффекта мы провели анкетирование 30 мам, чьи дети были госпитализированы в 13 отделение УЗ ГДКИБ и получали «ЛИНЕКС® ФОРТЕ» для лечения ААД.

Результаты и их обсуждение. «ЛИНЕКС® ФОРТЕ» получили 12 мальчиков (40%) и 18 девочек (60%). Средний возраст детей составил $5,36 \pm 0,9$ месяцев. На грудном вскармливании находились 19 детей (63,3%), на искусственном – 10 (33,3%), на смешанном 1 (3,33%). 6 детей получали АБ ранее, расстройств стула у них не было. 2 детей имели ВПС (1-ДМПП и 1-ТМА). Клинические диагнозы детей представлены на диаграмме 1.

Большинство детей 18 (60%) получали цефтриаксон. После возникновения ААД АБ не отменяли в связи с необходимостью завершения курса АБ терапии. Спектр АБ терапии представлен на диаграмме 2.

Диарейный синдром у детей начинался в разные сроки после начала АБТ. Наиболее часто ААД возникала на 2 сутки – у 17 (56,67%), у 6 пациентов (20%) – на 3 сутки. Средняя частота стула составила $4,33 \pm 1,1$. Данные представлены на диаграмме 3. Цвет стула изменился у 17 (56,67%) детей, повышенный метеоризм появился у 14 (46,7%), боли – у 12 (40%).

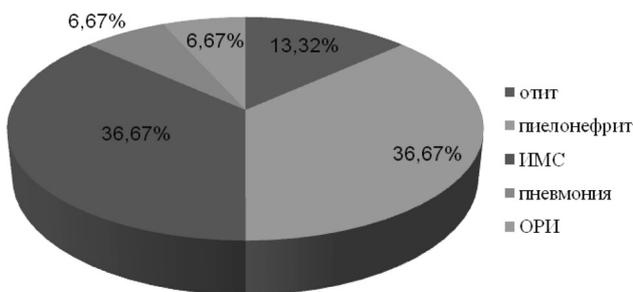


Диаграмма 1. Клинические диагнозы детей

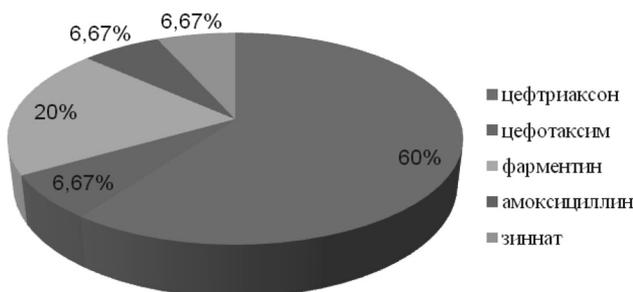


Диаграмма 2. Спектр антибактериальной терапии

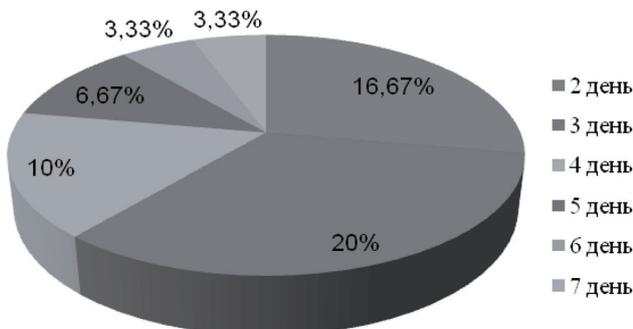


Диаграмма 3. Сроки возникновения ААД

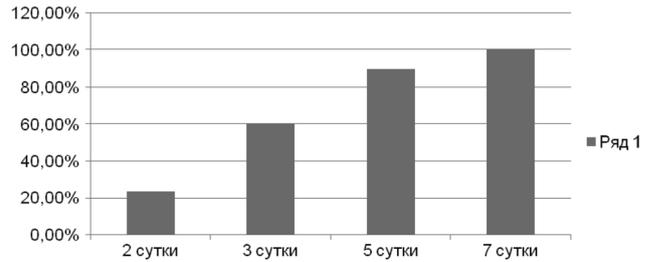


Диаграмма 4. Динамика нормализации консистенции стула

На фоне приема «ЛИНЕКС® ФОРТЕ» консистенция стула постепенно нормализовалась: к 3 суткам приема – у 60% пациентов, к 5-м – у 90%. Данные представлены на диаграмме 4.

Метеоризм исчез к 3 суткам у 57,1% пациентов, а к 5 суткам – у всех. Болевой синдром купировался к 3 суткам у 8 (66,6%), к 5 суткам – у всех. Частота стула нормализовалась к 3 суткам у 17 пациентов (56,67%), к 5 суткам – у большинства – 28 (93,3%). Побочных реакций на фоне приема «ЛИНЕКС® ФОРТЕ» не отмечалось.

Таким образом, «ЛИНЕКС® ФОРТЕ» является эффективным препаратом не только для профилактики, но и для лечения ААД. Его назначение в короткие сроки (у большинства пациентов к 3 суткам) приводит к нормализации или улучшению диарейного синдрома.

Литература

1. Bartlett, J. G. Antibiotic-associated diarrhea // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 334–339.
2. Щупелькова, Ю. О. Антибиотик-ассоциированная диарея // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, № 6. – С. 1–6.
3. Шевяков, М. А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики // Антибиотики и химиотерапия. – 2004. – № 49(10). – С. 26–29.
4. Баранов, А. А. и соавт. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике // Клини. микробиол. антимикроб. химиотерапия. – 2007. – Т. 9, № 3.
5. Kligler, B. A. Einstein College of Medicine of Yeshiva University, New York, D. CoHrsen, Am Fam Physician. 2008; 78(9):1073–1078. Copyright © 2008 American Academy of Family Physicians.)
6. Бехтерева, М., Комарова А., Иванова В. Выбор пробиотика при инфекционной диарее у детей: существует ли проблема? // Врач. – 2015. – № 9. – С. 47–51.
7. Осипенко, М. Ф., Бикбулатова Е. А, Холин С. И. Пробиотики в лечении диарейного синдрома: <http://medi.Ru/default.Htm>.
8. FDA (Food and Drug Administration) Response Letter GRAS (Generally Recognized as Safe), Notice No. GRN 000392, May 7, 2012].

Поступила 22.04.2016 г.