

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЦИПОЛА® ПРИ АНТИБИОТИКО-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ У ДЕТЕЙ

О. В. Кладова¹, Н. Ю. Ивашкина², А. М. Шустер², В. А. Мартыанов², В. Ф. Учайкин¹, В. Д. Русакова³, И. М. Донин³, Н. Н. Шевченко³, Т. В. Агафонова³, Л. В. Глазунова³, Л. А. Пронина³

ГОУ ВПО РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ РОСЗДРАВА¹, ЗАО «МАСТЕРФАРМ»², МОРОЗОВСКАЯ ДЕТСКАЯ ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА³

В данном исследовании изучалась частота возникновения антибиотико-ассоциированной диареи (ААД) у детей и качество ее диагностики, проводилась оценка профилактической и терапевтической эффективности Аципола при ААД.

В опытной группе 105 детям одновременно с антибиотиком назначался Аципол по 1 капсуле 2 раза в день в течение 2 недель, в контрольной группе 65 детям лечение проводилось без Аципола. В исследовании выявлена высокая вероятность гиподиагностики (от 36 до 66%) антибиотико-ассоциированной диареи у детей, получающих антибиотики. Установлена лечебно-профилактическая эффективность Аципола при антибиотико-ассоциированной диареи. Применение Аципола одновременно с назначением антибиотиков позволяет снизить вероятность ее развития, в среднем, на 21% или уменьшить степень выраженности и продолжительность диареи.

Ключевые слова: антибиотико-ассоциированная диарея, Аципол, дети

УДК 615.281.8:616.34

PREVENTIVE AND THERAPEUTIC EFFECTIVENESS OF ACIPOLE® IN CASE OF ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA IN CHILDREN

O. V. Kladova¹, N. Yu. Ivashkina², A. M. Shuster², V. A. Martyanov², V. F. Uchajkin¹, V. D. Rusakova³, I. M. Donin³, N. N. Shevchenko³, T. V. Agafonova³, L. V. Glazunova³, L. A. Pronina³

RUSSIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY OF FEDERAL AGENCY FOR PUBLIC HEALTH AND HUMAN SERVICES¹ STATE EDUCATIONAL INSTITUTE OF HIGHER EDUCATION MASTERPHARM ZAO², MOROZOV CHILDREN CITY CLINICAL HOSPITAL³

In this trial the rate of antibiotic-associated diarrhea (AAD) in children as well as quality of diagnostics were evaluated. Also the evaluation of preventive and therapeutic effectiveness of Acipole in case of antibiotic-associated diarrhea was carried.

105 children in the test group were treated by combination of antibiotic and Acipole by 1 capsule 2 times a day for 2 weeks. 65 children in the control group received antibiotic without Acipole. In the result of trial high probability of hypodiagnosics (36% — 66%) of antibiotic-associated diarrhea in children receiving antibiotics was found out. The medical and preventive effectiveness of Acipole in case of antibiotic-associated diarrhea was stated. Combinative usage of Acipole with antibiotics allows to decrease probability of antibiotic-associated diarrhea to av. 21% or to decrease degree of severity and longevity of diarrhea.

Key words: antibiotic-associated diarrhea (AAD), Acipole, children

Антибиотики относятся к наиболее часто назначаемым лекарственным средствам в педиатрической практике [1]. Одним из побочных их эффектов является диарея. Понятие антибиотико-ассоциированная диарея (ААД) (при исключении других причин) включает случаи жидкого стула в период с начала лечения антибиотиками до четырех недель после их отмены. Выделяют две ее формы: диарею, обусловленную *Clostridium difficile* и идиопатическую. Среди детей, получающих антибиотики, антибиотико-ассоциированная диарея развивается в 11–80% случаев [2, 3], чаще в возрасте до 3 лет. Одним из способов уменьшить вероятность ее возникновения или тяжесть течения, является применение пробиотиков [1, 4, 5], особенно, содержащих лактобациллы (*Lactobacillus GG*, *Lactobacillus sporogens*).

В педиатрии в течение многих лет с успехом применяется Аципол® — отечественный комбинированный пробиотик из смеси живых облигатных ацидофильных лактобацилл (*Lactobacillus acidophilus* NK1, NK2, NK5, NK12) и полисахарида кефирных грибков. *Lactobacillus acidophilus* NK1, NK2, NK5, NK12 принадлежат в виду *Lactobacillus acidophilus*, роду *Lactobacteriaceae*, семейству *Lactobacillus*, являются представителями нормальной микрофлоры человека, у них отсутствует мобильная

генетическая информация. Для Аципола® характерна антагонистическая активность в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий. Штаммы препарата чувствительны к пенициллинам, тетрациклинам, цефалоспорином, аминогликозидам, рифампицину, ванкомицину, устойчивы к метронидазолу. Они устойчивы в кислой среде, к солям желчи, синтезируют экзополисахариды, витамины B5, B12, PP, ферментируют полисахариды, не продуцируют гистамин.

Многолетние наблюдения содержат сведения об эффективности препарата при коррекции тех или иных нарушений микрофлоры [6–8]. За весь период применения препарата не отмечено каких либо побочных реакций.

Цель исследования — изучить частоту возникновения антибиотико-ассоциированной диареи у детей и качество ее диагностики и установить эффективность Аципола® для профилактики и снижения выраженности проявлений антибиотико-ассоциированной диареи у детей.

Материалы и методы исследования

Качество диагностики антибиотико-ассоциированной диареи исследовалось в открытом ретроспективном исследовании методом сплошной выборки 600 историй болезни детей до 3 лет с инфекционными заболеваниями (исключая кишечные инфекции), лечившихся антибиотиками, в основном цефалоспорином I и II поколений (табл. 1).

Кладова Ольга Викторовна — д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей РГМУ, 117049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1, МГДКБ, (495) 236-25-51

Встречаемость антибиотико-ассоциированной диареи у детей и лечебно-профилактической эффективности Аципола® изучалась в проспективном, рандомизированном, открытом, сравнительном исследовании. Обследовано 170 детей с острыми инфекционными заболеваниями (исключая кишечные инфекции), лечившихся в стационаре и получавших антибиотики не менее 3 дней. Предшествующий курс антибиотиков проводился не ранее 3 месяцев до включения в исследование.

В опытной группе (105 детей: 66 — в возрасте до 3 лет, 39 — от 3 до 15 лет) одновременно с антибиотиками назначался Аципол® по 1 капсуле 2 раза в день в течение 2 недель. В контрольной группе (65 детей: 40 — в возрасте до 3 лет, 25 — от 3 до 15 лет) лечение проводилось без применения Аципола®. Репрезентативность выборочных групп и обеспечение их сопоставимости достигнуты случайным отбором больных с использованием таблицы равномерно распределенных чисел [9]. Задачей рандомизации являлось обеспечение подбора больных, при котором контрольная группа отличалась бы от опытной только тем, что больные опытной группы наряду с антибактериальной терапией получали Аципол®. Распределение детей по нозологии представлено в табл. 2.

При появлении диареи для исключения её инфекционного характера проводилось микробиологическое исследование кала, включая выделение *Clostridium difficile*, а также применялся иммуноферментный анализ для выявления антигенов к аденовирусу, ротавирусу, коронавирусу. Во всех случаях анализы, направленные на выявление бактериальных и вирусных возбудителей кишечных инфекций, были отрицательными. Это обстоятельство позволяет трактовать все случаи диареи именно как диарею, связанную с применением антибиотиков. После выписки детей из стационара родители в течение 4-х недель сообщали о случаях диареи. Применяемые для лечения антибиотики представлены в табл. 3.

В исследовании использовались следующие статистические методы: доверительные интервалы для доли, для разницы долей, сравнение двух выборок (критерий Манна-Уитни) [9].

Результаты и их обсуждение

В ретроспективном исследовании антибиотико-ассоциированная диарея отмечена в 32,7% (доверительный интервал 28,9–36,4% при $p < 0,05$). Определенной достоверной зависимости частоты, характера диареи от нозологических форм (табл. 4), как и от применяемых антибиотиков не установлено.

Данные о частоте развития антибиотико-ассоциированной диареи среди 65 детей контрольной группы получены при «идеальных» условиях диагностики (проспективное исследование). Установлено, что антибиотико-ассоциированная диарея может развиваться (достоверность — 95%) у детей, проходящих лечение в стационаре, в 74 — 96% (в среднем — 85%) в возрасте

Таблица 1. Распределение детей по нозологии в ретроспективном исследовании

Заболевания	Количество наблюдений, %
Острый бронхит	252 (42%)
Острые респираторные вирусные инфекции	246 (41%)
Пневмония	36 (6%)
Острый пиелонефрит	35 (5,8%)
Другие заболевания	31 (5,2%)
Всего	600 (100%)

Таблица 2. Распределение детей по нозологии в рандомизированном, проспективном, открытом, сравнительном исследовании

Диагноз	Опытная группа (количество наблюдений)	Контрольная группа (количество наблюдений)
О. бронхит	41	21
ОРВИ	38	24
Инфекция мочевыводящих путей	20	10
О. пневмония	1	2
Др. заболевания	5	8
Всего	105	65

Таблица 3. Антибиотики, применяемые для лечения инфекционных заболеваний

Антибиотики	Опытная группа (n = 105)	Контрольная группа (n = 65)
Цефалоспорины I–III поколений	65	58
Макролиды	32	5
Полусинтетические пенициллины	7	2
Аминогликозиды	1	

до 3 лет, в 7–41% (в среднем — 24%) в возрасте от 3 до 15 лет (табл. 5).

Представленные данные свидетельствуют о том, что среди детей, получающих Аципол®, антибиотико-ассоциированная диарея встречается (достоверность 95%) в 52–76% (в среднем — 64%) в возрасте до 3 лет, до 7,6% (в среднем — 2,6%) — в возрасте от 3 до 15 лет, в целом, по результатам проведенного исследования — в 40,9%.

Клинические проявления ААД характеризовались неспецифическими изменениями мукозной микрофлоры тонкой кишки. Частота стула не превышала 4–5 раз в сутки. Испражнения были разжиженными, в единичных случаях у детей до 1 года умеренно обильными, не отмечалось наличия крови и большого количества слизи, запах кислый, цвет не изменялся. У всех детей отмечался метеоризм кишечника, вздутие живота, урчание при пальпации по ходу кишечника, умеренные боли в животе перед актом дефекации. Подобные изменения были наиболее выражены у детей до

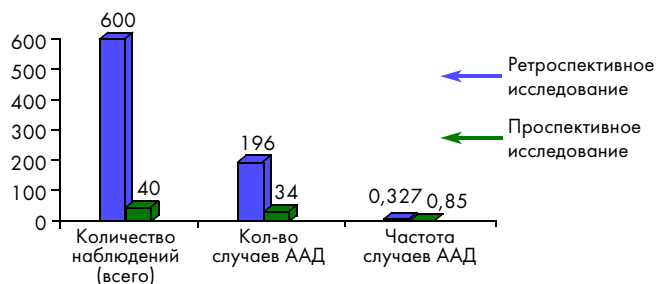


Рисунок 1. Анализ качества диагностики ААД у детей в возрасте до 3 лет

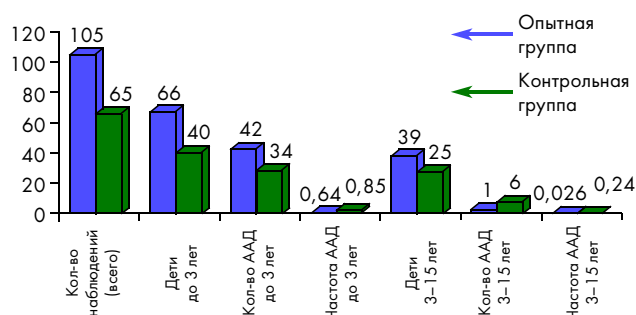


Рисунок 2. Профилактическая эффективность Аципола® при ААД у детей

1 года. Значимой потери массы тела не отмечалось, так как своевременно проводилась коррекция терапии.

Антибиотико-ассоциированная диарея во всех наблюдаемых в проспективном исследовании и зарегист-

рированных в ретроспективном исследовании случаях развивалась в первые 2 дня лечения антибиотиками. Для ее лечения применялись в основном вяжущие средства. Ни в одном наблюдении не потребовалось смены или отмены антибиотиков. В ретроспективном исследовании диагностирована в основном среднетяжелая форма диареи, в проспективном исследовании у половины больных наблюдалось легкое, у остальной половины — среднетяжелое течение. Результаты лабораторных исследований позволили исключить ее инфекционную этиологию. Наблюдение за детьми в течение 4 недель после отмены антибиотиков не выявило отсроченных случаев диареи.

Качество диагностики антибиотико-ассоциированной диареи в реальной практике оценивалось путем сравнения данных, полученных в ретроспективном исследовании и проспективном исследовании у детей контрольной группы в возрасте до 3 лет (рис. 1).

На основании представленных данных с вероятностью 95% можно утверждать, что гиподиагностика (не диагностированные случаи) антибиотико-ассоциированной диареи в реальной практике находится в доверительном интервале от 36 до 66% (в среднем 52,3%).

Лечебно-профилактическая эффективность Аципола® изучалась путем сравнения данных, полученных в контрольной и опытной группах (рис. 2).

Представленные результаты указывают на то, что применение Аципола® дает возможность снизить вероятность развития антибиотико-ассоциированной диареи у детей до 3 лет, в среднем, на 21% (доверительный интервал 3,4–38,6%, $p < 0,05$), у детей от 3 до

Таблица 4. Встречаемость антибиотико-ассоциированной диареи у детей в ретроспективном исследовании в зависимости от нозологии

Диагноз	Встречаемость антибиотико-ассоциированной диареи			
	Количество пациентов	Процент от общего количества пациентов		Различия в зависимости от нозологии (статистически значимые/не значимые)
		Среднее значение	Доверительный интервал при $p < 0,05$	
Острый бронхит	92	36,5	30,6–42,4	не значимые
ОРВИ	71	28,9	23,2–34,6	не значимые
Острая пневмония	11	30,5	15,8–46,5	не значимые
Острый пиелонефрит	9	25,7	11,3–40,1	не значимые
Др. заболевания	13	41,9	24,6–59,2	не значимые
Всего	196	32,7	26,1–39,3	

Таблица 5. Антибиотико-ассоциированная диарея у детей контрольной ($n = 65$) и опытной ($n = 105$) групп

Возрастные группы	Общее количество	Количество детей с развившейся ААД	Доля детей с развившейся ААД	Доверительный интервал доли ($p < 0,05$)
Дети в возрасте до 3 лет	40	34	0,85	0,74–0,96
Дети в возрасте от 3 до 15 лет	25	6	0,24	0,07–0,41
Антибиотико-ассоциированная диарея у детей опытной группы ($n = 105$)				
Дети в возрасте до 3 лет	66	42	0,64	0,52–0,76
Дети в возрасте от 3 до 15 лет	39	1	0,026	0–0,076

15 лет, в среднем, — на 21,4% (доверительный интервал 5,7–37,1%, $p < 0,05$). В случаях развития антибиотико-ассоциированной диареи у детей в возрасте до 3 лет на фоне приема Аципола® установлено достоверное снижение выраженности ее проявлений и длительности течения.

Выводы

1. В исследовании выявлена высокая вероятность гиподиагностики антибиотико-ассоциированной диареи у детей, получающих антибиотики. Так, в реальной практике в популяции детей в возрасте до 3 лет не диагностированные случаи антибиотико-ассоциированной диареи могут составить от 36 до 66%.

2. В проведенном исследовании установлена лечебно-профилактическая эффективность Аципола при антибиотико-ассоциированной диареи у детей, получающих антибактериальную терапию. Применение Аципола одновременно с назначением антибиотиков позволяет снизить вероятность ее развития, в среднем, на 21%, или уменьшить степень выраженности и продолжительность диареи.

3. Лечебно-профилактическая эффективность Аципола® обосновывает необходимость его применения у детей, получающих антибактериальные препараты.

Литература:

1. Vanderhoof J. In children receiving antibiotics, does coadministration of lactobacillus GG reduce the incidence of diarrhea? / J. Vanderhoof, D. Whitney, D. Antonson // West J. Med. — 2000. — V. 173. — P. 397.
2. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with Lactobacillus sporogens and fructo-oligosaccharides in children. A multicentric double-blind vs placebo study Minerva / M. La Rosa et al. // Pediatr. — 2003. — V. 55. — P. 447–452.
3. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population / D. Turck et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2003. — V. 37. — P. 22–26.
4. Prophylactic Lactobacillus GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study / Arvola et al. // Pediatrics. — 1999. — V. 104. — P. 64.
5. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children / J. A. Vanderhoof et al. // J. Pediatr. — 1999. — V. 135. — P. 564–568.
6. Клиническая эффективность и воздействие на микробиоценоз кишечника пробиотика Аципол в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей / А. А. Новокшонов и др. // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 2. — С. 87–92.
7. Савенкова М. С. Лечение инфекций: антибактериальное и пробиотическое воздействие / М. С. Савенкова, А. А. Афанасьева // Педиатрия. — № 1. — 2008. Приложение Consilium medicum. — С. 38–40.
8. Феклисова Л. В. Применение лактозосодержащих пробиотиков: оценка многолетнего использования Аципола в педиатрической практике. // Педиатрия. — № 2. — 2007. — Приложение Consilium medicum. — С. 123–127.
9. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Перевод с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.

Если дисбактериоз

МАСТЕРХАРИ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ДИЕТИКИ И ПИТАНИЯ

Аципол решит вопрос

АЦИПОЛ — натуральный лекарственный препарат для профилактики и лечения дисбактериоза. Содержит только живые лактобактерии и полисахарид кефирного грибка, улучшающий рост нормофлоры кишечника.

- современный комбинированный пробиотик
- активизирует процессы пищеварения
- рекомендован детям и взрослым



АЦИПОЛ — быстро и эффективно устранил нежелательные проявления дисбактериоза.

www.acipol.ru