

УДК 616.34-0002-036.2-053.2

**Ю.В. Марушко, А.О. Асонов**

## Досвід використання пробіотичного комплексу «Пробіс» у педіатричній практиці з метою профілактики антибіотикоасоційованої діареї

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.3(83):63-67; doi 10.15574/SP.2017.83.63

Використання антибактеріальних препаратів для лікування гострої респіраторної патології спричиняє розвиток у частини пацієнтів дисбіозів, негативно впливає на стан кишечника. Застосування мультипробіотичного комплексу «Пробіс», що містить у своєму складі *Saccharomyces boulardii*, лакто- та біфідобактерії, з перших днів терапії антибактеріальними препаратами значно зменшує прояви антибіотикоасоційованої діареї у дітей та позитивно впливає на стан кишкової мікробіоти.

**Ключові слова:** діарея, Пробіс, діти.

### Use of a multi-species probiotic Probiz for the prevention of antibiotic-associated diarrhea

*Yu.V. Marushko, A.O. Asonov*

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The use of antibacterial drugs for the treatment of acute respiratory pathology promotes the development of dysbiosis in some patients, negatively affects the state of the intestine. The use of the probiotic complex Probiz, which contains *Saccharomyces boulardii*, lacto- and bifidobacteria, from the first days of therapy with antibacterial drugs, significantly reduces the manifestations of antibiotic-associated diarrhea in children and positively effects on the intestinal microbiota.

**Key words:** diarrhea, Probiz, children

### Опыт использования пробиотического комплекса «Пробиз» в педиатрической практике с целью профилактики антибиотикоассоциированной диареи

*Ю.В. Марушко, А.А. Асонов*

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Использование антибактериальных препаратов для лечения острой респираторной патологии является причиной развития у части пациентов дисбиоза, негативно влияет на состояние кишечника. Применение мультипробиотического комплекса «Пробиз», содержащего в своем составе *Saccharomyces boulardii*, лакто- и бифидобактерии, с первых дней терапии антибактериальными препаратами значительно уменьшает проявления антибиотикоассоциированной диареи у детей и положительно влияет на состояние кишечной микрофлоры.

**Ключевые слова:** диарея, Пробиз, дети.

#### Вступ

Застосування антибіотиків значно змінило результати лікування бактеріальних інфекцій та врятувало значну кількість людських життів. Проте останні роки характеризуються зростанням питомої ваги небажаних ефектів антибіотикотерапії, її негативного впливу, перш за все на кишечник. Серед них — діарея, дисбіози та інші ураження кишечника. Такий стан вимагає розробки профілактичних заходів, застосування у комплексній терапії пацієнтів, що отримують антибіотики, різних пробіотиків — лакто-, біфідобактерій тощо [10,13,15,16].

Основним потенційно загрозливим ефектом антибактеріальної терапії є діарея, яку прийнято називати антибіотикоасоційованою (ААД). Під терміном ААД розуміють діарею, яка виникла на тлі застосування антибіотиків через кілька днів після початку їх вживання і до чотирьох тижнів після припинення (за відсутності інших причин для розвитку діареїно-

го синдрому) [10]. За даними Експертного комітету ВООЗ (2010), ААД становить до 30% всіх побічних реакцій на прийом антибіотиків.

Частота реєстрації ААД серед дітей, які отримували пероральні антибактеріальні препарати, за даними зарубіжних авторів, становить від 5% до 62% [13,15,16].

Механізми розвитку ААД у дітей можуть бути пов'язані з впливом інфекційних та неінфекційних факторів.

Практично будь-який антибактеріальний препарат може викликати ААД [6,11,20]. Щодо інфекційного механізму, то антибіотики порушують якісний та кількісний склад мікрофлори кишечника, що може призводити до розмноження у ньому таких мікроорганізмів, як *Clostridium difficile*, та розвитку діареї. Інфекція, що викликається токсигенними штамми *Clostridium difficile*, визнана причиною ААД у 10–30% дітей на високому доказовому рівні в усьому світі [9].

Антибіотикоасоційована діарея етіологічно може бути пов'язана з впливом й інших мікро-

організмів — *Clostridium perfringens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus*, а також грибів роду *Candida*. У такому випадку говорять про ідіопатичну ААД, коли зазвичай не вдається виявити конкретного збудника.

Сьогодні з метою профілактики ААД у дітей загальноприйнятим є використання у схемах терапії пробіотиків після відміни антибактеріального засобу або починаючи з першого дня прийому антибіотика пацієнтом. Вибір пробіотика для використання в лікувальній практиці має ґрунтуватися на його відповідності вимогам FAO/WHO: містити живі клітини, які володіють значною антагоністичною активністю по відношенню до патогенних та умовно-патогенних бактерій; зберігати стабільність складу протягом усього строку зберігання; не пригнічувати власну мікрофлору кишечника; бути непатогенним та нетоксичним; виживати в кишечнику; не викликати побічних ефектів; мати генетичний паспорт як доказ генетичної стабільності [1,3,5].

У 2015 р. були опубліковані результати Кокранівського огляду «Пробіотики для профілактики антибіотик-асоційованої діареї». Серед різноманітних пробіотиків, які вивчались, саме прийом *Lactobacillus rhamnosus* або *Saccharomyces boulardii* у дозах від 5 до 40 млрд колонієутворюючих одиниць на день може бути доцільним для профілактики ААД у дітей, які отримують антибіотики [17].

Бактерії роду *Lactobacillus* (*L. rhamnosus*, штам GG, *L. casei*, *L. acidophilus*) були успішно застосовані для лікування пацієнтів з діареєю, пов'язаною з *C. difficile*. Слід зазначити, що сьогодні лактобацили входять до складу більшості найбільш ефективних пробіотиків. Прийом цих пробіотиків призводить до значного скорочення клінічних симптомів ААД [18].

Дослідження останніх років доводять ефективність використання комбінації пробіотиків — лакто-, біфідофлори та спороутворюючих (*S. boulardii*) у комплексній терапії запальних захворювань кишечника, дисбіозах та ААД. Такі комбінації ефективні, призначаються курсами тривалістю до одного місяця та більше [12,14,19].

Хвороби органів дихання, за даними ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України» за 2015 рік, сьогодні займають перше місце у структурі захворюваності дітей 0–17 років. Часте призначення антибактеріальних препаратів при респіраторній патології є досить розповсюдженим та погано кон-

трольованим явищем. Це збільшує ризик виникнення ААД у таких пацієнтів і є однією з актуальних проблем педіатрії.

**Мета** роботи: оптимізація профілактики ААД у дітей із гострою респіраторною патологією шляхом призначення мультипробіотичного комплексу.

### Матеріал і методи дослідження

У дослідження було включено 40 дітей віком 6–17 років, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу гострих захворювань органів дихання та потребували застосування у схемі лікування антибактеріальних засобів.

Критеріями включення дітей у дослідження були: діти віком старше 6 років із гострою патологією органів дихання, які за показаннями отримували антибіотики з груп пеніцилінів (амінопеніциліни, інгібіторзахищені пеніциліни), цефалоспоринів (2–3-ї генерації), макролідів; згода батьків дітей на участь у дослідженні.

Критерії виключення дітей із дослідження: вік дітей молодше шести років, відмова батьків від участі у дослідженні.

Об'єм проведених досліджень включав комплексне обстеження: вивчення анамнезу захворювання та життя; фізикальне обстеження; проведення загальноклінічних лабораторних досліджень (загальний аналіз крові, вимірювання загального білка сироватки крові, загального білірубину та його фракцій, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, загальний аналіз сечі); копрограму та дослідження калу на приховану кров; проведення інструментальних методів дослідження.

Також усім пацієнтам з метою визначення впливу антибактеріальної терапії на стан кишкової мікробіоти було проведено мікробіологічне дослідження калу одразу після завершення курсу антибактеріальної терапії та на 13–14 день після відміни антибіотиків. Оцінка результатів проводилась згідно з наказом МОЗ України №59 від 29.01.2013 р. «Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення».

Додатково 30 дітям було проведено визначення вмісту фекального кальпротектину у калі методом ІФА у лабораторії «Ніколаб» (ліцензія МОЗ України від 5.02.2015 АЕ №636133) та «Сінево» (ліцензія МОЗ України від 26.12.2011 АГ 599651). Обстеження проводилось на першу добу після госпіталізації до стаціонару та одразу після завершення курсу антибактеріальної терапії.

Результати обстеження заносились до індивідуальних карт хворого, що були спеціально розроблені на кафедрі педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Усі пацієнти отримували лікування основного захворювання, що включало курсову антибактеріальну терапію тривалістю від 5 до 12 днів, відповідно до наказу МОЗ України № 18 від 13.01.2005 р. «Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія».

Додатково дітям призначався пробіотичний комплекс. Залежно від початку призначення пробіотичного комплексу всі пацієнти були розподілені на дві групи по 20 дітей у кожній.

У I лікувальній групі з метою попередження розвитку ААД нами використовувався пробіотичний комплекс «Пробіс» по 1 капсулі 1 раз на день з першого дня лікування антибіотиками протягом місяця.

У II лікувальній групі з метою попередження розвитку ААД у дітей використовувався пробіотичний комплекс «Пробіс» по 1 капсулі 1 раз на день з першого дня після відміни антибактеріального препарату протягом місяця.

З метою профілактики розвитку ААД нами було застосовано пробіотичний комплекс «Пробіс» (Санітарно-епідеміологічний висновок МОЗ України № 05.03.02–03/88940, від 07.09.2012 р.), який містить вдало підібрану суміш живих пробіотичних бактерій: *Lactobacillus acidophilus* ( $2 \times 10^9$  КУО), *Lactobacillus rhamnosus* ( $1,5 \times 10^9$  КУО), *Lactobacillus plantarum* ( $1,5 \times 10^9$  КУО), *Lactobacillus reuteri* ( $1 \times 10^9$  КУО), *Lactobacillus casei* ( $1 \times 10^9$  КУО), *Bifidobacterium bifidum* ( $1 \times 10^9$  КУО), *Saccharomyces boulardii* ( $2 \times 10^9$  КУО). При лікуванні антибактеріальним засобом проміжок між прийомом Пробісу і антибактеріального препарату становив мінімум три години.

Статистична обробка отриманих даних проведена із застосуванням загальноприйнятих методів варіаційної статистики. Оцінку достовірності відмінностей у порівнюваних групах проводили з використанням стандартних непараметричних методів.

### Результати дослідження та їх обговорення

Серед обстежуваних дітей було 19 (47,5%) хлопчиків та 21 (52,5%) дівчинка віком 6–17 років.

Гострі пневмонії були у 60,0% включених у дослідження дітей, бронхіти встановленої бактеріальної етіології — у 40,0% дітей.

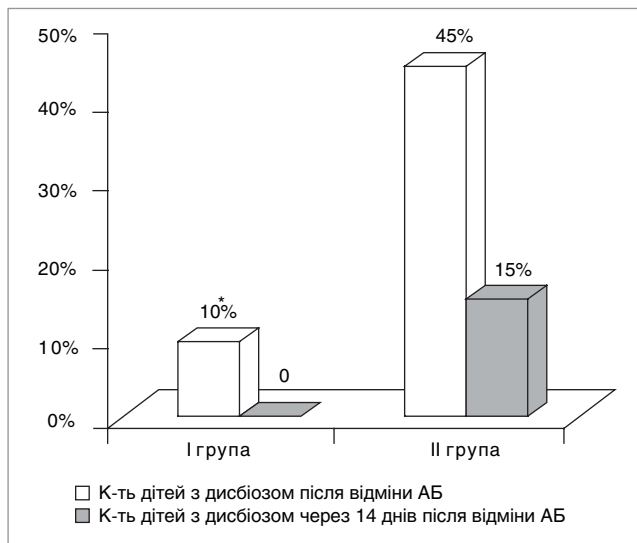
Вивчення анамнезу показало, що кожна третя дитина на момент госпіталізації у стаціонар отримувала антибактеріальну терапію (переважно амінопеніциліни), тому у більшості обстежених препаратом вибору в стаціонарі були цефалоспорины II–III генерації (45,0%). Напівсинтетичні пеніциліни отримували 20,0% госпіталізованих дітей, макроліди — 15,0%, комбіновану антибактеріальну терапію — 20,0% хворих.

Факторний аналіз предикторів ризику розвитку ААД показав, що майже половина хворих дітей мала супутню патологію органів шлунково-кишкового тракту, переважно представлену функціональними розладами (функціональна диспепсія, синдром подразненого кишечника, функціональні розлади біліарного тракту тощо); у 20,0% пацієнтів діагностувалася органічна патологія (гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, хронічний гастрит/гастроудоденіт). Частий прийом антибактеріальних препаратів, обумовлений загостреннями ЛОР-патології, відзначала кожна третя дитина; 32,5% обстежених приймали антибактеріальні препарати 1–2 рази на рік, 20,0% — 3–4 рази на рік. Кожна четверта дитина мала алергічні захворювання (переважна більшість — алергічний риніт, п'ять дітей — атопічний дерматит).

На тлі проведеної за протоколом терапії перебіг основного захворювання (пневмонія, бронхіт) у дітей обох груп був сприятливим. Спостерігалася позитивна клініко-лабораторна динаміка, усі діти були виписані з одужанням. Завершення антибактеріальної терапії, залежно від нозологічної форми, відбувалось на 5–12 день, у середньому на  $9,8 \pm 0,4$  дня від початку лікування.

За даними клінічних спостережень, у 25,0% дітей під час проведення антибактеріальної терапії спостерігались клінічні прояви ААД у вигляді розрідження випорожнень та почастищення актів дефекації, що не призводило до водно-електролітних порушень. За результатами клінічного спостереження встановлено, що прояви ААД у дітей I лікувальної групи, які отримували пробіотик з першого дня прийому антибактеріального засобу, виникали у 5,0% пацієнтів на 6-й день терапії. Тоді як у II групі дітей клінічні прояви ААД статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) були виявлені у більшій кількості дітей (20,0%) та виникали на 6–11-й день терапії антибактеріальними засобами.

За результатами мікробіологічного дослідження калу прояви дисбіозу кишечника I та II ступеня серед дітей I групи після відміни прийому антибіотиків були верифіковані у ста-



Примітка: \* – різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) порівняно з дітьми II групи.

**Рис.** Результати мікробіологічного дослідження калу дітей на тлі прийому антибактеріальних засобів з приводу гострого захворювання органів дихання

статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) меншої кількості пацієнтів – 10,0%, ніж серед дітей II групи, де прояви дисбіозу виявлено у 45,0% обстежених.

Нами було проведено контрольне визначення стану кишкової мікробіоти у дітей обох груп через 13–14 днів після відміни антибактеріальних засобів. За результатами мікробіологічного дослідження калу у I групі пацієнтів не виявлено ознак дисбіозу кишечника, тоді як у 15,0% дітей II групи встановлено I ступінь дисбіозу (рис.). Слід зазначити, що всі діти, у яких було встановлено дисбіоз кишечника через 14 днів після відміни антибактеріального препарату, мали супутню патологію органів травлення (гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, хронічний гастрит/гастродуоденіт).

Типовими проявами дисбіоценозу кишечника були: зменшення вмісту біфідофлори – у 63,6% хворих, лактобацил – 54,5%, кишкової палички – 81,8%, наявність золотистого стафілокока – у 27,3%, умовно-патогенних бактерій (клебсієла – 27,3%, протей – 18,2%) та дріжджоподібних грибів – у 33,3% хворих.

Через 14 днів після відміни антибактеріального препарату на тлі прийому пробіотичного комплексу «Пробізі» спостерігалася виражена тенденція до відновлення мікробного пейзажу кишечника у пацієнтів обох груп та його повна

нормалізація за результатами мікробіологічного дослідження калу у 81,2% дітей.

Нами було проведено визначення рівня фекального кальпротектину у калі дітей обох груп. Аналіз отриманих результатів показав, що у першу добу перебування у стаціонарі рівень фекального кальпротектину був нижчим за 50 мкг/г в усіх обстежених дітей та достовірно не відрізнявся у дітей обох груп –  $36,2 \pm 4,3$  мкг/г у пацієнтів I групи та  $38,7 \pm 5,1$  мкг/г у дітей II групи.

Після відміни антибактеріального препарату нами не виявлено статистично достовірної різниці у рівні фекального кальпротектину у калі серед обстежених дітей –  $42,4 \pm 2,3$  мкг/г у пацієнтів I групи та  $49,8 \pm 3,2$  мкг/г у дітей II групи. Водночас у групі дітей, яким призначався пробіотичний комплекс після відміни антибактеріального препарату, 20,0% дітей мали рівень фекального кальпротектину вище за 50 мкг/г, а у всіх пацієнтів, які приймали пробіотичний комплекс «Пробізі» з першого дня терапії, рівень фекального кальпротектину був у межах референтних значень (нижче 50 мкг/г). Підвищення рівня фекального кальпротектину у дітей, які отримували антибактеріальну терапію без одночасного застосування пробіотичного комплексу, на нашу думку, вказує на розвиток запального процесу шлунково-кишкового тракту у таких пацієнтів шляхом негативного впливу антибіотиків на стан кишкової мікробіоти.

Таким чином, дослідження показало, що використання антибактеріальних препаратів для лікування гострої респіраторної патології сприяє розвитку у частини пацієнтів дисбіозів та негативно впливає на стан кишечника загалом. Застосування мультипробіотичного комплексу «Пробізі» із перших днів терапії антибактеріальними препаратами значно зменшує прояви ААД у дітей та позитивно впливає на стан кишкової мікробіоти.

### Висновки:

1. Антибактеріальна терапія респіраторних захворювань у дітей та розвиток ААД є актуальною проблемою сучасної педіатрії.

2. Використання комплексного пробіотика «Пробізі» з першого дня лікування антибактеріальними препаратами у дітей із гострою патологією органів дихання є ефективним методом профілактики ААД.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Гришель А.И. Пробиотики и их роль в современной медицине / А.И. Гришель, Е.П. Кишкурно // Вестник фармации. — 2009. — №1(43). — С. 90—93.
2. Детская гастроэнтерология: руководство для врачей / под ред. проф. Н.П. Шабалова. — Москва: МЕДпресс-информ, 2011. — 736 с.
3. Захарова И.Н. Современные пробиотики для коррекции микробиоценоза кишечника у детей / И.Н. Захарова, Л.Н. Мазанкова, Ю.А. Дмитриева // Вопросы совр. педиатрии. — 2009. — Т.8, №2. — С. 109—113.
4. Іванько О.Г. Клінічні аспекти антибіотикоасоційованої діареї у дітей / О.Г. Іванько // Современная педиатрия. — №2(58). — 2014. — С.2—6.
5. Кривущев Б.И. Дисбактериоз и пробиотики / Б.И. Кривущев // Здоровье ребенка. — 2010. — №3(24).
6. Майданник В.Г. Антибиотикассоциированная диарея, связанная с *Clostridium difficile* / В.Г. Майданник // Здоров'я України. — 2010. — С. 20—22.
7. Майданник В.Г. Антибиотико-ассоциированная диарея у детей / В.Г. Майданник. — Киев, 2011. — 250 с.
8. Марушко Ю.В. Клінічне значення дефіциту цинку в патології травного каналу у дітей / Ю.В. Марушко, А.О. Асонов, О.Л. Таринська // Збірник наук праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. — 2010. — №19. — С.796—802.
9. Марушко Ю.В. Сучасний стан проблеми антибіотикоасоційованих уражень кишечника у дітей / Ю.В. Марушко Г.Г. Шеф // Перинатология и педиатрия. — 2007. — №4(32). — С.65—67.
10. Barbut F. Managing antibiotic associated diarrhoea / F. Barbut, J.L. Meunard // BMJ. — 2002. — Vol.324. — P. 1345—1346.
11. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea / J.G. Bartlett // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol.346, №5. — P. 334—339.
12. Effects of multispecies probiotic supplementation on intestinal microbiota in irritable bowel syndrome / Kajander K., Kroggius-Kurikka L., Rinttila T. [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. — 2007. — Vol.26. — P. 463—73.
13. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study / Wistrom J., Norrby S.R., Myhre E.B. [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. — 2001. — Vol.47 (1). — P.43—50.
14. How patients view probiotics: findings from a multicenter study of patients with inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome / Mercer M., Brinich M.A., Geller G. [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. — 2012. — №46. — P. 138—144.
15. McFarland L.V. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment / L.V. McFarland // Future Microbiol. — 2008. — Vol.3 (5). — P. 563—578.
16. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with *Lactobacillus sporogens* and fructooligosaccharides in children: a multi-centric double-blind vs. placebo study / LaRosa M., Bottaro G., Gulino N. [et al.] // Minerva Pediatr. — 2003. — Vol.55. — P. 447—452.
17. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea / Goldenberg J.Z., Lytvyn L., Steurich J. [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 12. Art. No.: CD004827.DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub4.
18. 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.
19. Whelan K. Probiotics and prebiotics in the management of irritable bowel syndrome: a review of recent clinical trials and systematic reviews / K. Whelan // Curr Opin. Clin. Nutr. Metab. Care — 2011. — №14. — P.581—587.
20. Wistrom J. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study / J. Wistrom, S.R. Norrby, E.B. Myhre // J. Antimicrob. Chemother. — 2001. — Vol.47. — P.43—50.

## Сведения об авторах:

**Марушко Юрий Владимирович** — д-р мед. н., проф., зав. каф. педиатрии Института последипломного образования НМУ имени А.А. Богомольца.

Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. (044) 483-91-96.

**Асонов Антон Алексеевич** — ассистент каф. педиатрии Института последипломного образования НМУ имени А.А. Богомольца.

Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. (044) 483-37-09.

Статья поступила в редакцию 25.02.2017 г.