



М.Е. Маменко¹, О.И. Ерохина¹, В.С. Гейвах²

¹ ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

² Луганская областная детская клиническая больница

Применение ферментных препаратов в лечении детей с идиопатической антибиотикассоциированной диареей

Ключевые слова

Антибиотикассоциированная диарея, лечение, ферменты, дети.

Респираторные инфекции стабильно занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости детского возраста. В большинстве случаев первичным этиологическим фактором являются вирусы, однако особенности иммунного статуса, неблагоприятные внешние условия, несовершенная противовирусная терапия нередко приводят к тяжелому течению ОРЗ и развитию бактериальных осложнений у детей. Все это обуславливает зачастую избыточную и не всегда оправданную терапевтическую активность врачей и родителей. Именно ОРЗ стали наиболее частой причиной полипрогмазии со всеми негативными последствиями последней для здоровья пациента.

Особенно часто к побочным эффектам приводит назначение антибиотиков (АБ). Даже рациональный выбор АБ как эмпирический, так и с учетом чувствительности возбудителя может вызвать нежелательные последствия, в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) пациента. Хотя описано более 700 препаратов, способных вызывать послабление стула, чаще всего диарея развивается при приеме антибиотиков [4, 5, 7, 12]. Поскольку отмена или замена антибактериального средства, эффективного в отношении возбудителя основного заболевания, не всегда желательна или возможна, возникает необходимость терапевтической коррекции нарушений стула у детей.

Согласно определению ВОЗ, антибиотикассоциированная диарея («нозокомиальный колит», «антибиотикассоциированный колит») — это как минимум три и более эпизода неоформленного стула, развившихся на фоне примене-

ния антибактериальных препаратов вплоть до 4–8 нед после их отмены, если не выявлена другая причина диареи. Частота развития данного состояния у детей, получающих антибиотикотерапию (АТ), составляет, по данным разных авторов, 5–40 % [3, 4, 9]. Факторами риска развития антибиотикассоциированной диареи (ААД) у детей являются возраст младше 6–7 лет, использование антибиотиков более 3 дней, повторные курсы и комбинированная АТ, сопутствующие заболевания (патология ЖКТ, иммунодефицитные состояния, почечная недостаточность и др.) [4, 5].

Наиболее серьезную клиническую проблему представляет ААД, непосредственным этиологическим фактором которой является *Clostridium difficile*. Частота выделения этого возбудителя или его токсина при ААД не превышает 15–20 %, однако при псевдомембранозных колитах она может достигать 90–100 % [4, 8, 11].

Помимо *Clostridium difficile*, ААД может развиваться под воздействием *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus*, а также грибов рода *Candida* [3, 4, 9]. Во всех случаях, когда не выделяется *Clostridium difficile*, говорят об идиопатическом варианте ААД. В патогенезе данного заболевания играют роль как инфекционные, так и неинфекционные механизмы [4].

Помимо основного универсального негативно-го воздействия антибактериальных средств на микрофлору, населяющую просвет ЖКТ, возможны другие пути воздействия АБ на слизистую оболочку кишечника. Так, клавулановая кислота, содержащаяся в АБ, стимулирует дви-

гательную активность кишечника и развитие «гиперкинетической» диареи. При назначении цефоперазона и цефиксима вероятно развитие диареи, имеющей характер гиперосмолярной за счет неполного всасывания этих антибиотиков из просвета кишечника. Чрезмерная деконъюгация желчных кислот под действием измененной микрофлоры может стимулировать секрецию хлоридов и воды в просвет тонкой кишки, приводя к развитию секреторного механизма диареи. В патогенезе ААД играет также роль нарушение метаболизма углеводов и жирных кислот вследствие изменения ферментативной активности кишечной флоры [4, 7].

Клиническая картина ААД не имеет специфических особенностей и может варьировать от незначительного интерстициального дискомфорта до тяжелых форм диареи и колита. При тяжелом течении *Clostridium difficile*-обусловленной диареи возможно учащение стула до 15–30 раз в сутки, нередко с примесью крови, болями в животе и высокой лихорадкой. Может развиваться экзикоз с гипопроотеинемией, вторичной экссудативной энтеропатией или холероподобный вариант, в 30 % случаев приводящий к летальному исходу [8, 11].

Чаще всего в клинической практике имеет место идиопатическая ААД, протекающая с незначительным учащением актов дефекации (до 4–6 раз в сутки) при отсутствии или незначительной выраженности симптомов интоксикации [4].

При *Clostridium difficile*-ассоциированной диарее отмена казуального антибиотика является обязательным условием терапии. Умеренное, тяжелое, а также рецидивирующее течение данного заболевания обуславливает необходимость назначения антибактериальных средств, активных в отношении *C. difficile* (метронидазол, ванкомицин) в сочетании с адекватной регидратационной терапией, коррекцией электролитного баланса. В случае с идиопатической ААД при необходимости продолжения лечения базисного заболевания прием антибиотика не отменяют, при этом снижение дозы зачастую дает положительный эффект. Для облегчения состояния пациента с идиопатической ААД можно назначать антидиарейные средства, средства для коррекции дегидратации, препараты для восстановления нормальной микрофлоры кишечника. Последние имеют наибольшую доказательную базу в терапии ААД [2, 3, 10].

Независимо от преобладания того или иного механизма развития диареи при ААД происходит ускорение кишечного транзита (рис. 1), что приводит к накоплению в просвете кишечника углеводов и других нутриентов, не подвергшихся пол-

ноценному метаболизму. Характерным для детского возраста является быстрое развитие вторичного синдрома мальдигестии и мальабсорбции.

Усиление процессов гниения и брожения в просвете кишечника создает благоприятную среду для избыточного бактериального роста. Токсины, продукты жизнедеятельности бактерий, продукты неполного метаболизма в свою очередь стимулируют перистальтику кишечника, замыкая порочный круг [1, 6]. Токсическое повреждение клеточных эндотелиоцитов усугубляет мальабсорбцию, что патогенетически обосновывает включение в терапию ААД высокоактивных панкреатических ферментов.

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность использования ферментотерапии при лечении идиопатической антибиотикассоциированной диареи у детей.

Материалы и методы

Клиническое исследование проведено на базе пульмонологического отделения Луганской областной детской клинической больницы. Протокол исследования одобрен комитетом по биоэтике ГЗ «Луганский государственный медицинский университет». В исследование включено 52 детей в возрасте от 6 мес до 10 лет (средний возраст — $(2,8 \pm 2,0)$ года): 25 девочек и 27 мальчиков. Все пациенты получали 10-дневный курс АТ в связи с тяжелым рецидивирующим течением острых респираторных заболеваний, развитием бактериальных осложнений, а также с учетом возраста пациентов и наличия отягощенного преморбидного фона. Протокол исследования включал анализ клинко-анамнестических данных (специально разработанные анкеты), объективное обследование ребенка, общеклинические исследования крови, мо-

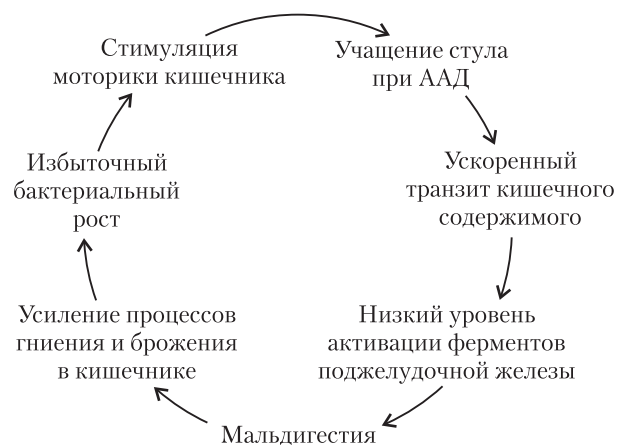


Рис. 1. «Порочный круг» в патогенезе идиопатической ААД

чи, кала, біохімічні дослідження крові, копрограмму, мікробіологічне дослідження кала, рентгенографію органів грудної клітки, УЗІ органів брюшної порожнини.

Критерії включення в дослідження: проведення АТ при гострих респіраторних захворюваннях в течение 1–10 сут; позитивна динаміка основного захворювання при призначенні антибіотиків; збільшення стула в середньому до 4–6 разів в сутки.

Критерії виключення: висока частота випорожнень (більше 8 разів в сутки); підвищення температури і інтоксикація, пов'язані з діареєю; різке погіршення загального стану, асоційоване з порушенням частоти стула; наявність в стулі патологічних домішок (кровь і гній); гіперчутливість до ферментних препаратів в анамнезі, патологія органів травлення; відмова дотримуватися правил проведення дослідження.

Пацієнти були розподілені на дві групи. В основній групі (32 хворих) додатково до базисної терапії призначали пробіотики і препарат «Пангрол 10 000» перорально в час основного прийому їжі 3 рази в сутки в суточній дозуванні 500 МЕ/кг по ліпазі в течение 10 днів. Контрольна група складалася з 20 осіб, отримували базисну терапію і пробіотики. Обидві групи були порівнювані за віком і співвідношенням статей.

Вибір препарату панкреатину був обумовлений наступними причинами:

- капсульна форма, що містить мікротаблетки, забезпечує високу ступінь активності вихідного субстрату (панкреатин), рівномірне перемішування з шлунковим вмістом і синхронне проходження в дванадцятипорожнину кишку за рахунок невеликого розміру;
- рН-чутлива оболонка захищає фермент від руйнування в шлунку і звільнює його в дванадцятипорожнинній кишці;
- в складі препарату відсутні жовчні кислоти;
- препарат не впливає на екзокринну функцію підшлункової залози;
- форма випуску дозволяє при використанні у маленьких дітей відкривати капсулу і приймати, не жуваючи, з невеликою кількістю води або соку, змішувати з їжею.

Ефективність включення в комплексну терапію препаратів панкреатину оцінювали за динамікою клініко-лабораторних даних (нормалізація частоти і характеру стула, зникнення стеатореї і креатореї в копрограммі). Інтенсивність диспептичного, болювого і діарейного синдромів оцінювали за 3-бальною шкалою: різко виражен (3 бали), помірно (2 бали) і слабо виражен (1 бал), немає симптомів

(0). Оцінку стану проводили в період розвитку ААД, на 3, 7, 10-і дні терапії.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою програми Microsoft Excel 2007 з розрахунком параметричних і непараметричних критеріїв.

Результати і обговорення

Всі діти, прийнявши участь в дослідженні, отримували АТ з приводу гострого респіраторного захворювання. У більшості дітей (31, або 59,6 ± 6,8 %) мала місце гостра внегоспітальна пневмонія, у 8 (15,4 ± 5,0 %) — бронхіоліт, у 4 (7,7 ± 3,7 %) — затяжне ускладнене перебіг ОРЗ, у 10 (19,2 ± 5,5 %) встановлено хламідійну і мікоплазменну етіологію гострого бронхіту.

Найбільш часто ААД розвивалася у дітей в віці від 1 до 3 років (27, або 51,9 ± 6,9 %). Дітей в віці до року було 12 (23,1 ± 5,8 %), від 4 до 6 років — 8 (15,4 ± 5,0 %), старші 7 років — 5 (9,6 ± 4,1 %). При вивченні клініко-анамнестических даних встановлено, що в штучному годуванні з народження перебували 35 (67,3 ± 6,5 %) дітей, 43 (82,7 ± 5,2 %) — отримували повторний курс АТ в поточному році, 34 (65,4 ± 6,6 %) мали відхилення в імунному статусі.

Діти отримували таку АТ: 35 (67,3 ± 6,5 %) — цефалоспориномі, 2 (3,8 ± 2,7 %) — захищеними пеницилінами, 13 (25,0 ± 6,0 %) — макролідами. В 28 (53,8 ± 6,9 %) випадках діти в стаціонарі отримували початкову АТ парентерально препаратами групи цефалоспоринов. Проявлення ААД у дітей манифестували в середньому на (2,4 ± 0,9) дні після початку АТ.

Першим клінічним проявленням ААД у 42 (80,8 ± 5,5 %) дітей було збільшення стула до 4–6 разів в сутки, у 10 (19,2 ± 5,5 %) — до 7–8 разів в сутки. У 32 (61,5 ± 6,7 %) пацієнтів одночасно з збільшеним стулом відзначають двох- або трікратну блювоту. Погіршення апетиту спостерігали у 37 (71,2 ± 6,3 %) дітей, 3 (5,8 ± 3,2 %) відмовлялися від їжі. Температура тіла у 36 (69,2 ± 6,4 %) дітей не підвищувалася. У 2 (3,8 ± 2,7 %) досліджуваних температура тіла підвищувалася до фебрильних цифр, однак достовірної зв'язки між підйомом температури і інтенсивністю діареї не відзначено. 14 (26,9 ± 6,1 %) пацієнтів були вялими, сонливими, періодично капризними.

В клінічній картині можна було виділити три провідних синдрома:

- інтестинальний — вздування живота, бурчання кишечника, м'який стілець з неперевареними залишками їжі;

Таблиця. Динаміка основних клінічних синдромів у дітей с ідіопатическою антибіотикасоційованою діареєю в ході лічення (середня оцінка по 3-бальній шкалі)

Синдром	До лічення	На 3-і сутки лічення		На 7-е сутки лічення		На 10-е сутки лічення	
		Основна група	Контрольна група	Основна група	Контрольна група	Основна група	Контрольна група
Діарейний	2,6 ± 0,1	0,6 ± 0,2*	1,2 ± 0,3**	0,4 ± 0,1*	7,0 ± 0,3*	0,2 ± 0,1*	0,3 ± 0,1*
Диспептичний	2,4 ± 0,5	0,4 ± 0,1*	1,1 ± 0,2**	0,2 ± 0,1*	8,0 ± 0,4*	0*	0,2 ± 0,1*
Болевої	1,8 ± 0,3	0,3 ± 0,1*	0,9 ± 0,3*	0,2 ± 0,1	0,5 ± 0,3*	0*	0*

Примечание. *Различия с показателями до начала лечения статистически значимы.

**Различия с показателями основной группы статистически значимы.

- диспептичний — зниження апетита, срыгивание, отрыжка, тошнота, рвота;
- болевой — боли в животе различной интенсивности (от ноющей до схваткообразной).

При макроскопическом исследовании кала выявлено, что у 32 ((61,5 ± 6,7) %) пациентов испражнения были более светлого, чем обычно, цвета, с прожилками зелени. По консистенции стул у 39 ((75,0 ± 6,0) %) обследованных имел вид жидкой кашицы, у 11 ((21,2 ± 7,2) %) — водянистый характер. Слизь в кале обнаружена у 46 (88,5 ± 4,4) % пациентов. Пациентов с признаками крови в стуле в исследование не включали. В копрограмме нейтральный жир выявлен у каждого второго пациента, йодофильная флора — у 32 ((61,5 ± 6,7) %) детей, мыла — у 5 ((9,6 ± 4,1) %), непереваренная клетчатка — у 30 ((57,7 ± 6,7) %), крахмал — у 18 (34,6 ± 6,6) %, мышечные волокна — у 2 (3,8 ± 2,7) %).

При анализе кала на дисбактериоз в большинстве случаев выявлена условно-патогенная флора: *Klebsiella oxytoca* — у 14 (26,9 ± 6,1) % пациентов, *Enterobacter cloacae* — у 3 ((5,8 ± 3,2) %), *Enterobacter aerogenes* — у 8 ((15,3 ± 5,0) %), *Staphylococcus aureus* — у 6 ((11,5 ± 4,4) %) детей. У 1 ((1,9 ± 1,9) %) ребенка обнаружена *Pseudomonas aerogenosa* и у 1 (1,9 ± 1,9) % — *Citrobacter*. Кро-

ме того, у большинства обследованных детей отмечено снижение количества бифидобактерий, кишечных палочек.

Назначение пробиотических препаратов положительно влияло на клинические проявления ААД у большинства пациентов (таблица). Однако дополнительное включение в схему лечения препарата «Пангрол» позволило достичь более быстрых позитивных сдвигов в клинической симптоматике. Так, на 3-и сутки наблюдения диарея сохранялась у 4 ((12,5 ± 5,8) % детей основной и у 8 ((40,0 ± 10,9) %) — контрольной группы ($p < 0,05$), хотя интенсивность синдрома достоверно снижалась у детей в обеих группах наблюдения (рис. 2).

Препарат также положительно влиял на динамику проявлений диспептического синдрома: срыгивание, тошнота отмечены на 3-и сутки терапии у 5 ((15,6 ± 6,4) % детей основной и у 9 ((45,0 ± 11,1) %) — контрольной группы ($p < 0,05$). Жалобы на периодические боли в животе на момент первого контрольного обследования предъявляли соответственно 3 ((9,4 ± 5,2) %) и 5 ((25,0 ± 3,75) %) детей. Достоверно реже беспокоил детей, получавших «Пангрол», метеоризм: 2 ((6,3 ± 4,3) %) и 7 ((35,0 ± 10,7) %) соответственно, $p < 0,05$. Медленнее всего у наблюдае-

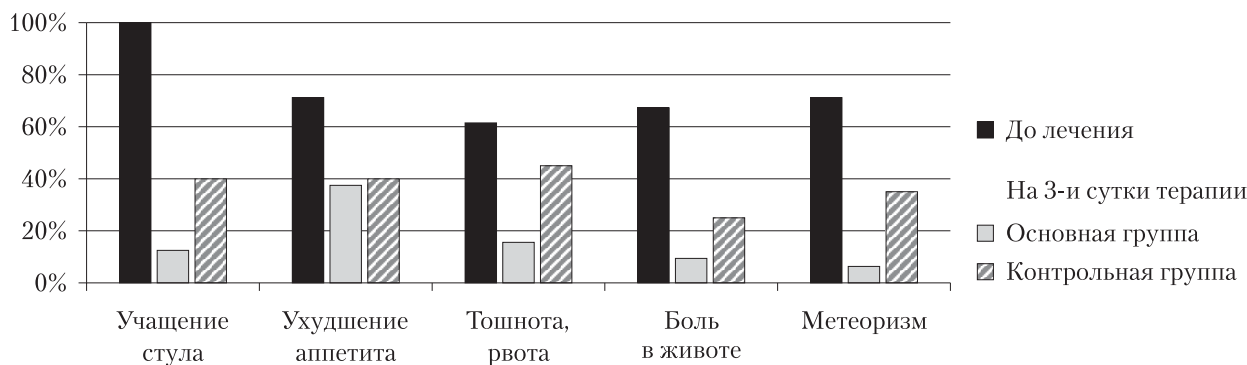


РИС. 2. Клінічні симптоми у дітей с ідіопатическою антибіотикасоційованою діареєю на 3-і сутки терапії

мых детей улучшался аппетит, что можно объяснить влиянием на данный симптом, кроме проблем с ЖКТ, интоксикации и проявлений основного заболевания.

У пациентов, получавших пробиотики в сочетании с препаратом панкреатина, стул нормализовался в среднем на $(2,1 \pm 0,6)$ суток после начала терапии, что было достоверно раньше, чем в группе сравнения (на $(4,3 \pm 0,7)$ суток; $p < 0,05$). У пациентов основной группы на фоне лечения быстрее улучшалась консистенция кала — испражнения приобретали вид кашицы в среднем на $(1,0 \pm 0,4)$ суток, тогда как в группе сравнения — на $(2,3 \pm 1,2)$ суток ($p < 0,05$). К 10-м суткам разница в интенсивности болевого, диспептического и диарейного синдрома между группами нивелировалась.

Включение в схему лечения детей с ААД панкреатина позволило нормализовать показатели копрограммы у большинства детей по данным контрольного исследования кала на 7-е сутки терапии. Только у 4 ($(12,5 \pm 5,8)$ %) детей обнаруживалась слизь. Нейтрального жира, крахмала, непереваренной клетчатки, йодофильной флоры в кале у пациентов данной группы не было. В испражнениях 5 ($(25,0 \pm 9,7)$ %) пациентов группы контроля выявлен нейтральный жир, у 4 ($(20,0 \pm 8,9)$ %) — непереваренная клетчатка, у 3 ($(15,0 \pm 8,0)$ %) — йодофильная флора.

Быстрая положительная динамика клинических проявлений ААД у детей, получавших наряду с пробиотиками препарат «Пангрол», позволила продолжить лечение основного заболевания без замены антибиотика в 28 ($(87,5 \pm 5,8)$ %)

случаях. Лишь у 2 пациентов антибактериальный препарат был заменен в связи с негативными проявлениями со стороны ЖКТ. В то же время АБ пришлось заменить в первые 5 суток в связи с продолжающимся диарейным синдромом у 7 ($(35,0 \pm 10,7)$ %; $p < 0,05$) пациентов группы контроля.

Побочных эффектов и случаев непереносимости препарата «Пангрол» в ходе исследования не наблюдали.

Выводы

Включение в схему терапии детей с ААД панкреатина («Пангрол») наряду с пробиотиками оказывает положительное влияние на динамику диарейного, болевого и диспептического синдромов, позволяет нормализовать процессы пищеварения. Эффективность применения ферментных препаратов в данном случае может быть обусловлена восстановлением внутренней среды в просвете кишки за счет улучшения переваривания пищевых субстратов, уменьшения интенсивности бактериального роста, снижения токсического воздействия на эндотелиоциты и как следствие — нормализации моторики кишечника. Быстрая положительная динамика клинических проявлений ААД позволяет в большинстве случаев продолжить базисную терапию основного заболевания без замены антибиотика. Сбалансированное содержание панкреатических ферментов и удобство формы выпуска позволяет использовать препарат «Пангрол» у детей различных возрастных групп без риска развития побочных эффектов.

Список литературы

1. Губергриц Н.Б., Христин Т.Н. Клиническая панкреатология. — Донецк: Лебедь, 2000. — 416 с.
2. Иванько О.Г., Радутная Е.А. Лекарственная форма *Lactobacillus acidophilus* снижает частоту диареи, вызванной токсинами *Clostridium Difficile* A+B, у детей, получающих антибиотикотерапию // Запорож. мед. журн. — 2005. — № 2. — С. 65–68.
3. Иванько О.Г., Пацера М.В., Радутна О.А. Клінічна характеристика та механізми формування уражень кишечника під час терапії антибіотиками у дітей. Проект робочої класифікації. Застосування пробіотиків у лікуванні та профілактиці // ПАГ. — 2011. — № 1. — С. 33–39.
4. Майданник В.Г. Антибиотикоассоциированная диарея у детей. — К.: ВБ «Аванпост-Прим», 2011. — 250 с.
5. Малов В.А. Антибиотикоассоциированные диареи // Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2002. — № 1 (4). — С. 27.
6. Харченко Н.В. К вопросу о терапии синдрома мальдигестии // Новости медицины и фармации. — 2009. — Вып. 16.
7. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346. — P. 334–339.
8. Beaugerie L, Flahault A, Barbut F et al. Antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* in the community // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 17. — P. 905–912.
9. Bouhnik Y, Rambaut J.C., Buts J.P. et al. Microflora and diarrhoea: antibiotic-associated diarrhoea // Gut. Microflora. — 2006. — P. 181–197.
10. Lonnermark E, Friman V, Lappas G. et al. Intake of *Lactobacillus plantarum* reduces certain gastrointestinal symptoms during treatment with antibiotics // J. Clin. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 44 (2). — P. 106–112.
11. Price A.B. Pseudomembranous colitis. — 2005. — P. 15–172.
12. Wistrom J, Norrby S.R., Myhre E.B. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2,462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study // J. Antimicrob. Chemother. — 2001. — Vol. 47. — P. 43–50.

М.Є. Маменко, О.І. Єрохіна, В.С. Гейвах

Застосування ферментних препаратів у лікуванні дітей з ідіопатичною антибіотикасоційованою діареєю

Наведено результати спостереження за 52 дітьми, які отримували антибіотикотерапію стосовно респіраторних захворювань та їхніх ускладнень бактеріальної етіології, мали вияви антибіотикасоційованої діареї (AAD), не пов'язаної етіологічно з *Clostridium difficile*. Продемонстровано позитивний вплив включення у терапевтичний комплекс препарату «Пангрол» на динаміку діарейного, больового і диспептичного синдромів. Доведено, що призначення цього високоактивного препарату панкреатину дає змогу своєчасно ліквідувати вияви синдрому мальдигестії, поліпшити самопочуття хворого і продовжити прийом антибіотика, призначеного емпірично або з урахуванням чутливості збудника основного захворювання. Застосування препарату «Пангрол» у комплексі з пробіотиками при лікуванні ідіопатичної AAD у дітей є патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним.

M.Ye. Mamenko, O.I. Yerokhina, V.S. Geyvah

The use of enzymatic preparations in the treatment of idiopathic antibiotic-associated diarrhea in children

The article presents the results of observations that involved 52 pediatric patients who received antibiotics for respiratory diseases and had manifestations of bacterial complications with manifestations of antibiotic-associated diarrhea (AAD) not related to *Clostridium difficile*. The positive impact of *Pangrol* usage on the dynamics of diarrhea, pain and dyspeptic syndromes has been demonstrated. It was proved that the usage of the enzyme drugs allows to arrest the manifestations of maldigestion syndrome. The patients feel better and keep taking the antibiotic which is taking empirically according to the response of the causative agent of the respiratory disease. The conclusion was made that the usage of the *Pangrol* in combination with probiotics in treatment of idiopathic antibiotic-associated diarrhea in children is based on pathogenesis of AAD and clinic efficiency. □

Контактна інформація

Маменко Марина Євгенівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри
91045, м. Луганськ, квартал 50-річчя Оборони Луганська, 1
Тел. (64) 253-05-03. E-mail: pediatrics_fpo@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 3 вересня 2012 р.