

© Коллектив авторов, 2011

Т.И. Рычкова<sup>1</sup>, О.В. Зайцева<sup>1</sup>, И.И. Ефремова<sup>2</sup>, Е.В. Стрига<sup>1</sup>,  
И.П. Остроухова<sup>1</sup>, Н.А. Чегодаева<sup>2</sup>

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СИНБИОТИКА НОРМОБАКТ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ АНТИБИОТИКО-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИЕЙ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

<sup>1</sup>ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Минздравсоцразвития России, <sup>2</sup>Детская городская клиническая больница св. Владимира, Москва

Авторы представляют результаты применения синбиотика Нормобакт для профилактики и лечения антибиотико-ассоциированной диареи (ААД) у 63 детей в возрасте от 9 мес до 14 лет с инфекцией мочевой системы. 24 пациента получали Нормобакт с первого дня назначения антибиотика для профилактики ААД (1-я группа), 15 детей получали Нормобакт для лечения ААД (2-я группа), 24 ребенка не получали препарат на фоне антибактериальной терапии (контрольная группа). Прием Нормобакта пациентами 1-й группы сопровождался купированием развившейся ААД к концу 2-х суток от начала приема препарата и предупреждением ее развития, при назначении Нормобакта с лечебной целью – к 4-му дню. Наблюдение за пациентами, получавшими Нормобакт, не выявило ни одного случая развития отсроченной ААД, аллергических реакций и отказа детей от приема препарата.

**Ключевые слова:** дети, антибиотико-ассоциированная диарея, инфекция мочевой системы, синбиотик Нормобакт, эффективность, безопасность.

Authors present results of synbiotic preparation «Normobact» usage for prophylaxis and treatment of antibiotic-associated diarrhea (AAD) in 63 children aged 9 months – 14 years with urinary tract infection. 24 patients received Normobact from 1<sup>st</sup> day of antibiotic therapy («protected» penicillins or cephalosporins) for ADD prophylaxis (1<sup>st</sup> group), 15 – for ADD treatment (2<sup>nd</sup> group) and 24 patients did not receive Normobact during antibiotic therapy (control group). Prophylactic Normobact usage in 1<sup>st</sup> group led to prompt reduction of ADD if it developed (48 hours after treatment start) or to prevention of ADD development. In cases than Normobact was used for ADD treatment is signs was reduced on 4<sup>th</sup> day of therapy. 4-weeks follow up of children treated by Normobact did not show any cases of delayed ADD development, of allergic reaction and of refuse to use preparation.

**Key words:** children, antibiotic-associated diarrhea, urinary tract infection, synbiotic preparation «Normobact», efficacy, safety.

В структуре заболеваемости детей и подростков одно из ведущих мест принадлежит микробно-воспалительным заболеваниям мочевой системы, которые характеризуются не только высокой частотой встречаемости, но и склонностью к рецидивам. Основным этиологическим фактором возникновения инфекции мочевой системы (ИМС) являются грамотрицательные бактерии и, прежде всего, *E. coli*, частота обнаружения которой

в моче, по данным различных клинических центров, составляет от 41,3 до 83,3% [1].

Основной задачей в лечении больных ИМС являются ликвидация микробно-воспалительного процесса в почечной ткани и мочевыводящих путях, при этом успех лечения во многом определяется рациональной антимикробной терапией. Стартовой терапией ИМС являются «защищенные аминопенициллины» на основе амоксициллина с

### Контактная информация:

Рычкова Татьяна Ивановна – к.м.н., доц. каф. педиатрии ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития

Адрес: 115230 г. Москва, Варшавское шоссе, 42, стр. 3

Тел.: (499) 268-84-87, (495) 603-31-73, E-mail: tatrzychkova@rambler.ru

Статья поступила 8.06.11, принята к печати 27.06.11.

клавулановой кислотой (аугментин, амоксиклав). Аналогичным спектром антимикробного действия у детей с ИМС обладают цефалоспорины 2-го и 3-го поколений. Антибактериальная терапия – важнейшая составляющая в лечении детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями. Однако применение антибиотиков нередко приводит к осложнениям, среди которых особое место занимает нарушение микроэкологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): развитие диареи, метеоризма, болей в животе, стоматита.

Комплекс патологических сдвигов в составе микрофлоры кишечника с соответствующими клиническими проявлениями, развившийся вследствие применения антибиотиков, получил название «антибиотико-ассоциированная диарея» (ААД). Согласно общепринятому определению, ААД – это три и более эпизода неоформленного стула, развившихся на фоне применения антибактериальных препаратов вплоть до 4–8 недель после их отмены, если не выявлена другая причина диареи [2, 3]. Частота развития данного состояния у детей составляет 11–71%, причем наиболее часто ААД встречается у детей первых 3 лет жизни [4–6].

Одним из способов уменьшить вероятность возникновения или тяжесть течения ААД является применение препаратов, способствующих нормализации микрофлоры кишечника. К таким препаратам относятся пробиотики, пребиотики и синбиотики [7–10]. По определению ВОЗ, пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при употреблении в достаточном количестве оказывают позитивное воздействие на здоровье. Пробиотики повышают колонизационную резистентность, снижают проницаемость стенки кишечника, нормализуют процессы пищеварения и иммунный ответ, предотвращают развитие аллергических осложнений. Пребиотики – это углеводы, не всасывающиеся, не расщепляющиеся в верхних отделах ЖКТ, которые селективно стимулируют рост и активность кишечной микрофлоры. К пребиотикам относятся лактулоза, олигофруктоза, инулин, галактоолигосахариды. Синбиотики – это препараты, содержащие в произвольной комбинации пробиотики и пребиотики. Учитывая их комплексный механизм действия, синбиотики нашли широкое применение в практической медицине. Многолетние клинические наблюдения свидетельствуют об эффективности синбиотиков при коррекции нарушений микрофлоры кишечника различного генеза.

В настоящее время появился новый синбиотик Нормобакт, разрешенный к применению, начиная с 6-месячного возраста и состоящий из комбинации пробиотиков и пребиотиков. Пробиотики в составе Нормобакта представлены живыми бактериями *Lactobacillus acidophilus La-5* и *Bifidobacterium animalis Bb-12*, пребио-

тики – фруктоолигосахаридами. Дозозависимый пробиотический эффект обеспечивается высоким содержанием микроорганизмов – 1 саше содержит 4 млрд живых бактерий в соотношении 1:1, а пребиотики способствуют ускорению роста пробиотических бактерий. Витаминный комплекс в составе Нормобакта, в частности, витамины группы В, не только участвует в обмене веществ кишечной микрофлоры, но также в синтезе ацетилхолина, который регулирует моторную функцию кишечника. Восстанавливая микрофлору кишечника, Нормобакт препятствует распространению патогенных микроорганизмов, способствует восстановлению природного баланса микрофлоры кишечника, обеспечивает защиту кишечника от его колонизации болезнетворными патогенными микроорганизмами, улучшает пристеночное всасывание ионов кальция, железа, витаминов. Доказана высокая эффективность одномоментного приема Нормобакта и антибиотиков [11].

С целью изучения эффективности и безопасности синбиотика Нормобакт для профилактики и лечения ААД у детей с ИМС нами было проведено открытое проспективное исследование в параллельных группах. Работа осуществлялась под руководством сотрудников кафедры педиатрии ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития РФ (зав. проф. О.В. Зайцева) на клинической базе ДГКБ св. Владимира г. Москвы. Исследование проводилось в строгом соответствии с требованиями Хельсинской декларации (WMA, 1964) и «Декларации о политике в области обеспечения прав пациентов в Европе» (WHO/EURO, 1994).

Под нашим наблюдением находилось 63 ребенка в возрасте от 9 месяцев до 14 лет (35 девочек и 28 мальчиков, из них 30 пациентов раннего возраста), госпитализированных с направляющими диагнозами ИМС (10), острый пиелонефрит (18), хронический пиелонефрит (35). Длительность основного заболевания составила от нескольких дней до 8 лет. Все пациенты получали «защищенные аминокислоты» (амоксиклав/аугментин) или цефалоспорины 2–3-го поколений в возрастных дозировках. Курс лечения составил не менее 7 дней.

Критериями исключения стало наличие: острой кишечной инфекции; индивидуальной непереносимости биопрепаратов в анамнезе; одномоментного назначения других биопрепаратов; отсутствия информированного согласия родителей или опекунов.

Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа (24 ребенка) – с первого дня назначения антибиотика получали Нормобакт с профилактической целью; 2-я группа (15 детей) – пациенты с ААД, получавшие на фоне антибактериальной терапии Нормобакт с лечебной целью; 3-я группа – контрольная (24 ребенка) – пациенты, не получавшие биопрепаратов на фоне приема антибиотиков.

Синбиотик Нормобакт назначался в виде саше во время еды детям до 3 лет в дозе 1 саше в день;

детям от 3 до 12 лет – 1 саше в день с профилактической целью и 2 саше в день с лечебной целью; детям старше 12 лет – по 2 саше в день. Продолжительность курса лечения Нормобактом соответствовал курсу приема антибиотика и составила не менее 7 дней. В период клинических испытаний синбиотика Нормобакт наблюдаемые дети других пре- и пробиотических препаратов, а также продуктов, содержащих указанные ингредиенты, не получали.

Оценку эффективности и безопасности препарата проводили на основе динамического клинического наблюдения за состоянием пациентов. У пациентов ежедневно оценивали аппетит, состояние слизистой оболочки полости рта, наличие метеоризма, болей в животе, изменение частоты и характера стула, индивидуальные реакции на прием препарата, его органолептические свойства.

Всем больным проводили клинико-лабораторное и инструментальное обследование, соответствующее профилю заболевания.

У всех детей при поступлении отмечались типичные клинико-лабораторные проявления ИМС: учащенное или редкое мочеиспускание, беспокойство, боли в животе, боку или поясничной области, лихорадка от субфебрильных цифр до 39 °С, мочевого синдром в виде лейкоцитурии от 8–10 до «сплошь все поле зрения», микроэритроцитурии от 2 до 7 в поле зрения, у 20 больных отмечалась транзиторная микропротеинурия до 0,4 г/л. При УЗИ почек выявлены диффузные изменения паренхимы почек у всех пациентов, отечность стенки лоханки (пиелит) – у 15, отечность стенки мочевого пузыря (цистит) – у 5, сочетание УЗИ признаков пиелита и цистита – у 3, признаки нейрогенного мочевого пузыря – у 12 больных.

При сборе данных анамнеза обращало внимание, что более половины детей (34 ребенка) на первом году жизни получали искусственное вскармливание с рождения, 31,7% детей (20) входили в группу диспансерного наблюдения как часто болеющие. Сопутствующая патология была представлена атопическим дерматитом в стадии ремиссии без проявлений гастроинтестинальной аллергии у 6 детей и аллергическим ринитом у одного ребенка. Хронический гастродуоденит в анамнезе отмечен у 2 пациентов. Дисфункция толстой кишки в

виде склонности к запорам (урежение стула, плотная его консистенция, «овечий» стул) отмечалась у 8 (12,6%) пациентов. Антибактериальную терапию «защищенными пенициллинами» или цефалоспорины ранее получали 52 ребенка (82,5%), аллергических реакций на этом фоне отмечено не было, однако возникновение выраженной диареи во время приема антибиотиков отмечали родители 18 пациентов (22,2%). Эти данные согласуются с результатами исследования О.В. Кладовой и др. [2], в котором была установлена гиподиагностика ААД в 36% случаев.

Анализ полученных данных показал, что при профилактическом назначении Нормобакта (начиная с первых суток антибактериальной терапии – 1-я группа) клинические признаки ААД были отмечены только у 16,6% пациентов, что достоверно реже, чем у детей группы контроля, которые синбиотик не получали ( $p < 0,001$ ) (см. таблицу). В то же время ААД дебютировала у половины детей группы контроля, причем степень выраженности клинических проявлений была существенно тяжелее. Так, в 1-й группе ААД проявлялась в виде кратковременных абдоминальных болей у 2 пациентов, умеренного вздутия живота – у одного ребенка, однократного разжиженного стула – у одного ребенка и двухкратного – у 2 детей. Диарея носила кратковременный характер и в среднем сохранялась 2 дня. Строго говоря, согласно классическому определению ААД, эти дети не должны быть отнесены в группу, сформировавших ААД, однако мы сочли целесообразным отметить в данной работе и незначительные расстройства ЖКТ функционального характера у детей, получавших антибиотики в сочетании с синбиотиком.

В то же время в контрольной группе (дети, не получавшие синбиотик) симптомы ААД были нами отмечены у каждого второго пациента, что в 3 раза чаще, чем в 1-й группе. Наиболее часто ААД развивалась у детей первых 3 лет жизни (87,5%), что в 5,3 раза чаще, чем в группе, получавшей синбиотик с профилактической целью ( $p < 0,001$ ). ААД у всех больных контрольной группы проявлялась выраженной диареей от 2 до 4 раз в сутки, длительностью до 6 дней (в среднем  $4,9 \pm 1,2$  дня), сопровождалась кратковременным снижением аппетита и умеренными болями в животе в тече-

Таблица

Частота ААД у наблюдаемых детей с ИМС

Возраст детей	1-я группа* (n=24)	2-я группа (n=15)	Контрольная группа (n=24)
До 3 лет	2 (25%)*	13 (100%)	7 (87,5%)
От 3 до 6 лет	1 (10%)	2 (100%)	3 (33,3%)
От 7 до 14 лет	1 (10%)	–	1 (14,3%)
<b>Итого</b>	<b>4 (16,6%)**</b>	<b>15 (100%)</b>	<b>12 (50%)</b>

\*у детей 1-й группы имели место незначительные функциональные расстройства ЖКТ; \*\* $p < 0,05$ ; \*\*\* $p < 0,001$  при сравнении с показателями контрольной группы.

ние 4–5 дней. Полное купирование симптомов диареи и сопутствующих симптомов раздражения кишечника регистрировалось через 2–4 дня после окончания курса лечения антибиотика ( $p < 0,05$ ).

Несколько иное течение АДД было у детей 2-й группы, которым Нормобакт назначался с лечебной целью уже при наличии симптомов АДД. Признаки АДД у всех детей этой группы дебютировали в первые 2 дня приема антибиотика и купировались только к 4-му дню от начала приема Нормобакта, в то время как клинические признаки АДД у детей 1-й группы купировались на фоне приема Нормобакта уже к концу 2-х суток. У всех пациентов 2-й группы нормализация аппетита отмечена в течение первых 2 суток, исчезновение метеоризма и болей в животе – к 3-му дню, симптомы диареи купировались на 4-й день приема синбиотика (на фоне продолжения антибактериальной терапии).

Наблюдение в течение 4 недель за пациентами, получавшими в отделении Нормобакт, не выявило ни одного случая развития отсроченного появления АДД. Кроме того, изучение динамики клинических проявлений у детей с ранее имеющимися функциональными нарушениями ЖКТ показало, что включение синбиотика Нормобакт в комплексную терапию наблюдаемых больных способствовало купированию таких симптомов, как склонность в запорам, «овечий» стул и др.

Необходимо отметить, что при приеме синбиотика Нормобакт нами не было отмечено случаев аллергических реакций, отказа детей от приема препарата. Родители и медперсонал отметили преимущество препарата – возможность применения Нормобакта как в сухом, так и в разведенном виде (в воде, йогурте).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что нарушение микроэкологии кишечника, связанное с применением антибиотиков, является серьезной проблемой педиатрии. Разработка эффективных путей профилактики и лечения данного состояния чрезвычайно актуальна, особенно у детей раннего возраста. Совместное применение пробиотиков и пребиотиков на фоне антибактериальной терапии позволяет снизить

риск АДД или уменьшить степень ее клинических проявлений.

Представленные результаты применения синбиотика Нормобакт свидетельствуют о высокой эффективности его назначения, как с профилактической, так и с лечебной целью. Прием Нормобакта достоверно снижает частоту развития АДД у детей, а в случае ее развития способствует уменьшению выраженности и длительности симптомов АДД. Кроме того, Нормобакт оказывает нормализующее влияние на функциональную деятельность ЖКТ у большинства больных, получавших антибиотикотерапию, что позволяет применять этот синбиотик для коррекции дисфункций и дисбактериоза кишечника у детей, начиная с 6-месячного возраста. Приятные вкусовые качества и удобство применения Нормобакта облегчают использование его у детей различных возрастных групп, в том числе раннего возраста.

### Выводы

1. Синбиотик Нормобакт, состоящий из комбинации пробиотиков (*Lactobacillus acidophilus La-5* и *Bifidobacterium animalis Bb-12*) и пребиотиков (фруктоолигосахаридов), является высокоэффективным средством для лечения и профилактики АДД у детей с 6-месячного возраста и подростков.

2. Профилактическое применение Нормобакта одновременно с назначением антибиотика позволяет снизить вероятность развития АДД или уменьшить степень выраженности ее клинических проявлений.

3. Назначение Нормобакта с лечебной целью у пациентов с АДД оказывают нормализующее влияние на функции ЖКТ и способствует быстрому купированию симптомов диареи.

4. Установлена хорошая переносимость синбиотика Нормобакт детьми с ИМС, получающих антибактериальную терапию. На фоне лечения Нормобактом нами не отмечено ухудшения самочувствия у пациентов, развития аллергических реакций или других нежелательных эффектов, что свидетельствует о его высоком профиле безопасности.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Зоркин С.Н., Пинелис В.Г., Гусарова Т.Н., Арсеньева Е.Н. К вопросу о профилактике рецидивов инфекции мочевых путей. РМЖ. 2006; 14 (12): 925–927.
2. Горелов А.В., Усенко Д.В. Современные подходы к профилактике антибиотико-ассоциированной диареи у детей. Педиатрия. 2005; 2: 52–55.
3. Кладова О.В., Ивашкина Н.Ю., Шустер А.М. и др. Профилактическая и терапевтическая эффективность Аципола при антибиотико-ассоциированной диарее у детей. Детские инфекции. 2009; 1: 44–47.
4. Turck D, Bernet JP, Marx J, et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2003; 37 (1): 22–26.
5. Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL, et al. *Lactobacillus GG* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. J. Pediatr. 1999; 135: 564–568.
6. Arvola T, Laiho K, Torkkeli S, et al. Prophylactic *Lactobacillus GG* reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. Pediatrics. 1999; 104: 64.
7. Савенкова М.С. Лечение инфекций: антибактериальное и пробиотическое воздействие. Consilium medicum. Педиатрия. 2008; 1: 38–40.
8. Усенко Д.В., Мазуник Н., Горелов А.В. Пробиотики в комплексной терапии острых респираторных инфекций. Педиатрия. 2007; 1: 60–63.
9. Феклисова Л.В. Применение лактозосодержащих пробиотиков: оценка многолетнего использования Аципола в педиатрической практике. Педиатрия. 2007; 2: 123–127.
10. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В., Воробьев А.А. Микробиологические изменения кишечника и их коррекция с помощью лечебно-профилактических препаратов. Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. 2003; 20: 66–76.
11. Боровик Т.Э., Семенова Н.Н., Куцафина Е.К. и др. Оценка клинической эффективности БАД к пище синбиотического действия «Нормобакт» у детей с хирургической и соматической патологией. Педиатрия. 2010; 89 (5): 124–129.