

Prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea at an early age

R. V. Kozhevnik

Department of Pediatrics No 1, Neonatology and Bioethics; National Medical University of Odessa, Ukraine

Corresponding author: romankozh@gmail.com. Manuscript received October 18, 2013; accepted December 05, 2013

Abstract

Diarrhea that occurs during treatment with antibiotics and has no other apparent reasons is defined as antibiotic-associated diarrhea (AAD). The purpose of the study was to investigate the efficacy and safety of probiotics containing *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11, *Lactobacillus acidophilus* Rosell-52 for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea in children aged 0-3 years. A randomized, single-center study was conducted that included 60 children, both male and female, aged 1-36 months who have received parenteral antibiotic therapy during at least 7 days. All children were divided into 2 groups: treatment group (I) consisted of 30 children who have administered probiotics (since the first day of treatment), and control group (II) of 30 children who have received standard treatment without probiotics. Episodes of diarrhea, their duration and time of origin were recorded. Severity of dyspeptic symptoms was expressed in points. The high incidence (40%) of AAD in children aged 0-3 years determines the need for prevention with the use of probiotics. The most significant risk factors were the use of artificial lung ventilation (OR = 23.00, 95% CI 2.20-565.25), hospital stay longer than 10 days (OR = 6.00, 95% CI 1.30-29.67), cephalosporin-aminoglycoside combinations (OR = 6.42, 95% CI 1.23-36.74). Administration of probiotic containing *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11, *Lactobacillus acidophilus* Rosell-52 decreased the odds of AAD onset nearly threefold, its duration - nearly by half, as well as reduced severity of clinical symptoms of diarrhea, so that the probiotic can be recommended as a preventive and therapeutic agent.

Key words: diarrhea, probiotics, *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11, cephalosporin, aminoglycoside.

Профилактика и лечение антибиотик-ассоциированной диареи у детей раннего возраста

Введение

Диарея, возникающая на фоне применения антибактериальных средств и не имеющая других явных причин, определяется как антибиотик-ассоциированная диарея (ААД). Критериями данного синдрома являются жидкий или кашицеобразный стул с частотой более 3 раз в сутки и/или суточное количество кала более 200 г. ААД может развиваться в период от 2 часов после приема антибиотика до 8 недель после его отмены [5, 15].

Частота развития ААД среди детей больше всего зависит от вида применяемого антибактериального средства и варьирует в пределах 8-30% [12]. В структуре заболеваемости лидирует идиопатическая форма, составляющая 80-90%. Остальные 10-20% всех случаев диареи, развившейся вследствие антибиотикотерапии, связаны с *C. difficile* [4]. Несмотря на то, что только у 10-20% пациентов с ААД обнаруживаются токсигенные штаммы *C. difficile*, в последнее время внимание ученых сосредоточено именно на данном микроорганизме. Это обусловлено, прежде всего, тем, что указанный микроорганизм способен вызвать серьезные клинические проявления в виде псевдомембранозного колита (ПМК), заканчивающегося в 30-40% случаев летальным исходом [7, 10, 12]. Среди детей первых трех лет жизни носительство достигает 50-65% и уменьшается с возрастом [8]. На сегодняшний день в Украине отсутствуют данные в отношении частоты развития ААД у детей.

Выделяют следующие факторы риска развития ААД [1, 3, 5, 6]: длительное пребывание в стационаре; нахождение в палате с другими пациентами, инфицированными *C. difficile*; лечение в палатах интенсивной терапии; возраст до 3 лет; перенесенные оперативные вмешательства; зондовое питание; состояние иммуносупрессии; наличие сопутствующей анемии, дефицита массы тела; применение антацидных препаратов; тяжелая сопутствующая патология (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, почечная недостаточность и др.). Не доказана положительная связь частоты возникновения диареи с путем введения и длительностью антибактериальной терапии. В ряде исследований показано, что тяжелые формы ААД могут развиваться даже после однократного приема антибиотика [11].

В настоящее время накоплен достаточный опыт применения пробиотических препаратов при ААД. Наиболее изученными в этом плане являются следующие микроорганизмы: *Saccharomyces boulardii*, бактерии родов *Lactobacillus* (*L. rhamnosus* (штамм GG), *L. casei*, *L. acidophilus*), *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. lactis*). Пробиотики могут применяться в качестве средств профилактики диареи, а также с лечебной целью. Показано, что пробиотики, содержащие штамм *Lactobacillus GG*, *L. sporogenes* и *Saccharomyces boulardii*, обладают значительным эффектом в профилактике развития ААД [9,

Пробиотик, содержащий *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11, *Lactobacillus acidophilus* Rosell-52, дозировался согласно инструкции: по ½ капсулы 2 раза в день. Содержимое капсулы смешивали с едой.

О переносимости препарата судили по субъективным и объективным данным, полученным в процессе лечения. Переносимость оценивалась в баллах (1 балл - крайняя недовлестворительная, 2 балла - недовлестворительная, 3 балла - удовлетворительная, 4 балла - хорошая, 5 баллов - очень хорошая).

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием пакетов STATISTICA 7.0 и Microsoft Excel 2003 с интеграцией AtteStat 12.5, интернет-калькулятора SISA (Simple Interactive Statistical Analysis).

Результаты и обсуждение

Средний возраст на момент первичного осмотра составил 15 месяцев; среди детей было 37 мальчиков и 43 девочки. Дети до года составили 57,5% (46 детей), от года до 3 лет - 42,5% (37). Структура распределения детей по основному заболеванию была следующей: 27 детей с острым бронхитом (16 детей в основной группе, 11 - в контрольной), 31 ребенок с пневмонией (15 - в основной группе, 16 - в контрольной) и 22 ребенка с инфекцией мочевыделительной системы (9 - в основной группе, 13 - в контрольной). Достоверных различий между группами по возрасту и заболеваниям не отмечено.

Продолжительность курса антибактериальной терапии у детей обеих групп варьировала от 7 до 25 дней.

Большая часть детей получала комбинацию цефалоспоринов с аминогликозидами: 14 детей основной группы и 13 - контрольной; 11 детей основной группы и 12 детей контрольной группы получали монотерапию цефалоспорином. Полусинтетические «азацицильные» пенициллины получали 10 и 8 детей в основной и контрольной группах, соответственно. Монотерапия аминогликозидами была использована у 5 детей из основной и 7 детей из контрольной групп.

Изучались следующие факторы риска развития антибиотик-ассоциированной диареи: длительность

13, 14, 16-18]. *S. boulardii* снижал частоту возникновения антибиотик-ассоциированной диареи на 61%, а лактобактерии - на 66% [9, 14, 18]. Применение *Bifidobacterium lactis* в сочетании с *S. thermophilus* профилактической целью предотвращало развитие ААД у грудных детей [2].

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность применения пробиотика, содержащего *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11, *Lactobacillus acidophilus* Rosell-52, для профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи у детей первых трех лет жизни.

В задачи исследования входили: установление частоты возникновения ААД у детей возраста от 0 до 3 лет; определение значимых факторов риска развития ААД; оценка лечебно-профилактической эффективности и безопасности пробиотика, содержащего *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11, *Lactobacillus acidophilus* Rosell-52, в отношении диареи, связанной с приемом антибиотиков, у детей. Исследование проводилось на базе Одесской областной детской клинической больницы.

Материал и методы

В исследование были включены 80 детей обоего пола, возрастом 1-36 месяцев с острой патологией дыхательной и мочевыделительной системы, которые получали парентеральную антибактериальную терапию в возрастной дозировке не менее 7 дней. Критериями исключения были: отсутствие информированного согласия родителей; острая патология желудочно-кишечного тракта, пороки развития желудочно-кишечного тракта, первичный иммунодефицит, синдром мальабсорбции. Диагностическими критериями ААД явились: разжижение или изменение стула по сравнению с привычной частотой и характером стула у данного ребенка; появление или увеличение количества патологических примесей на фоне антибиотикотерапии (при отсутствии других причин). Все дети случайным образом были распределены на 2 группы. Первую (I), основную группу, составили 30 детей, которые на фоне антибиотикотерапии получали исследуемый пробиотик (с первого дня лечения), вторую (II), контрольную группу, 30 детей, которые получали базисную терапию без пробиотического препарата.

Все участвовавшие дети проходили клинико-лабораторное обследование. Оценивались жалобы матери и объективные данные, в том числе температура тела, кратность и консистенция испражнений, наличие патологических примесей в кале, объем живота, динамика массы тела. Лабораторные исследования включали в себя общие анализы крови и мочи, копрограмму, бактериологическое исследование кала. Степень выраженности симптомов ААД, таких как обильный жидкий стул, кишечные колики, метеоризм, рвота, оценивалась в баллах: 0 - отсутствие, 1 - умеренно выраженный, 2 - значительно выраженный.

госпитализации, вид применяемого антибактериального средства, применение моно- или комбинированной терапии, нахождение ребенка на ИВЛ, наличие сопутствующей анемии, белково-энергетической недостаточности (БЭН). Анализ влияния факторов риска на частоту развития ААД представлен в таблице 1.

Высокие показатели отношения шансов развития ААД были у детей с такими факторами риска, как нахождение на искусственной вентиляции легких и длительность госпитализации более 10 дней. Возможно, это связано с возрастанием степени колонизации *C. difficile* как нозокомальной флорой, ответственной за развитие антибиотик-ассоциированной диареи. На частоту развития в большей степени влияли применение

в качестве лечения основного заболевания комбинации цефалоспоринов и аминогликозидов, а также монотерапии цефалоспорином. Меньшие показатели отмечены при лечении полусинтетическими пенициллинами и аминогликозидами. Наличие анемии и БЭН у детей увеличивает шансы появления ААД, однако, ввиду малой выборки, эти данные не достоверны.

В контрольной группе ААД развилась у 16 детей (40%), тогда как в основной группе - только у 5 детей (12,5%). Отмечено достоверное уменьшение эпизодов ААД на фоне приема пробиотика - ARR = 0,27 (95% ДИ 0,09-0,45). Количество пациентов, нуждающихся в лечении (NNT), составило 4 (95% ДИ 2-11), что подтверждает ценность и значения пробиотика, содержащего *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11, *Lactobacillus acidophilus* Rosell-52, для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи у детей.

Диарея, связанная с приемом антибиотиков, развивалась в среднем на 5,8 ± 1,15 день у детей основной группы и на 6,62 ± 0,72 день - у детей контрольной группы. Достоверных различий по времени возникновения ААД среди основной и контрольной групп выявлено не было (p > 0,05). Продолжительность диареи у детей основной группы была достоверно меньше (4,43 ± 0,47 дней) по сравнению с контрольной группой (2,8 ± 0,37), p < 0,05. Представленные данные подтверждают ле-

госпитализации, вид применяемого антибактериального средства, применение моно- или комбинированной терапии, нахождение ребенка на ИВЛ, наличие сопутствующей анемии, белково-энергетической недостаточности (БЭН). Анализ влияния факторов риска на частоту развития ААД представлен в таблице 1.

Высокие показатели отношения шансов развития ААД были у детей с такими факторами риска, как нахождение на искусственной вентиляции легких и длительность госпитализации более 10 дней. Возможно, это связано с возрастанием степени колонизации *C. difficile* как нозокомальной флорой, ответственной за развитие антибиотик-ассоциированной диареи. На частоту развития в большей степени влияли применение

в качестве лечения основного заболевания комбинации цефалоспоринов и аминогликозидов, а также монотерапии цефалоспорином. Меньшие показатели отмечены при лечении полусинтетическими пенициллинами и аминогликозидами. Наличие анемии и БЭН у детей увеличивает шансы появления ААД, однако, ввиду малой выборки, эти данные не достоверны.

В контрольной группе ААД развилась у 16 детей (40%), тогда как в основной группе - только у 5 детей (12,5%). Отмечено достоверное уменьшение эпизодов ААД на фоне приема пробиотика - ARR = 0,27 (95% ДИ 0,09-0,45). Количество пациентов, нуждающихся в лечении (NNT), составило 4 (95% ДИ 2-11), что подтверждает ценность и значения пробиотика, содержащего *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11, *Lactobacillus acidophilus* Rosell-52, для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи у детей.

Диарея, связанная с приемом антибиотиков, развивалась в среднем на 5,8 ± 1,15 день у детей основной группы и на 6,62 ± 0,72 день - у детей контрольной группы. Достоверных различий по времени возникновения ААД среди основной и контрольной групп выявлено не было (p > 0,05). Продолжительность диареи у детей основной группы была достоверно меньше (4,43 ± 0,47 дней) по сравнению с контрольной группой (2,8 ± 0,37), p < 0,05. Представленные данные подтверждают ле-

Таблица 1

Оценка факторов риска развития ААД у детей

| Факторы | ОШ | 95% ДИ | χ ² | p |
|------------------------------|-------|-------------|----------------|-------|
| Нахождение на ИВЛ | 23,00 | 2,20-565,25 | 9,08 | 0,003 |
| Госпитализация более 10 дней | 6,00 | 1,30-29,67 | 5,69 | 0,01 |
| ЦФ+АГ | 6,42 | 1,23-36,74 | 5,17 | 0,02 |
| ЦФ | 5,25 | 1,01-29,36 | 3,92 | 0,04 |
| Пен | 2,27 | 0,40-13,22 | 0,48 | 0,48 |
| АГ | 2,33 | 0,35-16,42 | 0,35 | 0,55 |
| Наличие анемии | 2,95 | 0,60-15,14 | 1,43 | 0,23 |
| Наличие БЭН | 2,95 | 0,60-15,14 | 1,43 | 0,23 |

Примечание: ОШ - отношение шансов; ДИ - доверительный интервал; ЦФ+АГ - комбинация цефалоспоринов с аминогликозидами; ЦФ - монотерапия цефалоспорином; Пен - полусинтетические пенициллины; АГ - аминогликозиды.

чебную эффективность пробиотика, содержащего *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11, *Lactobacillus acidophilus* Rosell-52, в отношении длительности диареи.

У детей основной группы на 3 день оценки клинических проявлений средний балл типичных симптомов ААД был достоверно (p < 0,05) ниже, чем у детей контрольной группы: 4,6 ± 0,59 балла против 3,9 ± 0,28 балла; к 7 дню - 0 баллов против 1,3 ± 0,12 балла. Представленные данные суммированы в таблице 2.

Таблица 2

Сравнение исследуемых групп детей с ААД

| Показатели | Основная группа (с пробиотиком) | Контрольная группа (без пробиотика) |
|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| Диарея (количество случаев) | 5 | 16 |
| День появления диареи (дни) | 5,80 ± 1,15 | 6,62 ± 0,72 |
| Продолжительность диареи (дни) | 2,80 ± 0,37 ¹ | 4,43 ± 0,47 |
| Средний балл клинических проявлений | | |
| Первый день появления диареи | 4,60 ± 0,59 | 5,90 ± 0,36 |
| 3 день | 2,20 ± 0,42 ¹ | 3,90 ± 0,28 |
| 7 день | 0 | 1,30 ± 0,12 |

Примечание: ¹ - значимость различий по сравнению с контрольной группой, p < 0,05.

Хорошая оценка переносимости (4 балла) пробиотика была у 2 детей, у остальных 28 детей отмечена очень хорошая переносимость препарата (5 баллов). На протяжении всего исследования побочных эффектов при применении пробиотика, содержащего *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11, *Lactobacillus acidophilus* Rosell-52, отмечено не было.

Выводы

1. Высокая частота развития ААД у детей первых трех лет жизни (40%) определяет необходимость проведения профилактических мероприятий.

2. Достоверными факторами риска развития ААД у детей первых трех лет жизни явились: длительность госпитализации более 10 дней, проведение ИВЛ, применение комбинации антибиотиков.

3. Снижение почти в 3 раза шанса развития ААД на фоне приема пробиотика, содержащего *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11, *Lactobacillus acidophilus* Rosell-52,

уменьшение почти в 2 раза продолжительности, а также выраженности клинических проявлений диареи позволяют рекомендовать его в качестве профилактического и лечебного средства.

References

- Kozhevnik RV. Kliniko-epidemiologichesky analiz 1 faktory riska antibiotik-assotsirovannoy diarey u detey [Clinical, epidemiological analysis and risk factors of antibiotic-associated diarrhea in children]. *Perinatologiya i pediatriya* [Perinatology and pediatrics]. 2003;3:98-99.
- Correa NB, Patel I, Perna LA, Perna FJ, et al. A randomized formula controlled trial of *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus thermophilus* for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *Clin. Gastroenterol.* 2005;39(5):385-389.
- Aryaev M, Kukushkin V, Kozhevnik R, et al. Antibiotic-associated diarrhea in children: clinical and epidemiological features. *Acta Paediatrica.* 2009;98(Suppl. 460):446.
- Barbut F, Pett J-C. Epidemiology of *Clostridium difficile* - associated infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2001;7:405-410.
- Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *The New England Journal of Medicine.* 2002;346(5):334-339.
- Blignard GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J. Hosp. Infect.* 1998;40:1-15.
- Cleveland CI. *Clostridium difficile* - associated disease: New challenges from an established pathogen. *J. of Med.* 2006;73(2):187-197.
- Gogate A, De A, Nanivadekar R, et al. Diagnostic role of stool culture and toxin detection in antibiotic-associated diarrhea due to *Clostridium difficile* in children. *Indian J. Med. Res.* 2005;122(6):518-524.
- Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, et al. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomized, placebo-controlled trials. *Lancet. Infect. Dis.* 2006;6(6):374-382.
- Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile* - associated diarrhea and colitis. *Am. J. Gastroenterol.* 1997;92:739-750.
- Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001;47(1):43-50.
- Turck D, Bernert J, Marx J, et al. Incidence and risk factors for oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2003;37(1):22-26.
- Johnston BC, Supina AL, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ.* 2006;175(4):377-383.
- McFarland LV. Can *Saccharomyces boulardii* prevent antibiotic-associated diarrhea in children? *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2005;2(6):262-263.
- Hogenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, et al. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin. Infect. Dis.* 1998;27:702-710.
- Cremontini F, Di Caro S, Nista EC, et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhea. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002;16(8):1461-1467.
- LaRosa M, Bottaro G, Gulino N, et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with *Lactobacillus sporogenes* and fructooligosaccharides in children: A multicentric double-blind vs placebo study. *Misera Pediatr.* 2003;55(5):447-452.
- D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, et al. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: meta-analysis. *BMJ.* 2002;324(7350):1361-1366.