

Линекс в лечении антибиотик-ассоциированной диспепсии у детей с гастродуоденитами при антихеликобактерной терапии

И.В. Сичинава, А.В. Горелов, Е.В. Каннер

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (кафедра детских болезней)

*Рассмотрены подходы к профилактике и лечению антибиотик-ассоциированных диспепсий, развивающихся у детей при лечении хронических гастродуоденитов. Развитие дисбактериоза кишечника нередко наблюдается на фоне эрадикации *H. pylori*. Показано, что одним из наиболее эффективных препаратов для лечения и профилактики таких состояний является «Линекс». Проанализированы результаты исследований с применением этого препарата, продемонстрировано повышение эффективности антихеликобактерного лечения и положительное влияние линекса на кишечный микробиоценоз у детей с патологией гастродуоденальной зоны.*

Ключевые слова: диспепсия, антибиотики, гастродуоденит, линекс, *Helicobacter pylori*.

Введение

Одной из проблем, часто возникающих при лечении хронических гастродуоденитов у детей, является развитие дисбактериоза кишечника на фоне эрадикации *H. pylori*. Протоколы эрадикации микроорганизма предусматривают либо сочетанное назначение антибактериальных препаратов, либо несколько курсов лечения. В состав антихеликобактерных схем в различных комбинациях могут входить такие антибактериальные лекарственные средства (ЛС), как амоксициллин, макролиды (кларитромицин, рокситромицин, азитромицин), метронидазол, фуразолидон, субцитрат висмута, а также ЛС, снижающие желудочную секрецию (блокаторы протонного насоса или H_2 -гистаминовых рецепторов), которые тоже могут нарушать резистентность кишечной микрофлоры. Эрадикационная терапия при НР-ассоциированных заболеваниях нередко прекращается или прерывается из-за развития антибиотик-ассоциированной диспепсии (ААД) [1, 3–5].

Отсутствие общепринятых подходов к решению этой проблемы демонстрирует актуальность изучения вопросов профилактики ААД при эрадикационной хеликобактерной инфекции у детей, в том числе с использованием ЛС, положительно влияющих на кишечный микробиоценоз.

Цель работы

Целью работы является оценка возможности применения линекса для профилактики и лечения диспепсий, развивающихся у детей при проведении антихеликобактерной терапии.

Общие представления о микробиоценозе кишечника

Нормальный микробиоценоз представляет собой сложную ассоциацию микроорганизмов (МО), влияющих на жизнедеятельность друг друга и находящихся в постоянной взаимосвязи с организмом хозяина. Соотношение популяций МО, поддерживающее биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие, необходимо для сохранения гомеостаза. В кишечнике человека насчитывается около 500 видов МО, общее количество которых близко к 10^{14} , что на порядок превышает численность клеточного состава организма человека [3, 5].

Нормальную микрофлору кишечника составляют преобладающие в количественном отношении анаэробные микроорганизмы, грамположительные аспорогенные формы, среди которых наибольший интерес представляют бифидобактерии (*Bifidobacterium bifidum*, *brevis*, *longum*, *adolescentis*) и анаэробные аспорогенные грамотрицательные бактерии (в том числе, род *Bacteroides*), основ-

ным местом обитания которых является толстая кишка. Аэробная и факультативно – анаэробная флора толстой кишки представлена биологически полноценной кишечной палочкой, молочнокислыми бактериями (*acidofilus*, *fermentum*, *brevis*, *salivaris*, *lactis* и др.) и энтерококками. Остальная часть микрофлоры состоит из условно патогенных МО семейства *Enterobacteriaceae*: клебсиелл, цитробактера, протей и др. [9].

В клинической практике условно выделяются три основные группы кишечной микрофлоры: облигатная – постоянно встречающаяся (резидентная, аутохтонная, индигенная), добавочная (сопутствующая) и транзиторная (случайная, аллохтонная). Облигатная микрофлора является преобладающей (95–98%) и представлена анаэробами: бактероидами (10^5 – 10^{12} КОЕ на 1 г фекалий), лактобациллами (10^5 – 10^7 КОЕ/г) и бифидобактериями (10^8 – 10^{10} КОЕ/г). Среди аэробной микрофлоры преобладают кишечная палочка (10^6 – 10^9 КОЕ/г) и энтерококк (10^3 – 10^9 КОЕ/г).

Основу микробиоценоза кишечника составляют индигенные бактерии, видовой состав которых у человека генетически детерминирован и включает анаэробные неспорообразующие бактерии рода *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*. Индигенные бактерии вырабатывают антибиотикоподобные вещества, вытесняющие из среды обитания конкурентные микроорганизмы, а также создают зону закисления (бифидобактерии – до pH = 5,0; лактобактерии – до pH = 4,0), конкурируют с другими бактериями за сайты адгезии на энтероцитах, создавая защитную микропленку на поверхности слизистой оболочки кишечника. Добавочная и транзиторная микрофлора составляет лишь 1–4% от общего количества биомассы МО кишечника, условно патогенные микроорганизмы могут быть представлены в количестве до 10^5 КОЕ/г.

Выполняя защитную функцию, эта микрофлора обладает выраженной антагонистической активностью по отношению к патогенным и условно патогенным бактериям. Так, основной пул микробов кишечника тормозит рост и размножение гнилостных и патогенных МО – эшерихий, клебсиелл, протеев, некоторых видов сальмонелл, шигелл, стафилококков, энтерококков, грибов и др. Микрофлора кишечника определяет состояние обменных процессов макроорганизма, с одной стороны, утилизируя непереващенные пищевые волокна и инактивируя биологически активные соединения, выделяющиеся с пищеварительными соками, а с другой – синтезируя ряд витаминов и ферментов. В результате антигенной стимуляции аутофлорой в организме создается общий пул иммуноглобулинов.

Таким образом, нормальная микрофлора с ее специфическими функциями – защитной, обменной и иммуноиндуцирующей – определяет биоценоз кишечника, и нарушение одной из функций приводит к нарушению различных видов метаболизма, возникновению дефицита микронутриентов – витаминов, микроэлементов, минеральных веществ организма, снижению иммунологического статуса. Вместе с тем микрофлора желудочно-кишечного тракта представляет собой высокочувствительную индикаторную систему, которая реагирует количественными и качественными сдвигами на нарушения этого равновесия.

Состояние микрофлоры кишечника при эрадикационной терапии

Установлено, что после антихеликобактерной терапии практически у всех детей наблюдается нарушение баланса нормальной микрофлоры кишечника, клинически выраженные признаки дисбактериоза кишечника выявляются у 45,5% больных [3, 11]. Эрадикационная терапия при НР-ассоциированных заболеваниях нередко прекращается или прерывается из-за развития ААД, которая не имеет специфических клинических проявлений. Обычно на фоне проводимой антибактериальной терапии или уже после окончания курса (до 4 недель) появляются изменения характера стула, выраженность которых может варьировать в широких пределах: от незначительного разжижения до диареи с примесью зелени и ухудшением общего самочувствия пациента. Возможны также метеоризм, урчание в животе и, реже, боли. В основном триггером ААД является дисбактериоз кишечника [1, 4].

Профилактика и коррекция антибиотик-ассоциированного дисбактериоза кишечника у детей представляют собой сложную задачу, особенно если терапия не эффективна, но ее следует продолжать. Основой профилактики дисбактериоза кишечника является рациональная антибиотикотерапия и исключение необоснованных случаев назначения антибактериальных средств. Кроме того, в любом возрасте клинически обосновано сочетанное назначение антибиотиков с биопрепаратами (пробиотиками), устойчивыми к последним.

Профилактика и лечение ААД в настоящее время включает прекращение антибиотикотерапии, если это возможно, или замену антибиотика менее «агрессивным» по отношению к кишечной микрофлоре. Важнейшим элементом терапии является назначение препаратов, содержащих пробиотики, живые микроорганизмы, положительно влияющие на состав кишечной микрофлоры. Третьим компонентом терапии могут быть энтеросорбенты.

Пробиотики могут использоваться при ААД в виде пищевых пробиотических продуктов (в первую очередь, кисломолочных), лекарственных препаратов или биологически активных добавок. Пробиотики могут представлять собой монокультуру живых микроорганизмов (бифидумбактерин, лактобактерин и др.), комплекс живых микроорганизмов разных видов – симбиотиков (линекс, полибактерин, бификол и др.), а также содержать помимо бактерий вещества, стимулирующие их колонизирующую способность и размножение (симбиотики – биовестинлакто, бифидобак и др.) [10]. Один из наиболее популярных симбиотиков линекс содержит 3 вида естественной микрофлоры кишечника: *Bifidobacterium infantis* v. *Liberorum*, *Lactobacillus acidophilus* и нетоксигенный молочнокислый стрептококк группы D *Streptococcus faecium*.

Имеются данные об успешном применении линекса при диарее, ассоциированной с *C. difficile* и антибиотиками [6, 12]. Преимуществом этого ЛС является его способность обеспечивать поступление «лечебной» микрофлоры, количественно и качественно сбалансированной [8]. При этом лакто- и бифидобактерии, являющиеся продуцентами молочной кислоты

и составляющие основу облигатной кишечной микрофлоры, восстанавливают нарушенный баланс МО, обеспечивая в то же время сохранение целостности эпителиальных клеточных образований и стимулируя иммунологические функции слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Эффективность линекса в качестве средства профилактики ААД продемонстрирована в целом ряде клинических исследований. Так, в слепом плацебо контролируемом исследовании при диарее, обусловленной длительной противомикробной терапией, или с диареей неустановленной этиологии высокая эффективность (прекращение диареи до 3 дней лечения) была отмечена у 80% пациентов, у остальных 20% эффект также был достаточно выраженным – прекращение диареи в течение 3–5 дней после начала лечения [6]. Аналогичные результаты получены и в исследовании с участием детей в возрасте до 7 лет с различными формами острых кишечных инфекций и дисбактериозом с преобладанием условно патогенной флоры (клебсиелла, протей, стафилококк, гемолизующая кишечная палочка и др.).

Еще в одном исследовании была отмечена высокая эффективность линекса у 84,4% участников [7], в другом исследовании, проводившемся у детей в возрасте от 6 мес до 5 лет, показано, что одновременный прием этого ЛС с антибиотиками пенициллинового и цефалоспоринового ряда позволяет эффективно предотвращать или уменьшать клинические проявления ААД и дисбактериоза кишечника [2].

Продемонстрирована эффективность и целесообразность назначения линекса при антихеликобактерной терапии. В исследовании с участием 334 детей с гастритом или язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки добавление линекса к антихеликобактерной терапии позволяло значительно снизить частоту ее побочных эффектов [4], которые наблюдались в 2,2 раза реже у пациентов, получавших линекс, по сравнению с группой детей, не принимавших препарат. У детей, не получавших это ЛС, наиболее частыми побочными проявлениями были диарея (61%), метеоризм (31%) и запор (9%), тогда как в основной группе не было отмечено запоров, диарейный синдром был выражен значительно слабее, отмены антибактериальных препаратов детям, получавшим линекс, не потребовалось.

До настоящего времени не зарегистрировано побочных эффектов применения линекса, единственным противопоказанием к его применению является гиперчувствительность. Безопасность и хорошая переносимость этого ЛС позволяют применять препарат у пациентов различных групп риска – беременных и кормящих грудью женщин, у детей, включая новорожденных, лиц пожилого возраста и др.

Заключение

Сведения об эффективности ряда пробиотиков и энтеросорбентов в профилактике ААД у детей, получающих эрадикационную антихеликобактерную терапию, приводимые в многочисленных исследованиях, весьма противоречивы, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований, поиска и оценки новых подходов к профилактике ААД. На сегодняшний день линекс является одним из наиболее сбалансированных по составу пробиотиков с высокой клинической эффективностью и доказанной безопасностью. Поэтому представляется необходимым изучение этого комбинированного пробиотика, в свою очередь, результаты продолжающихся клинических исследований должны способствовать дальнейшему уточнению и расширению показаний к применению линекса, учитывая широко проводимую эрадикационную антихеликобактерную терапию в связи с большим распространением заболеваний гастродуоденальной зоны у детей в Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Арифиллина К.В.* Антибиотик-ассоциированная диспепсия на фоне эрадикационной терапии у детей с хроническим *H.pylori*-ассоциированным гастродуоденитом и метод ее коррекции // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 31–34.
2. *Бельмер С.В.* Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника // РМЖ. – 2004. – № 12.
3. *Григорьева Г.А.* Ассоциированная с лечением антибиотиками диарея и псевдомембранозный колит (диагностика и лечение) // Тер. архив. – 2001. – № 8. – С. 75–78.
4. *Жихарева Н.С., Хавкин А.И.* Терапия антибиотик-ассоциированного дисбактериоза // РМЖ. – 2006. – Т. 14, № 19.
5. *Хавкин А.И., Жихарева Н.С.* Коррекция дисбиотических изменений кишечника у детей на современном этапе // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 1. – С. 3–6.
6. *Шенвальд С., Цар В.* Результат одинарного плацебо-контролируемого клинического испытания линекса. – М.: Индок Лек, 1984.
7. *Шостакович-Корецкая Л.Р., Криуша Е.Л., Чергинец А.В.* Тактический подход к коррекции дисбиоза кишечника у детей пробиотическими препаратами. Опыт применения препарата «Линекс» // Украинский медицинский журнал. – 1999. – № 2. – С. 61–64.
8. *Шульпекова Ю.О.* Применение пробиотиков в клинической практике. – РМЖ. – 2003. – Т. 5, № 1.
9. *Щербаков П.Л., Цветков П.М., Нечаева Л.В.* Профилактика диареи, связанной с приемом антибиотиков, у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 55–58.
10. *Ahuja M.C., Khamar B.* Antibiotic associated diarrhoea: a controlled study comparing plain antibiotic with those containing protected lactobacilli // J. Indian. Med. Assoc. – 2002. – Vol. 100. – P. 334–335.
11. *Ballongue J., Schumann C., Quignon P.* Effects of Lactulose and Lactitol on Colonic Microflora and Enzymatic Activity // Scand. J. Gastroenterol. – 1997. – Vol. 32 (Suppl.2). – P. 41–44.
12. *D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J. et al.* Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis // BMJ. – 2002. – Vol. 324. – P. 1361.