

О.Г. Иванько

## Клинические аспекты антибиотикоассоциированной диареи у детей

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

**Резюме.** Антибиотикоассоциированная диарея (ААД) является частым и достаточно опасным осложнением антибактериальной терапии. Лечение ААД связано с определенными трудностями и не исключает рецидивы, а больные представляют эпидемиологическую опасность в условиях стационара. Показано этиологию и патогенез ААД, основные направления диагностики и лечения. Эффективным средством профилактики ААД является применение современных пробиотических препаратов на фоне антибактериальной терапии.

**Ключевые слова:** антибиотикоассоциированная диарея, *Clostridium difficile*, профилактика, пробиотик *Лаццодофил*.

Общепризнано, что прием антибиотиков вызывает значительные изменения в кишечнике человека и может спровоцировать у пациента диарею. Такую диарею принято называть антибиотикоассоциированной (ААД).

Минимальными клиническими признаками ААД считают учащение стула до трех и более раз в сутки, изменение его характера, когда стул становится в разной степени выраженности водянистым, факт приема любых антибиотиков как внутрь, так и посредством инъекций, в том числе если лекарства назначались в течение последних недель, предшествовавших заболеванию при отсутствии других причин (вирусных, бактериальных и паразитарных инфекций, погрешностей диеты и приема слабительных средств), объясняющих развитие диареи. При ААД длительность расстройств стула составляет обычно не менее 36 часов. Предрасположены к ААД и тяжелее болеют дети младшей возрастной группы, особенно если заболевание началось во время пребывания в медицинском учреждении. Чаще всего ААД вызывают полусинтетические, в том числе «защищенные», пенициллины, клиндамицин, цефтриаксон и многие другие препараты. Не исключение и фторхинолоны. Иногда причиной развития ААД считают воздействие антибиотиков на перистальтическую активность кишечника и количество вырабатываемой им слизи, что характерно для макролидов. Однако участие антибиотиков бесспорно в формировании своеобразного дисбиотического расстройства кишечника, когда вследствие значительного снижения численности и разнообразия природных микробов-комменсалов кишечника под влиянием антибиотиков широкого спектра действия возникают «экологические ниши» для интенсивного роста популяций кишечных микроорганизмов, резистентных к антибиотикам, и, одновременно, способных проявлять патогенные свойства в условиях своего избыточного роста.

Частота возникновения ААД чаще всего оценивается среди лиц, получающих или недавно получавших антибиотики. Отмечаются значительные различия в частоте, что связано с интенсивностью и длительностью лечения антибиотиками. В исследовании, которое было проведено в США D.Turck et al. в 2003 г., распространенность ААД составила 11% детей, получавших антибиотики. В исследованиях, проведенных в Украине, частота ААД у детей, получавших антибактериальную терапию в амбулаторно-поликлинических условиях, составила 15,5% (В.Г. Майданник с соавт., 2010) и 21% в условиях палат интенсивной терапии педиатрических стационаров (О.Г. Иванько с соавт., 2010). Надо признать, что ААД является наиболее частой причиной внутрибольничных диарей.

Следует отметить, что частота ААД повсеместно растет. Клинические ее проявления становятся более тяжелыми, что отражается на ощущаемом росте частоты

летальных исходов при этом заболевании. Тревожной тенденцией формирования заболеваемости ААД стали периодические эпидемические вспышки ААД в больничных стационарах, которые наблюдали в Канаде и Швейцарии, с особо тяжелым течением диареи и высокой летальностью. Следует ожидать, что с появлением на фармацевтическом рынке высокотехнологичных антибактериальных препаратов из стран Евросоюза частота и тяжесть ААД в Украине достигнет уровня, присущего странам Западной Европы и Америки.

**Этиология.** В настоящее время инфекция, вызываемая токсигенными штаммами *Clostridium difficile*, является признанной ведущей причиной ААД на высоком доказательном уровне во всем мире (Nelsons Text Book of pediatrics, 19-th edition, 2011). Специально проведенные в Украине исследования показали, что с большим постоянством у 76% больных разных групп проявления острой диареи, ассоциированной с приемом антибиотиков, сопровождались появлением в стуле токсинов *Clostridium difficile* (О.Г. Иванько с соавт., 2010).

*Clostridium difficile* — строго анаэробная, грампозитивная, спорообразующая палочка. При благоприятных условиях вегетирующие микроорганизмы могут достигать огромной численности в дистальной части тонкого и в толстом кишечнике, составляя до 40% всей толстокишечной микробной биомассы. Токсинпродуцирующие штаммы *Clostridium difficile*, представляющие основную эпидемиологическую опасность для человека, продуцируют два белковых экзотоксина. Энтеропатогенный токсин А, который еще называют холероподобным, воздействует на плотные контакты энтероцитов, вызывая секрецию ионов Na<sup>+</sup>, что ведет к секреторной диарее. Токсин В обладает выраженным некротическим действием, вызывая значительные поражения стенки кишечника с развитием фибринозного воспаления. Синтез токсинов А и В, продуцируемых *Clostridium difficile*, кодируется генами *tcdA* и *tcdB*, которые расположены в локусе патогенности генома микроорганизма (С.Р. Kelly, J.T. LaMont, 2008). Наличие или отсутствие генов патогенности отличают обычный для многих людей кишечный комменсал и потенциально патогенный микроорганизм *Clostridium difficile*, который также с большой частотой встречается в фекальных массах здоровых людей.

**Эпидемиология.** Важнейшим свойством *Clostridium difficile* является ее высокая резистентность к большинству антибиотиков. Это свойство создает ей приоритетные условия колонизации просвета кишечника, когда появляется дефицит или супрессия привычной кишечной микрофлоры в результате антибиотикотерапии.

Применение антибиотиков (например, амоксициллин-клавуланата) приводит к драматическому снижению численности индигенных, свойственных обычному кишеч-

ному микробиоценозу, бутиратпродуцирующих бактерий *Eubacterium rectale* и микроорганизмов группы *Clostridium coccoides* и увеличению *Bacteroidetes* и *Enterobacteriaceae*. Этот дисбаланс, как считает С. Rousseau et al. (2011), и освобождает колонизационную активность *Clostridium difficile*.

Заселение кишечника человека *Clostridium difficile* наиболее вероятно происходит в грудном возрасте, и у многих людей эти микроорганизмы становятся обычным комменсалами (А. Collignon et al., 1993). По данным 15-RNA FISH гибридационного анализа в сочетании с проточной цитометрией *Clostridium difficile* составляет от 0,5% до 1% общего количества кишечных бактерий в фекальных массах здоровых людей (М. Fallani et al., 2007). Колонизация детей штаммами *Clostridium difficile*, 20% которых способны продуцировать энтеропатогенные токсины, определяется особенностями формирующейся в раннем детстве кишечной экосистемы с численным преобладанием штаммов *Fermicutes* над *Bacteroides*, на фоне присутствия в кишечном микробиоценозе бактерий *Ruminococcus gnavus* и *Klebsiella pneumoniae*. Дети, имеющие в кишечнике высокое предствительство *Bifidobacterium longum*, проявляют резистентность к колонизации клостридиями (С. Rousseau et al., 2011). Способность вырабатывать IgG-антитела против токсинов *Clostridium difficile* делает их носителей нечувствительными или малочувствительными к пребыванию микробов в кишечнике.

Возможность фекально-орального заражения спорами *Clostridium difficile* у неиммунных пациентов значительно возрастает в условиях современного больничного стационара. Вероятность возникновения ААД увеличивается в соответствии с длительностью пребывания в больнице и интенсивностью применения антибактериальных препаратов. Вопрос, является ли медицинский персонал резервуаром инфекции, до настоящего времени остается открытым.

В отсутствие применения антибиотиков дисбиотические изменения с преобладанием *Fermicutes* над *Bacteroides* и высокая численность факультативных анаэробов могут способствовать колонизации кишечника токсинобразующими клостридиями даже без участия антибиотиков. Условия для этого могут создавать уремия, врожденные и приобретенные иммунодефициты, в том числе на фоне применения иммунодепрессантов и цитостатических препаратов, хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Гиршпрунга, неспецифический язвенный колит и болезнь Крона), ишемия кишечника. К факторам риска колонизации относят длительное применение назогастрального зонда и зондовое питание, очистительные клизмы, повторные эндоскопические исследования и биопсии кишечника. Таким образом, больные с факторами риска колонизации заболевают ААД значительно чаще. Особенно тяжелые формы ААД могут развиваться после операций на органах брюшной полости.

**Патогенез.** Механизмы повреждения кишечника при развитии активной *Clostridium difficile*-инфекции связаны с действием токсинов микроорганизмов, которые образуются в результате их избыточного роста (рис.).

Инфекция *Clostridium difficile* чаще всего протекает как энтероколит (А04.07 МКБ-10), который значительно варьирует по тяжести клинических проявлений — от легких форм, заканчивающихся при отмене антибиотика, до тяжелых, требующих специального лечения. Крайними по тяжести состояниями являются псевдомембранозный колит и токсический мегаколон, при которых летальность очень высока — до 40% пораженных в связи с развитием перфораций кишечника и шока. Одновременно отмечены случаи обнаружения токсинов *Clostridium difficile* в стуле

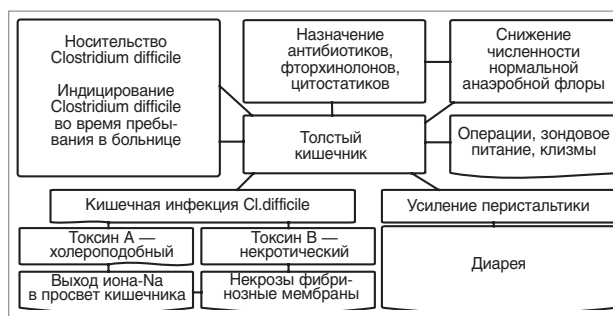


Рис. Схема патогенеза антибиотикоассоциированной диареи

у лиц, получавших антибиотики, но без проявлений диареи. Вероятно, существуют и бездиарейные формы кишечного клостридиоза, ассоциированного с приемом антибиотиков, а также легкие иннапаратные случаи диареи («диарея одного дня»). Эти формы представляют существенную эпидемиологическую опасность, особенно если больные не контролируют дефекацию (маленькие дети, тяжелобольные отделений интенсивной терапии и др.), так как создают дополнительные условия для контаминации больничных помещений спорами *Clostridium difficile*. Поэтому надо признать, что все случаи кишечной инфекции *Clostridium difficile* в условиях стационара, независимо от их тяжести, требуют своевременной диагностики и регистрации в рубрикаторе А04.07 по МКБ-10.

У некоторых больных не удается на доказательном уровне обнаружить признаки *Clostridium difficile*-инфекции, хотя причинно-следственная связь расстройств стула с приемом антибиотика очевидна. В этих случаях механизмам развития такой, по сути идиопатической, антибиотикоассоциированной диареи следует признать прямое токсическое действие антибиотиков на кишечник с возникновением избыточной перистальтики и избыточного образования слизи, а также возможные дисбиотические изменения микрофлоры кишечника, которые еще требуют уточнения. В таких случаях допустимо применение шифра регистрации заболевания К91.8 — «Другие нарушения органов пищеварения после медицинских процедур, не классифицированные в других рубриках МКБ-10».

**Клиника.** В типичных случаях проявления ААД начинаются на 3–5 день применения антибактериальных препаратов. Хотя возможно появление диареи уже после первого приема антибиотика, либо ААД может начаться даже через 4 недели после окончания терапии. Проявления диареи могут значительно различаться по тяжести, что создает трудности для выявления и регистрации легких случаев диареи. Число дефекаций может составлять от 3 до 10–15, что может привести больного к обезвоживанию. Характер стула в начале всегда водянистый и соответствует стадии секреторной диареи. Тошнота и рвота беспокоят больных редко. Повышение температуры тела обычно не достигает фебрильных цифр. Многих больных беспокоят боли в животе, которые усиливаются при пальпации толстого кишечника. При прогрессировании заболевания диарея становится инвазивной. В стуле появляется слизь, иногда с прожилками крови. Может развиваться вздутие живота в связи с нарастающим парезом кишечника. Дети выглядят тяжело больными. Риск развития перфорации кишечника и перитонита значителен при развитии тахикардии и требует постоянной оценки симптомов раздражения брюшины.

Изменения свойств периферической крови малоспецифичны. Часто нейтрофильный лейкоцитоз возникает только в терминальной стадии болезни. Избыточная секре-

ция жидкости и электролитов кишечником закономерно проявляется симптомами гемоконцентрации, отражается на повышении гематокрита, концентрации общего белка сыворотки, изменениях содержания электролитов крови.

**Диагностика.** Диагноз ААД основывается на данных анамнеза, подтверждающих факт приема антибактериальных препаратов, жалоб на диарею, по возможности, лабораторных анализах на присутствие токсинов *Clostridium difficile* в стуле иммуноферментным способом, изредка на данных ректороманоскопии, рентгенографии и компьютерной томографии живота.

Диагноз ААД должен быть предположен у любого пациента с диареей, которая развилась через два месяца после проведенной антибактериальной терапии или через 72 часа после госпитализации в больничной стационар. Диагноз *Clostridium difficile*-энтероколита (А04.07, МКБ-10) подтверждается тестами ELISA на специфические токсины *Clostridium difficile*. Одного положительного теста достаточно для диагноза. При отрицательном результате, но в случае, когда вероятность инфекции высокая, анализ рекомендуется повторить. Два отрицательных теста на токсины *Clostridium difficile* исключают инфекцию (Т. Planchet et al., 2008; R. Parcer, I. Achmed, C.S. Probert, 2009).

Ректороманоскопия способна подтвердить развитие тяжелой формы кишечной инфекции *Clostridium difficile* — псевдомембранозного колита. На слизистой толстой кишки видны желтовато-белые налеты, которые легко снимаются. В тяжелых случаях такие фибриновые мембраны могут сливаться друг с другом. Характерная эндоскопическая картина значительно облегчает диагностику в случаях кишечной непроходимости или перфорации кишечника. Обычное рентгенологическое исследование и компьютерная томография, выявляющие признаки кишечной непроходимости, свободный газ в брюшной полости, выпот или экссудат, в сочетании с признаками значительного утолщения стенок толстого кишечника, служат дополнительными признаками псевдомембранозного колита или мегаколона.

В случаях, когда наблюдают нетяжелую диарею с отрицательными тестами на токсины *Clostridium difficile* и прекращающуюся после отмены антибактериальных препаратов, диагностируют антибиотикоассоциированную (идиопатическую) диарею, шифр К91.8 по МКБ-10 (В.Г. Майданик, 2011).

**Дифференциальный диагноз** проводят с острыми кишечными инфекциями вирусной, бактериальной и паразитарной этиологии. Рецидивы ААД, которые **всегда** связаны с *Clostridium difficile*-инфекцией, требуют исключения хронических воспалительных заболеваний кишечника — болезни Крона и неспецифического язвенного колита, а также болезни раздраженного кишечника. Особую сложность для диагностики представляют коморбидные состояния, когда инфекция *Clostridium difficile* присоединяется к уже существующим воспалительным заболеваниям кишечника.

**Лечение.** При организации лечения ААД главным принципом является отмена или смена антибактериального препарата, который подозревается в ее инициации. При идиопатической ААД, как правило, диарея быстро прекращается. Основную же проблему составляет лечение *Clostridium difficile*-инфекции, которая может принять упорное, рецидивирующее течение.

Лечение детей включает в себя такие направления, как уничтожение *Clostridium difficile* в кишечнике, сорбцию и удаление из просвета кишки токсинов, восстановление микробной экосистемы кишечника, а также устранение

дегидратации и коррекцию нарушений водно-электролитного баланса (В.Г. Майданик с соавт., 2009).

С самого первого дня диареи необходимо строго контролировать объем получаемой и теряемой ребенком жидкости. Клинической аксиомой является утверждение, что существенная потеря ребенком массы тела за 24 ч связана с потерей организмом воды. Особенностью водно-электролитных нарушений при ААД является факт развития гиповолемии из-за значительного скопления жидкости в просвете кишечника при развитии пареза кишечника (мегаколона).

Основными причинами развития синдрома дегидратации при ААД являются:

- дефицит поступления воды (невозможность есть и пить, дефекты ухода);
- патологические потери (понос, рвота, избыточное потоотделение при лихорадке, испарение воды при учащенном дыхании, учащенный диурез);
- «секвестрация» жидкости в полости кишечника;
- сочетание причин.

При поносе происходит значительная потеря гипотонической жидкости вследствие увеличения секреции кишечного сока со значительными потерями воды и ионов калия, натрия, магния, бикарбоната. Учащение стула у ребенка до 7–10 раз в сутки может привести к потере жидкости от 10 до 50 мл/кг в сутки, что соответствует потере массы тела 1–5%, а при профузном поносе — до 50–100 мл/кг тела в сутки, что составит потерю массы в 5–10% и более. С жидким стулом ребенок теряет 60–80 ммоль натрия на каждый килограмм развивающегося дефицита массы, 40–60 ммоль/л калия, 40–50 ммоль/л хлора.

Основным принципом выхаживания детей с синдромом обезвоживания является регидратация — строго обособанное введение в организм ребенка воды и электролитов. Стандартные растворы для регидратации могут вводиться ребенку внутрь и внутривенно.

**Показаниями для этиотропной терапии является продолжение диареи после отмены антибактериальной терапии или ее рецидив после возобновления дачи антибиотиков в условиях невозможности их отмены.**

Препаратом выбора является метронидазол в дозе 30 мг/кг массы тела в сутки, разделенной на 3–4 приема *per os* в течение 10 дней. Пациенты, которые не отвечают на этот вид терапии в течение 48 часов, требуют замены метронидазола на ванкомицин в дозе 40 мг/кг массы тела в сутки, разделенной на 4 приема *per os* в течение 10 дней.

Больные, которые не могут принимать метронидазол и ванкомицин внутрь, могут получать их внутривенно. В случае развития паралитической кишечной непроходимости возможно дополнительное введение ванкомицина в высокой клизме (Л.И. Чернышова, Д.В. Самарин, С.А. Крамарев, 2006).

В качестве дополнительных средств лечения, назначаемых внутрь, используют холестирамин и пробиотики.

**Течение и прогноз.** Наибольшую опасность представляют такие формы ААД, как псевдомембранозный колит и токсический мегаколон, при которых летальность достигает 20–40%. Нередко эти заболевания осложняются перфорацией кишечника. В этих ситуациях единственным способом спасти больного является колэктомия.

Нередким явлением при *Clostridium difficile*-инфекции являются рецидивы заболевания, которые отмечаются у 20–30% больных. Количество рецидивов иногда достигает 10 и более. Причиной рецидивов может быть сохранение спор в кишечнике больного, а также реинфекция. Лечение рецидивов проводят в соответствии с общими

рекомендациями для лечения, рассматривая каждый рецидив как новый случай инфекции (Л.И. Чернышова, Д.В. Самарин, С.А. Крамарев, 2006).

Генерализованные септические осложнения *Clostridium difficile*-инфекции развиваются редко в противоположность реактивному артриту, который свойственен больным, перенесшим ААД.

Таким образом, ААД является частым и достаточно опасным осложнением антибактериальной терапии. Ее лечение представляет определенные трудности и не исключает рецидивы. Больные с ААД представляют эпидемиологическую опасность в условиях стационара. Вот почему вопросам профилактики ААД нужно уделять особое внимание.

**Профилактика.** Рациональное применение антибиотиков — наиболее эффективный путь профилактики ААД. Надо твердо уяснить, что все без исключения антибактериальные препараты способны спровоцировать ее развитие, поэтому всегда нужно быть готовым к такого рода осложнению и, по возможности, пытаться его предупредить.

С высокой степенью надежности профилактику ААД можно организовать с помощью современных пробиотических препаратов. Ориентируясь на огромное количество публикаций во всем мире, можно сказать, что разработка принципов профилактики ААД с помощью «полезных микробов» является одним из главных достижений пробиотической теории в медицине.

Чтобы избежать ошибок при применении пробиотического препарата, нужно следовать следующим принципам.

Квалифицированное назначения пробиотика состоит не только в его выборе, но и в выборе эффективной дозы (обычно количество жизнеспособных колониеобразующих единиц — КОЕ). Низких дозировок, составляющих менее 10<sup>9</sup> КОЕ, нужно избегать. Немаловажное значение имеет форма доставки живых микроорганизмов в кишечник. В этом плане лиофилизированные (высушенные в вакууме) культуры способны преодолевать кислотный барьер желудка, так как полное восстановление жизнеспособности требует некоторого времени. Традиционно пробиотический препарат должен отвечать высоким требованиям FDA и Комиссии по стандартам качества и безопасности пищевых продуктов и лекарств ВОЗ, иметь расшифрованный геном (генетический паспорт), чтобы в любой момент подтвердить аутентичность характеристик штамма, не иметь мутантных генов антибиотикорезистентности, которые могут быть переданы другим микробам, и не проявлять свойств инвазивности для человека. Результатом большой работы, проделанной канадскими микробиологами института Rosell-Llalemand, было создание пробиотического препарата «Лацидофил®» на основе штаммов *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11 и *Lactobacillus acidophilus* Rosell-52, который удовлетворяет всем вышеперечисленным требованиям. Однако главным достоинством препарата является его способность проявлять целевое превентивное в отношении ААД действие. Многими исследователями подтверждена на практике идея: не дожидаясь осложнений антибиотикотерапии, назначать пробиотик пациентам, получающим антибактериальную терапию (табл.). Установлено, что

Таблица

Сводные данные результатов применения препарата «Лацидофил®» при ААД у детей и взрослых

Автор	Тип исследования	Количество больных	Режим дозирования	Результаты
Иванько О.Г., Радутная Е.А., 2005	Рандомизированное, контролируемое	56 детей в возрасте от 6 мес. до 18 лет с тяжелыми микробно-воспалительными заболеваниями (26 антибактериальная терапия и Lacidofil + 30 только антибактериальная терапия)	возраст <12 мес.: 1 капс./день, 1—3 года: 1 капс. 2 раза, 3—12 лет: 1 капс. 3 раза, >12 лет: 1 капсулы 4 раза в день	Снижает риск ААД, ассоциированной с инфекцией <i>Clostridium difficile</i> , в 6 раз
ААряев Н.Л., Кононенко Н.И., 2009	Рандомизированное, контролируемое	36 детей с мукосцидозом (18 антибактериальная терапия и Lacidofil + 18 только антибактериальная терапия)	возраст <12 мес.: 1 капс./день, 1—3 года: 1 капс. 2 раза, 3—12 лет: 1 капс. 3 раза, >12 лет: 2 капсулы 3 раза в день	Снижение частоты ААД у детей, получавших Lacidofil; улучшение кишечного микробного состава
Марушко Ю.В. с соавт., 2007	Рандомизированное, контролируемое	34 детей в возрасте от 10 мес. до 3 лет с респираторными заболеваниями (16 антибактериальная терапия и Lacidofil + 16 только антибактериальная терапия)	возраст <12 мес.: 1 капс./день, 1—3 года: 1 капс. 2 раза, в течение 2—4 недель	Снижение частоты и продолжительности ААД у детей, получавших Lacidofil; улучшение кишечного микробного состава
Майданник В.Г. с соавт., 2010	Рандомизированное, контролируемое	244 ребенка в возрасте от 0 до 17 лет с острыми респираторными, кишечными и урологическими микробно-воспалительными заболеваниями (117 антибактериальная терапия и Lacidofil 127 только антибактериальная терапия)	возраст <12 мес.: 1 капс./день, 1—3 года: 1 капс. 2 раза, 3—12 лет: 1 капс. 3 раза, >12 лет: 2 капсулы 3 раза в день	Снижение частоты и продолжительности ААД у детей, получавших Lacidofil; улучшение кишечного микробного состава; снижение частоты обнаружения токсина <i>Clostridium difficile</i> в стуле детей, получавших Lacidofil
Гнатейко О.З. с соавт., 2009	Рандомизированное, контролируемое	45 детей с инфекцией <i>H. pylori</i> (25 на анти-Helicobacter терапии вместе с Lacidofil + 20 только анти-Helicobacter терапия)	1 капс. 2 раза в день 20 дней	Снижение частоты ААД у детей, получавших Lacidofil
Пацера М.В. с соавт., 2010	Когортное, рандомизированное, контролируемое	59 детей в возрасте 8—18 лет с легочным туберкулезом (23 — 1-я когорта — противотуберкулезная терапия и Lacidofil + 36 — 2-я когорта — противотуберкулезная терапия и Lacidofil)	1-я когорта — 3 капс. в день в течение 1 месяца; 2-я когорта — 6 капс. в день 1 месяц	У детей 2-й когорты снижение частоты обнаружения токсинов <i>C. difficile</i> в стуле и рецидивов кишечного дискомфорта; исчезновение симптомов глоссита
Song et al., 2010	Рандомизированное, контролируемое, двойное слепое	214 взрослых лиц с респираторными заболеваниями, получавших антибиотики (103 Lacidofil + 111 placebo)	1 капсула дважды в день в течение 14 дней против плацебо	Диарея развилась у 4 пациентов в опытной группе и у 8 контрольной. Улучшение качества и частоты стула в группе больных, получавших Лацидофил (обратить внимание на очень низкие дозы !)

микроорганизмы *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11, составляющие основную массу (95%) лиофилизированных микробных тел в дозе  $2 \times 10^9$  КОЕ в одной капсуле, обладают свойствами ограничивать размножение клостридиальной флоры и подавлять ее токсинообразование. *Lactobacillus acidophilus* Rosell-52 дополняет свойства первого штамма, проявляя в кишечнике противовоспалительные свойства. Назначение препарата пробиотических штаммов эффективно как при *Clostridium difficile*-ассоциированной, так и при неспецифической ААД, значительно снижая шансы развития у пациента диареи при приеме антибиотиков и появления энтеропатогенных токсинов *Clostridium difficile* в стуле. Не является спорным вопрос о целесообразности одновременного применения пробиотика с антибиотиком. Можно сослаться на высказывание научного руководителя института Rosell T. Томпкинса на VI съезде педиатров Украины: «Нет никакого противоречия, когда пробиотик назначается одновременно с антибиотиком. Наши наблюдения, организованные на базе Института пульмонологии в Монреале, входящего в систему университетских госпиталей McGill Hospital Group, показали, что «Лацидофил®», назначаемый одновременно с самыми разнообразными антибиотиками, нисколько не теряет своей активности. Мы по-прежнему фиксировали 100% выделение с фекалиями пациентов ожидаемого количества пробиотических микроорганизмов, введенных с терапевтической целью во время всего курса приема пациентом антибиотиков. Полученные факты можно объяснить различиями фармакокинетики антибиотика и

пробиотика, так как абсорбция антибиотиков, принятых внутрь или вышедших с секретами, например, с желчью, происходит в верхних отделах тонкого кишечника и заканчивается примерно через два часа. Лиофилизированным пробиотическим микроорганизмам необходимо, как минимум, 5–6 часов, чтобы восстановить свою жизнедеятельность. В это время они достигают уже нижних отделов кишечника. Поэтому встречи антибиотика и пробиотика не происходит. Следует добавить, что штаммы *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11 и *Lactobacillus acidophilus* Rosell-52 характеризуются природной видовой резистентностью к большинству антибиотиков при уникально низкой их патогенности для человека (не путать с эффектами генов антибиотикорезистентности, например способностью вырабатывать бета-лактамазы, которые штаммы не содержат)».

Наконец, важным средством ограничения распространения инфекции *Clostridium difficile* в условиях больничных стационаров служит неукоснительное соблюдение внутрибольничной гигиены. Необходимо разобщение ребенка с ААД с другими больными, для которых он представляет эпидемиологическую опасность, особенно если они получают антибиотики или цитостатики. Работа медицинского персонала подразумевает обязательное использование медицинских перчаток и частое мытье рук. Текущая и заключительная дезинфекция требует применения специальных средств на основе гипохлорита, так как к большинству остальных дезинфицирующих препаратов споры *Clostridium difficile* устойчивы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Антибиотико-ассоциированная диарея как осложнение антихеликобактерной терапии у детей / Гнатейко О., Личковская О., Кулачковская Е., Семен В. // Практич. медицина. — 2009. — № 5. — С. 76–83.
2. Аряев Н. Л. Предупреждение антибиотик-ассоциированной диареи у больных с мукосцидозом / Н. Л. Аряев, Н. И. Кононенко // Одесский мед. журн. — 2009. — № 4 (114). — С. 78.
3. Ефективність та безпечність застосування лацидофілу у дітей з антибіотико-асоційованою діареєю, що пов'язана з *Clostridium difficile* / Майданник В. К., Хайтович М. В., Боярская Л. Н. [та ін.] // ПАГ. — 2010. — № 72 (3). — С. 53–57.
4. Заболевания кишечника у детей / В. Г. Майданник, В. В. Корнейчук, Н. В. Хайтович, Г. В. Салтыкова. — К., 2009. — 487 с.
5. Иванько О. Г. Антибиотикоассоциированная диарея и *Clostridium difficile*-инфекция у детей Украины. Аспекты патогенеза, клиники, профилактики и лечения / О. Г. Иванько, М. В. Пацера, Е. А. Радутная // Совр. педиатрия 2008. — № 22 (5). — С. 99–105.
6. Иванько О. Г. Лекарственная форма *Lactobacillus acidophilus* снижает частоту диареи, вызванной токсинами *Clostridium difficile* A+B у детей, получающих антибиотикотерапию / О. Г. Иванько, Е. А. Радутная // Запорож. мед. журн. — 2005. — № 2. — С. 21–23.
7. Использование пробиотических штаммов *Lactobacillus acidophilus* R0052 и *Lactobacillus rhamnosus* R0011 при легочном туберкулезе у детей, осложненным антибиотико-ассоциированной *Clostridium difficile* кишечной инфекцией / Пацера М. В., Иванько О. Г., Шальмин А. С., Чернышова Л. М. // Запорож. мед. журн. — 2010. — № 12. — С. 30–33.
8. Майданник В. Г. Антибиотико-ассоциированная диарея у детей / В. Г. Майданник. — К., 2011. — 250 с.
9. Марушко Ю. В. Современные представления об антибиотико-ассоциированных кишечных расстройствах у детей / Ю. В. Марушко, Г. П. Шеф // Перинатол. и педиатрия. — 2007. — № 4. — С. 65–68.
10. Пробиотики и пребиотики. Практические рекомендации / Всемирная Гастроэнтерологическая Организация. — 2008. — С. 32.
11. Чернишова Л. І. Гострі кишкові інфекції у дітей / Л. І. Чернишова, Д. В. Самарин, С. А. Крамарев. — К., 2006. — 163 с.
12. *C. difficile* and *C. perfringens* species detected in infant faecal microbiota using 16S rRNA targeted probes / Fallani M. [et al.] // J. Microbiol. Methods. — 2007. — Vol. 67. — P. 150–161.
13. *Clostridium difficile* Colonization in Early Infancy Is Accompanied by Changes in Intestinal Microbiota Composition / Rousseau C. [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2011. — Vol. 49. — P. 3858–3865.
14. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection by toxin detection kits: asystemic review / Planche T. [et al.] // Lancet Infectious Disease. — 2008. — Vol. 8. — P. 777–784.
15. Effect of probiotic *Lactobacillus* (Lacidofil® Cap) for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a prospective, randomized double-blind multicenter study / Song H. [et al.] // Journal of Korean Medical Science. — 2010. — Vol. 25. — P. 1784–1791.
16. Heterogeneity of *C. difficile* isolates from infants / Collignon A. [et al.] // Eur. J. Pediatr. — 1993. — Vol. 152. — P. 319–322.
17. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population / Turck D. [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2003. — Vol. 37. — P. 22–26.
18. Kelly C. P. *Clostridium difficile* — More difficult Than Ever / C. P. Kelly, J. T. LaMont // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 359 (18). — P. 1932–1940.
19. Parcer R. Two negative tests by toxin detection exclude *Clostridium difficile* infection. Poster Exhibition / R. Parcer, I. Achmed, C. S. Probert // Poster Rounds. S10/11/12. P1508. Wednesday Nov 25th, 2009.

**Клінічні аспекти антибіотикоасоційованої діареї у дітей**

*О.Г. Іванько*

Запорізький державний медичний університет, Україна

**Резюме.** Антибіотикоасоційована діарея (ААД) є частим та досить небезпечним ускладненням антибактеріальної терапії. Лікування ААД пов'язане з певними труднощами та не виключає рецидиви, а хворі становлять епідеміологічну небезпеку в умовах стаціонару. Показано етіологію і патогенез ААД, основні напрямки діагностики і лікування. Ефективним засобом профілактики ААД є застосування сучасних пробіотичних препаратів на тлі антибактеріальної терапії.

**Ключові слова:** антибіотикоасоційована діарея, Clostridium difficile, профілактика, пробіотик Лацидофіл.

**Clinical aspects of antibiotic-associated diarrhea in children**

*O.G. Ivanko*

Zaporizhzhya State Medical University, Ukraine

Antibiotic-associated diarrhea (AAD) is a common and quite dangerous complication of antibiotic therapy. AMA treatment is associated with certain difficulties and does not preclude recurrence, and patients are epidemiological risk in the hospital. Etiology and pathogenesis of the AMA and also the main directions of it diagnosis and treatment are shown. Effective means of the AMA prevention is the use of modern probiotic preparations in the setting of antibacterial therapy.

**Key words:** antibiotic-associated diarrhea, Clostridium difficile, prevention, probiotic Lacidofil.

**Сведения об авторах:**

**Иванько Олег Григорьевич** — зав. каф. пропедевтической педиатрии Запорожского государственного медицинского университета. Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 2б; тел: (061) 224-64-69.

Статья поступила в редакцию 15.03.2014 г.

**НОВОСТИ**

**В Шотландии готовятся к промышленному производству крови**

Как утверждает профессор Макс Тернер, в лаборатории уже созданы пригодные для клинического применения искусственные эритроциты (красные кровяные тельца) универсальной 1 группы — и в обозримом будущем искусственную кровь можно будет производить в промышленных масштабах.

В лаборатории научилась выращивать эритроциты из стволовых клеток, которые, в свою очередь, создаются из обычных клеток человеческого организма. По словам профессора Тернера, клинические эксперименты

по инфузии этих искусственных эритроцитов пациентам с заболеваниями крови планируется начать в конце 2015–2016 годах.

О создании революционной технологии производства стволовых клеток из обычных без сложных генно-инженерных манипуляций на внутриклеточном уровне сообщили в январе этого года японские ученые. Разработка недорогой технологии производства таких стволовых клеток, (iPS) открывает революционные перспективы в медицине.

*Источник: <http://medexpert.com.ua>*