

А.А. НИЖЕВИЧ, Э.Н. АХМАДЕЕВА, В.Р. АМИРОВА

Башкирский государственный медицинский университет

577.18:616.34-008.314.4-043.2

Антибиотик-ассоциированная диарея у детей

Нижевич Александр Альбертович

кандидат медицинских наук,

ассистент кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии

450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 98, РДКБ, тел.: (347) 255-73-26

В обзоре, составленном на основании наиболее значимых публикаций отечественных и зарубежных исследователей, представлены современные сведения об этиологии, патогенезе, подходах к профилактике и лечению антибиотик-ассоциированной диареи у детей различных возрастных групп. Приведены собственные данные авторов о результатах применения в терапии антибиотик-ассоциированной диареи препарата «Бифиформ Малыш».

Ключевые слова: дети, диарея, антибиотики, лечение, профилактика.

A.A. NIZHEVICH, E.N. AKHMADEEVA, V.R. AMIROVA

Antibiotic-associated diarrhea at children

In the review made on the basis of the most significant publications of domestic and foreign researchers, modern data about aetiology, pathogenesis, approaches to prevention and treatment an antibiotic-associated of diarrhea at children of various age groups are presented. Own data of authors about results of application in therapy of antibiotic-associated diarrhea of a preparation «Bifform-Malysch» are stated.

Keywords: children, a diarrhea, antibiotics, treatment, prevention.

Антибиотикотерапия — важнейшая составляющая в лечении детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями. Внедрение антибиотиков в педиатрическую практику позволило кардинально решить проблему снижения заболеваемости и смертности от инфекционной патологии. Однако их широкое и зачастую необоснованное применение нередко приводит к осложнениям, среди которых особое место занимает нарушение микроэкологии желудочно-кишечного тракта человека.

В этой связи целесообразно вспомнить Теодора Розбери, который в 1962 г. сформулировал понятие об индигенных (аутохтонных, или с рождения живущих вместе с человеком) микроорганизмах. Эти резидентные виды занимают промежуточную нишу между патогенной и транзитной микрофлорой. Патогенные для человека микробы (антибиоты) абсолютно вредны для организма, содружественные микробы (симбиоты) составляют с организмом единую систему (лактобациллы, бифидобактерии, кишечные палочки, энтерококки), в то время как амфибиоты (прежнее название комменсалы) занимают промежуточное положение. Эти микроорганизмы живут и размно-

жаются в организме хозяина, не причиняя ему явного вреда, но способны вызывать заболевание при нарушении баланса «микроб — хозяин» или экологического баланса внутри микробных ассоциаций (кишечная палочка, протей, синегнойная палочка, стафилококк, бактероиды и др.) [1]. С общебиологических позиций среди амфибиоты нет безусловного разделения на микроорганизмы патогенные безусловно и условно-патогенные, так как все эти бактерии патогенны потенциально, и способность их индуцировать болезнь реализуется при ослаблении защитных свойств макроорганизма и нарушении микробного равновесия, вызванного химиопрепаратами (в первую очередь антибиотиками).

Комплекс патологических сдвигов в составе микрофлоры кишечника с соответствующими клиническими проявлениями, развившийся вследствие применения антибиотиков, получил название «антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника» или «антибиотик-ассоциированная диарея» [2]. Согласно общепринятому определению, «антибиотик-ассоциированная диарея» (ААД) — это как минимум три и более эпизода не-

Таблица 1
Действие антибактериальных препаратов на состав микробной флоры толстой кишки [17]

Микроорганизмы	Антибиотики					
	Цефалоспорины	Ампициллин	Аминогликозиды	Тетрациклин	Линкозамиды	Метронидазол
Кишечная палочка	↓	↓	↓	↓	↑	б/и
Стафилококки	↑	↓		↓	↓	б/и
Клостридии		↓		↓	↑	
Лактобациллы	↓	↓	б/и	↓	↓	б/и
Бифидобактерии	↓	↓		↓	↓	
Клебсиеллы	↑	↑	↓	↓		↑
Протей	↑	↑	б/и		↑	
Псевдомонады	↑		б/и	↑	↑	
Кандиды	б/и	б/и	↑	↑	↑	б/и
Цитробактер		↑			↑	

Примечание: б/и – без изменений; ↓ - снижение числа; ↑ - рост

оформленного стула, развившихся на фоне применения антибактериальных препаратов вплоть до 4-8 недель после их отмены, если не выявлена другая причина диареи. Частота развития данного состояния составляет 5-30% у взрослых [3, 4, 5] и 8-26% у детей [6, 7, 8]. Факторами риска развития ААД являются использование антибиотиков более 3 дней, возраст ребенка младше 6-7 лет, наличие более одного сопутствующего заболевания, иммунодефицитное состояние [2, 6, 9]. На рисунке 1 продемонстрированы возрастные особенности развития ААД у детей.

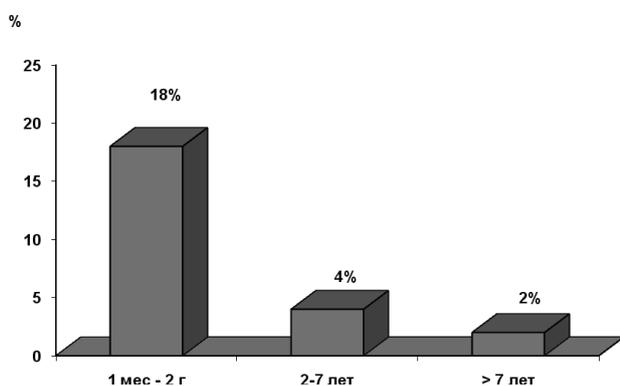


Рисунок 1. Частота эпизодов ААД в зависимости от возраста [6]

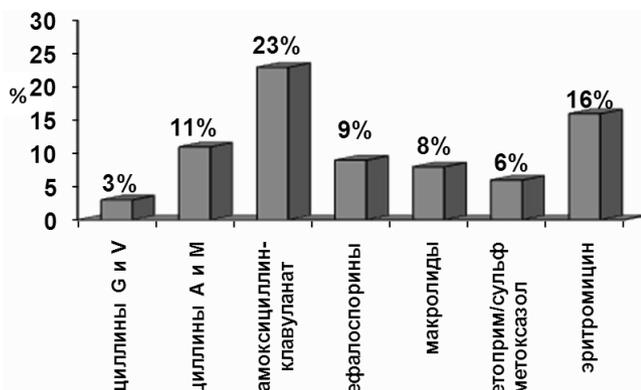


Рисунок 2. Частота эпизодов ААД в зависимости от типа антибиотика [6]

Большое значение имеет класс используемых антибиотиков. Чаще ААД возникает при использовании цефалоспоринов (9-43%), амоксициллина-клавуланата (23-71%), других пенициллинов широкого спектра действия (11%), эритромицина (16%), других макролидов (8%) [6, 9]. На рисунке 2 представлена частота развития эпизодов ААД в зависимости от типа применяемого антибиотика.

В мультицентровой работе, проведенной в Швеции, J. Wiström и соавт. [9] не отметили ни одного случая появления ААД после монотерапии ко-тримоксазолом и фторхинолонами. В работах ряда авторов [10, 11] также сообщается о минимальном влиянии фторхинолонов на микроэкологию кишечника. Достоверно более низкую частоту развития ААД при применении левофлоксацина (2,2%) в сравнении с β-лактамами антибиотиками (9,2%, $P < 0,0001$) выявили в крупном проспективном рандомизированном исследовании G.Gopal Rao и соавт. [12]. Однако в настоящее время в большинстве развитых стран мира (кроме Японии) фторхинолоны не разрешены к применению в педиатрической практике.

К одним из наиболее часто используемых в педиатрии антибиотиков относятся антибиотики цефалоспоринового ряда. Характерной особенностью их влияния на микроэкологию кишечника являются угнетение роста симбионтов (типичной кишечной палочки, лакто- и бифидобактерий) и увеличение роста амфибионтов (клебсиелл, протеев, синегнойной палочки, стафилококков, *S. difficile* и энтеротоксинпродуцирующих *S. perfringens*) [12, 13]. Полусинтетические пенициллины, в частности ампициллин, способны вызвать подавление роста кишечной палочки, лакто- и бифидофлоры на фоне бурного роста клебсиеллы, энтеробактера, цитробактера, протеев, морганеллы, *S. Difficile* [14]. Макролидные антибиотики также умеренно угнетают рост симбионтной микрофлоры, одновременно увеличивая пропорцию клебсиелл, протеев и псевдомонад в микробном пейзаже кишечного содержимого. При их использовании угнетаются нетоксигенные клостридии, и имеет место избыточный рост *S. difficile* и *B. fragilis* [15, 16]. Данные, обобщающие информацию о влиянии антибиотиков на микроэкологию кишечника, представлены в таблице 1.

Инфекционными агентами, наиболее часто ассоциирующими с возникновением ААД, являются *S. difficile*, *S. perfringens*, *B. fragilis*, *S. aureus*, род *Klebsiella*, род *Salmonella*, грибы рода *Candida* [9, 15, 18-25].

Наиболее грозным вариантом ААД является ААД, ассоциированная с *S. difficile*. *S. difficile* — грам-положительные анаэробные палочки, образующие эндоспоры, которые впервые были выделены из кишечника здоровых новорожденных и опи-

саны I.C.Hall и E.O'Toole в 1935 г. [26]. Микроорганизм получил свое необычное название из-за медленного роста на средах и сложности выделения его в чистой культуре. Бессимптомными носителями *C.difficile* являются около 3% взрослых и 50-70% новорожденных [27-31].

Впервые факт связи экспериментальной ААД после употребления клиндамицина с выделением *C.difficile* был установлен в 1977 г. J. Bartlett и соавт. [32]. По последним данным, *C. difficile* является причиной 15-25% случаев ААД и 98% случаев псевдомембранозного колита [33-37].

В настоящее время *C.difficile* рассматривается как одна из ведущих причин нозокомиальной диареи у взрослых и считается более опасным и более распространенным патогеном, чем другой источник внутрибольничной инфекции — *S.aureus* [38-40]. В индустриальных странах примерно 10-25% случаев ААД у госпитализированных больных обусловлена *C. difficile* [41]. Факторами риска *C.difficile*-ассоциированной диареи, кроме антибиотикотерапии, являются возраст пациента (менее 6 лет и более 65 лет), интенсивная терапия, зондовое питание, применение антацидов, длительное пребывание в стационаре. Значение имеют также контаминация возбудителем окружающей среды и носительство у медперсонала. Госпитальная передача *C. difficile* орально-фекальным путем наблюдается в 3-30% случаев [29].

Имеющиеся в литературе данные о потенциальной роли *C. difficile* в развитии ААД у детей противоречивы и сложны для интерпретации, так как новорожденные и дети раннего возраста часто являются бессимптомными носителями [41-44]. Первая встреча ребенка с *C.difficile* происходит после рождения. Результаты исследования G. Martirosian и соавт. [45], проводивших ПЦР-типирование штаммов *C.difficile*, убедительно свидетельствуют о том, что основным источником инфицирования новорожденного в родильном доме является окружающая среда. Напротив, по данным S.Matsuki и соавт. [46], инфицирование новорожденного в родильном доме происходит от матери. Частота носительства у детей увеличивается с возрастом и составляет 2,5% в периоде новорожденности, 84,4% в возрасте младше 2 лет и 30,3% в возрасте старше 2 лет.

Одной из причин значительной частоты бессимптомного носительства *C.difficile* у детей раннего возраста является низкая колонизационная резистентность толстого кишечника в первые 12-24 месяца жизни [47]. В исследовании S.P. Boriello и соавт. [48], изучавших роль нормальной микрофлоры кишечника в подавлении роста *C.difficile* *in vitro*, было показано, что ингибирующая способность взвеси фекалий у детей раннего возраста и пожилых людей ниже таковой у здоровых взрослых. Наиболее низкими эти показатели были у детей, находившихся на искусственном вскармливании. Образцы фекалий, не ингибирующие рост возбудителя, были получены у 21% пациентов с ААД и у 79% пациентов с *C.difficile*-ассоциированной диареей.

Сведения о роли *C.difficile* в развитии ААД у детей, приводимые отдельными авторами, разнятся в зависимости от возраста и места жительства изучаемого контингента. Так, по данным A. Gogate и соавт. [49], проводивших исследование в Индии, *C.difficile* является наиболее значимым патогеном, ответственным за развитие ААД у детей в возрасте 5-12 лет. В то же время, по мнению P. Dutta и соавт. [44], проводивших исследование в той же стране среди детей младше 5 лет, *C. difficile* нельзя считать ведущей причиной ААД. Аналогичного мнения о причинной значимости *C.difficile* в развитии ААД у грудных детей в Мексике и Бразилии придерживаются J.F. Torres и соавт. [20], S.E. Ferreira и соавт. [50].

Патогенез ААД, ассоциированной с *C.difficile*, сложен и до конца не изучен. В настоящее время в литературе описан ряд

механизмов, через которые микроорганизм реализует свой патогенный потенциал. Так, установлено, что наиболее вирулентные штаммы *C.difficile* демонстрируют в эксперименте большую способность к адгезии, чем менее вирулентные или авирулентные штаммы [51,52]. Продукция микроорганизмом энзимов, например таких, как коллагеназа, приводит к повреждению слизистой кишечника и повышению ее проницаемости [53]. Способность *C.difficile* к спорообразованию делает его недоступным для воздействия фагоцитов [54]. *C.difficile* могут с необычайной быстротой накапливать мутации и обмениваться генами, обеспечивающими устойчивость к неблагоприятным факторам внешней среды.

Однако ведущими факторами патогенности *C.difficile* являются экзотоксины. I.C. Hall и E.O'Toole, впервые описавшие *C.difficile*, в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных, продемонстрировали способность некоторых штаммов возбудителя продуцировать летальный токсин [26]. Авторы определили этиологическую значимость *C.difficile* в развитии диареи, кровавого стула и судорог у новорожденных.

C.difficile выделяет 2 экзотоксина белковой природы — токсин А и токсин В [15, 55]. Токсин А обладает молекулярной массой 308 кД и представляет собой типичный энтеротоксин, вызывающий развитие илеоколита. Токсин В обладает молекулярной массой 269 кД и является типичным цитотоксином с 45% гомологичностью. По данным S. Toma и соавт. [56], в отличие от взрослых пациентов с ААД и псевдомембранозным колитом, у новорожденных и детей раннего возраста, являющихся бессимптомными носителями, наиболее часто выделяются нетоксигенные штаммы серогрупп D и Cd-5. В то же время широко известен факт выделения цитотоксин В-продуцирующих штаммов *C.difficile* у 35-65% здоровых новорожденных [9].

J.A. Torres и соавт. [20] отмечали выделение *C.difficile* в титрах Ig 3 у 23% младенцев, получавших антибиотикотерапию, из них цитотоксин продуцировали 7,6% изолятов. При обследовании теми же авторами сравнительной группы детей, получивших курс антибиотиков, у которых не возникла диарея, цитотоксин-продуцирующие штаммы *C.difficile* также были выделены в 7,6% случаев.

Установлено, что 88% младенцев с ААД выделяют штаммы *C.difficile*, продуцирующие токсин А, причем 94% пациентов той же группы выделяют штаммы, продуцирующие одновременно токсины А и В [57]. В то же время описаны случаи выделения от больных штаммов *C.difficile* с изолированной продукцией цитотоксина В, также тесно ассоциирующие с выраженной клиникой ААД. При сравнении их с контрольной группой пациентов, выделявших токсин А, различия между ними в отношении продукции белков острой фазы, уровня лейкоцитов, тяжести и продолжительности болезни выявлено не было [58]. Все вышесказанное указывает на необходимость дальнейшего углубленного изучения роли *C.difficile* и ее патогенных факторов в развитии ААД у детей.

Диарейный синдром при *C.difficile*-ассоциированной ААД обычно развивается после 3-го дня лечения антибиотиками (чаще — линкозамидами, реже — полусинтетическими пенициллинами, цефалоспоридами, макролидами) и длится без лечения от 10 дней до 8 недель [2, 9, 15, 59]. У части из этих пациентов может развиться самый прогностически серьезный вариант течения *C.difficile*-ассоциированной ААД — псевдомембранозный колит. Заболевание проявляется сильными болями в животе, гипертермией до 40 °С, резким учащением стула, часто с примесью крови. Во время колоноскопии у пациентов обнаруживаются типичные псевдомембраны — желтовато-белые пленчатые наложения фибрина на поверхности эпителия толстой кишки. Диагностика заболевания базируется на



культуральных методах (цикloserин-цефокситин фруктозный агар) с определением цитотоксина В и энтеротоксина А при помощи полимеразной цепной реакции, иммуноферментного анализа, иммуноэлектрофореза [60].

Часто у детей с синдромом ААД отмечается выделение другого вида клостридий — энтеротоксигенных *S. perfringens* (чаще всего серовар А) [15, 21]. По некоторым данным, *S. perfringens* является причиной 5–20% случаев ААД [61]. Энтеротоксин *S. perfringens* в кишечнике не всасывается и не обнаруживается в крови больных, ограничивая область повреждения слизистой оболочки кишечника [15]. Энтеротоксин представляет собой 35-килодальтонный полипептид, продуцируемый 2–5% изолятов [62, 63]. Единичные токсин-продуцирующие штаммы *S. perfringens* могут передавать гены, кодирующие синтез энтеротоксина, многочисленным штаммам токсин-негативных *S. perfringens*, широко представленных в микробиологическом пейзаже кишечника человека. Подобный генетический трансфер способен в короткие сроки индуцировать диарею у пациентов с синдромом ААД [21].

Одновременно с патогенными клостридиями у части пациентов с ААД выделяются энтеротоксигенные штаммы *V. fragilis*, причем частота выделения повышается с возрастом детей. Так, японские исследователи выделили культуру энтеротоксигенных *V. fragilis* у 17% детей с ААД до 1 года жизни, и у 23% — в возрасте от 1 до 6 лет [64]. Исследования, проведенные в Польше, идентифицировали энтеротоксин-продуцирующие штаммы *V. fragilis* у 7% пациентов с синдромом ААД, причем в половине случаев отмечалось сочетанное выделение *V. fragilis* и *C. difficile*, продуцирующих токсины А и В [18].

Важную роль в развитии синдрома ААД может играть и *S. aureus*, продуцирующий энтеротоксин А и бикомпонентные лейкоцитоксины [19]. По данным ряда авторов [65, 66], метициллин- и гентамицин-резистентные штаммы *S. aureus* являются причиной вспышек энтеритов у госпитализированных пациентов, получающих лечение антибиотиками широкого спектра действия. В части случаев энтеротоксигенные штаммы *S. aureus* также могут выделяться от больных с ААД одновременно с токсин-продуцирующими штаммами *C. difficile*. Изучение продукции энтеротоксина А и лейкоцитоксинов LukE — LukD продемонстрировало, что токсин-продуцирующие штаммы *S. aureus* выделялись существенно чаще от пациентов с ААД, нежели от пациентов контрольной группы, получавших антибиотики, но не страдавших диареей ($p < 0,001$, $\chi^2 = 51,3$ против 14,4 соответственно). При этом в 97% случаев энтеротоксигенные штаммы, выделенные у пациентов с ААД, были метициллин-резистентными, в то время как в группе контроля данный показатель составил лишь 49% [19].

В литературе имеются сообщения о том, что грибы рода *Candida* также могут играть прямую или опосредованную роль в развитии ААД [24, 67]. В то же время повышенная пролиферация грибов в кишечнике вследствие антибиотикотерапии наблюдается чаще, чем развитие ААД [68]. По мнению R. Krause и соавт. [68], росту грибов *Candida albicans* у больных с ААД способствует снижение продукции в кишечнике таких ингибирующих субстанций, как короткоцепочечные жирные кислоты и вторичные желчные кислоты.

Вопросы лечения синдрома ААД у детей до настоящего времени окончательно не разработаны. Перечень антибактериальных препаратов, применяемых в лечении *C. difficile*-ассоциированной ААД, включает метронидазол, ванкомицин, бацитрацин, тейкопланин, фузидиевую кислоту, фторхинолоны, рифампицин, бактрим [69, 70]. Наиболее часто для лечения *C. difficile* — ассоциированной диареи используют ванкомицин, метронидазол и бактрим. Эта терапия обычно эффективна у 80% пациентов, но около 20% пациентов страдают от реци-

дивов ААД после стандартного курса метронидазола и ванкомицина [19, 71]. При нетяжелых формах заболевания альтернативным методом может быть использование ионообменных смол (в том числе холестирамина). Попытка использовать антидиарейные препараты, подавляющие моторику кишечника, оказалась безуспешной [72]. Хорошие результаты были получены П.Л. Щербаковым и соавт. [55] при лечении детей с синдромом ААД энтеросорбентом «Смекта», обладающим способностью нейтрализовать токсины *C. difficile* и *V. fragilis* [73, 74].

В настоящее время наиболее перспективным направлением в лечении и профилактике ААД у детей и взрослых является использование пробиотиков [2, 17, 71, 75, 76]. Однако исследования, посвященные изучению эффективности терапии ААД пробиотиками у детей, весьма малочисленны. В ряде стран Европы широкое применение для лечения синдрома ААД у детей нашел препарат «Энтерол», содержащий грибковую культуру *Saccharomyces boulardii*. По данным J.P. Buts и соавт. [57], эффективность двухнедельного курса терапии этим препаратом составила 95%. Положительную оценку в лечении ААД у детей получил комбинированный пробиотик «Линекс», представляющий собой комплекс 3 видов живых лиофилизированных бактерий-симбионтов (*Bifidobacterium infantis* v. *liberogum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus* (*Enterococcus*) *faecium*). С.В. Бельмер [2] описывает хорошие результаты лечения ААД у 27 детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет при использовании «Линекс» в дозе 1 капсула 2 раза в день курсом 21 день. Автору удалось добиться улучшения микробиологических параметров и исчезновения клиники диареи у большинства детей, а в половине случаев — полной нормализации микробиологии кишечника (по данным анализа на дисбактериоз). Монотерапия с применением *Lactobacillus GG* оказалась эффективной при повторных эпизодах ААД, наблюдавшихся после отмены ванкомицина и метронидазола [77].

Несколько более подробно освещены в литературе вопросы использования пробиотиков для профилактики ААД у детей [78]. Наиболее известными являются работы J.A. Vanderhoof (7) и T. Arvola [8]. Так, в исследовании J.A. Vanderhoof и соавт. [7] было включено 202 ребенка в возрасте от 6 мес. до 10 лет, получавших 10-дневный курс антибиотикотерапии по поводу острых инфекционных заболеваний. В группе детей, принимавших параллельно с антибиотиками *Lactobacillus GG*, было отмечено достоверное уменьшение проявлений желудочно-кишечной дисфункции по сравнению с группой, получавшей плацебо ($p < 0,02$). В аналогичном исследовании, проведенном T. Arvola и соавт. [8], достоверность различий в частоте проявлений синдрома ААД составила $\chi^2 = 3,82$ ($p = 0,05$).

Согласно известным мета-анализам, проведенным A.D. Souza и соавт. [71], F. Cremonini и соавт. [79], эффективность пробиотиков (*Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus GG*) в профилактике ААД в сравнении с плацебо была очень высока и равна в OR-тесте соответственно 0,37 ($p < 0,001$) и 0,39 ($p < 0,05$).

В заключение приводим собственные данные по изучению влияния пробиотиков на течение ААД у детей. Нами был проведен анализ результатов лечения ААД препаратом «Бифиформ Малыш», содержащим комплекс пробиотиков *Lactobacillus GG* и *Bifidobacterium lactis*, у детей раннего возраста. В исследование было включено 34 ребенка в возрасте от 6 мес. до 1 года жизни (22 девочки и 12 мальчиков), которым в связи с острыми инфекционными заболеваниями дыхательных путей потребовалось назначение антибиотикотерапии (пенициллин, гентамицин, антибиотики цефалоспоринового ряда). У всех детей на фоне приема антибиотиков отмечался различной степени выраженности диарейный синдром, который прояв-

лялся разжижением и учащением стула до 6-8 раз в сутки, наличием в стуле патологических примесей. В связи с тем, что нарушения стула сохранялись после разрешения воспалительного процесса и прекращения антибиотикотерапии, всем детям было проведено бактериологическое исследование фекалий. Проведенный анализ микрофлоры толстой кишки показал, что у исследуемых детей имеют место выраженные сдвиги в микробиоценозе кишечника, а именно: у 26,5% детей отсутствовали бифидобактерии, у 29,5% отмечалось отсутствие лактобацилл. У части детей в значимых титрах (>lg3-lg4) высевались грибы *Candida albicans* (17,6%), клостридии (35,2%), *Staphylococcus aureus* (38,2%) и условно патогенные энтеробактерии — *Klebsiella pneumoniae* (23,5%), *Proteus vulgaris* (8,8%), *Proteus mirabilis* (2,94%), *Citrobacter freundii* (5,88%), *Enterobacter agglomerans* (1,7%). Средний титр *E.coli* составил $348,5+23,9 \times 10^6$ м.к., в то же время дефицит *E.coli* (< 300×10^6 м.к.) отмечался у 26,4% пациентов. Штаммы *E.coli* с гемолизующей активностью были выделены у 11,7% детей.

С целью коррекции выявленных дисбиотических сдвигов всем детям были назначены пробиотики. Методом случайной выборки дети были рандомизированы в две группы. В основную группу вошли 24 ребенка, получавших «Бифиформ Малыш» в возрастной дозировке (3 порошка в сутки в течение 1 месяца). Группой контроля служили 10 детей, получавших в течение 1 месяца стандартный «Лактобактерин» (6 доз в сутки). Обе группы были репрезентативны по возрасту и полу.

По завершении полного курса терапии нормализация стула и микробиологическое улучшение наблюдалось у всех детей основной группы. Нарастание уровня лактобацилл до lg7 отмечалось у 83,3% пациентов, бифидобактерий до lg9 — у 95,8% пациентов. Из числа бактериальных контаминантов у детей основной группы сохранялись клостридии, однако их популяционный уровень не превышал lg3. Высева условно-патогенных энтеробактерий и стафилококков не отмечалось.

В контрольной группе клиническое улучшение отмечалось у 70% детей, а нормализация популяционного уровня бифидобактерий и лактобацилл наблюдалась только в половине случаев. При этом количественные показатели содержания в толстом кишечнике грибов *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* и оппортунистических штаммов энтеробактерий не имели отчетливой тенденции к снижению. Полученные в исследовании результаты позволили нам сделать обоснованный вывод о целесообразности использования препарата «Бифиформ Малыш» в терапии ААД у детей раннего возраста.

Таким образом, приведенные в обзоре литературы данные свидетельствуют о том, что нарушение микроэкологии кишечника, связанное с применением антибиотиков, является серьезной проблемой педиатрии. Дальнейшие исследования в этой области должны быть направлены как на более детальное изучение этиопатогенетических аспектов ААД у детей, так и на разработку эффективных путей профилактики и коррекции данного состояния.

Авторы от всей души благодарят профессора Frederic Gottrand (Lille, Франция) и профессора Johan Wiström (Umeå, Швеция) за помощь, оказанную при написании этой статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Петровская В.Г., Марко О.П. Микрофлора человека в норме и патологии. М.: Медицина, 1976, 230 с.
- Бельмер С.В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника. РМЖ 2004; т.12: 3: 148-151.
- Beaugerie L., Flahault A., Barbut F. et al. (For the study Group). Antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* in the community. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 905-12.
- Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 573-81.
- Tedesco F.J. Ampicillin-associated diarrhea. A prospective study. *Am J Dig Dis* 1975; 4: 295-7.
- Turck D., Bernet J.-P., 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): 22-6.
- Vanderhoof J.A., Whitney D.B., Antonson D.L. et al. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr* 1999; 135: 564-8.
- 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.
- Wiström J., Norrby S.R., Myhre E.B. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47(1): 43-50.
- Golledge C.L., Carson C.F., Oneil G.L. et al. Ciprofloxacin and *Clostridium difficile* -associated diarrhoea. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1992; 30: 141-7.
- Acar J.F. A comparison of side effects of levofloxacin to other agents concerning the ecological and microbiological effects on normal human flora. *Chemotherapy* 2001; 47(3):15-23.
- Gopal Rao G., Mahankali Rao C.S., Starke I. *Clostridium difficile* -associated diarrhoea in patients with community-acquired lower respiratory infection being treated with levofloxacin compared with M - lactam-based therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2003; 51:697-701.
- McFarland L.V., Surawicz C.M., Stamm W.E. Risk factors for *Clostridium difficile* carriage and *C. Difficile*-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. *Journal of Infectious Diseases* 1990; 162: 678-84.
- Committee on Safety of Medicines. Antibiotic associated colitis. *Curr Probl Pharmacovigilance* 1994; 20: 7-8.
- Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. М., Грант. 1998; т.1.286с. т.2., 412с.
- Bignardi G.E. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Journal of Hospital Infection* 1998; 40:1-15.
- Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н. Микробная флора кишечника и пробиотики (методическое пособие). М., 2001. 32с.
- Pituch H., Obuch-Woszczatynski P., Meisel-Mikolajczyk F., Luczak M. Prevalence of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* strains (ETBF) in the gut of children with clinical diagnosis of antibiotic associated diarrhea (AAD). *Med Dosw Mikrobiol* 2002; 54(4): 357-63.
- Gravet A., Rondeau M., Harf-Monteil C. et al. Predominant *Staphylococcus aureus* isolated from antibiotic-associated diarrhea is clinically relevant and produces enterotoxin A and the bicomponent toxin Luk E – Luk D. *J Clin Microbiol* 1999; 37(12): 4012-19.
- Torres J.F., Cedillo R., Sanchez J. et al. Prevalence of *Clostridium difficile* and its Cytotoxin in Infants in Mexico. *Journal of Clinical Microbiology* 1984; 20(2): 274-5.
- Sparks S., Carman R.J., Sarker M., McLane B. Genotyping of enterotoxigenic *Clostridium perfringens* fecal isolates associated with antibiotic-associated diarrhea and food poisoning in North America. *J Clin Microbiol* 2001; 39(3): 883-8.
- Krause R., Krejs G., Wenisch C., Reisinger E. Elevated fecal *Candida* counts in patients with antibiotic-associated diarrhea. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10(1): 167-8.
- Falsen E., Kaijser B., Nehls L. et al. *Clostridium difficile* in Relation to Enteric Bacterial Pathogens. *Journal of Clinical Microbiology* 1980; 45: 297-300.
- Ponnuvel K.M., Raikumar R., Menon T., Sankaranarayanan V.S. Role of *Candida* in indirect pathogenesis of antibiotic associated diarrhoea in infants. *Mycopathologia*. 1996; 135(3): 145-7.
- Hogenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic – associated diarrhea. *Clinical Infectious Diseases* 1998; 27: 702-10.
- Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. *American Journal of Diseases in Childhood* 1935; 49: 390-402.
- Brazier J.S. The epidemiology and typing of *Clostridium difficile*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1998; 41: 47-57.
- Tullus K., Aronsson B., Marsus S., Mollby R. Intestinal colonization with *Clostridium difficile* in infants up to 18 months of age. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 1989; 8: 390-3.
- Barbut F., Petit J.C. Epidemiology of *Clostridium difficile* nosocomial infections. *Presse Med*. 1996 Mar 2-9; 25 (8): 385-92.



30. Boenning D.A., Fleisher G.G., Campos J.M. et al. Clostridium difficile in a pediatric outpatient population. *Pediatr Infect Dis* 1982; 1: 336-8.
31. Stark P.L., Lee A., Parsonage B.D. Colonization of the large bowel by Clostridium difficile in healthy infants: quantitative study. *Infect Immun* 1982; 35: 895-9.
32. Bartlett J.G., Onderdonk A., Cisneros R., Kasper D. Clydamycin-associated colitis due to a toxin-producing species of Clostridium in hamsters. *J Infect Dis* 1977; 136: 701-5.
33. Bartlett J.G., Chang T.W., Taylop N.S., Onderdonk A.B. Colitis induced by Clostridium difficile. *Rev Infect Dis* 1979; 1: 370-8.
34. Bartlett J.G. Management of Clostridium difficile infection and other antibiotic-associated diarrhoeas. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1996; 8: 1054-61.
35. Spencer R.C. Clinical impact and associated costs of Clostridium difficile-associated disease. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1998; 41: 5-12.
36. Kelly C.P., Pothoulakis C., LaMont J.T. Clostridium difficile colitis. *N Engl J Med* 1994; 330: 257-62.
37. Tabaqchali S., Wilks M. Epidemiological aspects of infections caused by Bacteroides fragilis and Clostridium difficile. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 1992; 11:1049-57.
38. Cartmill TDI, Panigrahi H., Worsley M.A. et al. Management and control of a large outbreak of diarrhoea due to Clostridium difficile. *J Hosp Infect* 1994; 27: 1-15.
39. Eggertson L.C. Difficile hits Sherbrooke, Que., hospital: 100 deaths. *CMA* 2004; 171 (5): 436.
40. Valiquette L., Low D.E., Pepin J., McGeer A. Clostridium difficile infection in hospitals: a brewing storm. *CMA* 2004; 171 (1): 27-9.
41. Viscidi R., Willey S., Bartlett J.G. Isolation rates and toxigenic potential of Clostridium difficile isolates from various patient populations. *Gastroenterology* 1981 Jul; 81 (1): 5-9.
42. Mitchell D.K., Van R., Mason E.H. et al. Prospective study of toxigenic Clostridium difficile in children given amoxicillin/clavulanate for otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 514-9.
43. McFarland L.V., Brandmarker S.A., Guandalini S. Pediatric C. Difficile: a phantom menace or clinical reality? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 31: 220-31.
44. Dutta P., Niyogi S.K., Mitra U. et al. Clostridium difficile in antibiotic-associated pediatric diarrhea. *Indian Pediatr* 1994; 31: 121-6.
45. Martirosian G., Kuipers S., Verbrugh H., van Belkum A., Meisel-Mikolajczyk F. PCR ribotyping and arbitrarily primed PCR for typing strains of Clostridium difficile from a Polish maternity hospital. *J Clin Microbiol* 1995; 33(8): 2016-21.
46. Matsuki S., Ozaki E., Shozu M. et al. Colonization by Clostridium difficile of neonates in a hospital, and infants and children in three day-care facilities of Kanazawa, Japan. *Int Microbiol* 2005; 8(1) : 43-8.
47. Mardh P.A., Helen I., Colleen I., Oberg M., Holst E. Clostridium difficile toxin in faecal specimens of healthy children and children with diarrhoea. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71: 275-8.
48. Borriello S.P., Barclay F.E. An in-vitro model of colonisation resistance to Clostridium difficile infection. *Med Microbiol* 1986; 21 (4): 299-309.
49. 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) : 518-24.
50. Ferreira C.E., Nakano V., Avila-Campos M.J. Cytotoxicity and antimicrobial susceptibility of Clostridium difficile isolated from hospitalized children with acute diarrhea. *Anaerobe* 2004; 10(3) : 171-7.
51. Borriello S.P., Ketley J.M., Mitchell T.J. et al. Clostridium difficile – spectrum of virulence and analysis of putative virulence determinants in the hamster model of antibiotic-associated colitis. *J Med Microbiol* 1987; 24: 53-64.
52. Borriello S.P., Welch A.R., Barclay F.E., Davies H.A. Mucosal association by Clostridium difficile in the hamster gastrointestinal tract. *J. Med Microbiol* 1988; 25: 191-6.
53. Seddon S.V., Hemingway I., Borriello S.P. Hydrolytic enzyme production by Clostridium difficile and its relationship to toxin production and virulence in the hamster model. *J Med Microbiol* 1990; 31: 169-74.
54. Dailey D.C., Kaiser A., Schloemer R.H. Factors influencing the phagocytosis of Clostridium difficile by human polymorphonuclear leucocytes. *Infect Immun* 1987; 55: 1541-6.
55. Щербаков П.Л., Цветков П.М., Нечаева Л.В. Профилактика диареи, связанной с приемом антибиотиков у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2004. – т.3.- №2.
56. Toma S., Lesiak G., Maqus M., Lo H.L., Delmee M. Serotyping of Clostridium difficile. *Clin Microbiol* 1988; 26 (3): 426-8.
57. Buts J-P., Corthier G., Delmee M. Saccharomyces boulardii for Clostridium difficile-associated enteropathies in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16: 419-25.
58. Komatsu M., Kato H., Aihara M. et al. High frequency of antibiotic-associated diarrhea due to toxin A-negative, toxin B-positive Clostridium difficile in a hospital in Japan and risk factors for infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22(9):525-9.
59. Fekety R., O Connor R., Silva J. Rifampicin and pseudomembranous colitis. *Rev Infect Dis* 1983; 5 (3): 524-7.
60. Brazier J. The diagnosis of Clostridium difficile-associated disease. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41 :29-40.
61. Carman R.J. Clostridium perfringens in spontaneous and antibiotic-associated diarrhea of man and other animals. *Rev Med Microbiol* 1997; 8: 43-5.
62. Kokai-Kun J.F., Songer J.G., Czeizulin J.R. et al. Comparison of Western immunoblots and gene detection assays for identification of potentially enterotoxigenic isolates of Clostridium perfringens. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2533- 9.
63. Songer J.G., Meer R.M. Genotyping of Clostridium perfringens by polymerase chain reaction is a useful adjunct to diagnosis of clostridial enteric disease in animals. *Anaerobe* 1996; 2: 197-203.
64. Kato N., Lin C., Kato H. et al. Prevalence of enterotoxigenic Bacteroides fragilis in children with diarrhea in Japan. *J Clin Microbiol* 1999; 37(3) : 801-3.
65. McDonald M., Ward P., Harvey K. 1982. Antibiotic-associated diarrhoea and methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Med J Aust* 1982; 1: 462-4.
66. Scopetti F., Orefici G., Biondi F., Benini F. Staphylococcus aureus resistant to methicillin and gentamicin as a cause of outbreak of epidemic enteritis in a hospital. *Boll Ist Sieroter Milan* 1983; 62: 406-11.
67. Danna P.L., Urban C., Bellin E., Rahal J.J. Role of candida in pathogenesis of Antibiotic-associated diarrhoea in elderly inpatients. *Lancet* 1991;337: 511- 4.
68. Krause R., Schwab E., Bachhiesl D. et al. The role of candida in Antibiotic-associated diarrhoea. *J Infect Dis* 2001; 184: 1065- 9.
69. Wenisch C., Parschalk B., Hasenhundl M., Hirschl A.M., Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole and fusidic acid for the treatment of Clostridium difficile – associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 813-8.
70. Daniels J., Pristas A. Successful treatment of Clostridium difficile colitis with ciprofloxacin. *J Clin Gastroenterol* 1992; 15: 176-7.
71. D'Souza A., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C. Probiotics in prevention of antibiotic-associated diarrhea: meta-analysis. *BMJ* 2002; 324 (8): 1361.
72. Wilcox M.H., Howe R. Diarrhoea caused by Clostridium difficile: response time for treatment with metronidazole and vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36(4) : 673-9.
73. Martirosian G., Rouyan G., Zaiewski T., Meisel-Mikolajczyk F. Dioctahedral smectite neutralization activity of Clostridium difficile and Bacteroides fragilis toxins in vitro. *Acta Microbiol Pol* 1998; 47 (2): 177-83.
74. Narkeviciute I., Rudzeviciene O., Leviniene G., Mociskiene K., Eidukevicius R. Management of Lithuanian children s acute diarrhoea with Gastrolit solution and dioctahedral smectite. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14 (4): 419-24.
75. Surawicz M.C., Elmer G.W., Speelman P., McFarland L.V., Chinn J., van Belle G. Prevention of antibiotic-associated diarrhea by Saccharomyces boulardii: a prospective study. *Gastroenterology* 1989; 96: 981-8.
76. Surawicz M.C., McFarland L.V., Greenberg Rn. et al. Prevention of beta-lactam- associated diarrhea by Saccharomyces boulardii compared with placebo. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 439-8.
77. Biller J.A., Katz A.J., Flores A.F., Buie T.M., Gorbach S.L. Treatment of recurrent Clostridium difficile colitis with Lactobacillus GG. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21: 224-6
78. Saavedra J.M. Use of probiotics in pediatrics: rationale? Mechanisms of action, and practical aspects. *Nutrition in Clinical Practice* 2007; 22(3) : 351-65.
79. Cremonini F., Di Caro S., Nista E.C. et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1461-7.