

Антибиотикассоциированные диареи у детей и их профилактика

И.Н. Захарова, Н.Г. Сугян

Antibiotic-associated diarrheas in children and their prevention

I.N. Zakharova, N.G. Sugyan

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Описаны механизмы действия различных пробиотиков для профилактики и лечения диареи. В частности, оценена эффективность синбиотического биокомплекса нормофлорин Д. Проведен анализ динамики купирования и средней продолжительности диспепсического (снижение аппетита, тошнота) и абдоминального (метеоризм, боли в животе, диарея) синдромов. Оценено влияние нормофлорина Д на микробиоценоз толстой кишки, восстановление окислительно-восстановительного потенциала внутриполостной среды кишечника.

Ключевые слова: дети, антибиотикассоциированная диарея, Clostridium difficile, синбиотик.

The mechanisms of action of various probiotics in preventing and treating diarrhea are described. In particular, the efficacy of the synbiotic biocomplex Normoflorin D was evaluated. The trend in the relief of and the average duration of dyspeptic (decreased appetite, nausea) and abdominal (tympanism, abdominal pain, diarrhea) syndromes was analyzed. The effect of Normoflorin D on colonic microbiocenosis and the restoration of the redox potential of the enteric intracavitary environment were assessed.

Key words: children, antibiotic-associated diarrhea, Clostridium difficile, synbiotic.

Для диареи характерно учащение стула (более 3 раз в сутки), сопровождающееся увеличением объема, изменением консистенции, появлением патологических примесей в виде слизи, зелени и крови. Ежегодно, согласно данным ВОЗ, регистрируется 1–1,2 млрд диарейных заболеваний в год, а 5 000 000 случаев заканчиваются летальным исходом. В России ежегодно заболевают диареей 500 000 детей (рис. 1). Одной из частых причин развития диареи является применение антибиотиков, часто назначаемых в амбулаторных условиях. По данным Н. Goossens, частота назначения антибиотиков в педиатрической практике превышает таковую у взрослых в 3 раза [1]. При этом в 80% случаев показаниями для их применения являются инфекции верхних и нижних дыхательных путей. В последнее время наблюдается тенденция к снижению частоты использования антибиотиков врачами первичного звена в России и некоторых странах Европы. Чаще всего антибиотики назначают во Франции (32,2 ежедневные дозы на 1000 жителей), меньше всего — в Нидерландах. В большинстве названных стран увеличивается частота использования

более новых, современных антибиотиков широкого спектра действия [2].

Среди клинически значимых нежелательных реакций при применении антибиотиков обращает внимание диарейный синдром. Антибиотики могут оказывать как непосредственное токсическое воздействие на структуру кишечного эпителия (неомицин, канамицин), кишечный кровоток (пенициллин, сульфаниламиды), так и на рецепторы, стимулирующие моторику кишечника. Практически все 14-членные макролиды, особенно эритромицин, могут оказывать мотилиноподобное действие, влияя на моторику желудочно-кишечного тракта. Развитие диареи может быть обусловлено моторными нарушениями (например, прокинетиическое действие клавулановой кислоты при использовании «защищенных» пенициллинов).

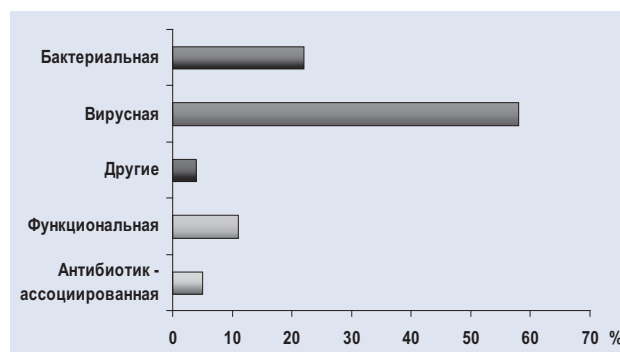


Рис. 1. Этиологическая структура диарей (ВОЗ).

© И.Н. Захарова, Н.Г. Сугян, 2009

Ros Vestn Perinatol Pediat 2009; 5:44–52

Адрес для корреспонденции: Захарова Ирина Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования Росздрава

Сугян Нарина Григорьевна — компания «Бифлюкс»

123514 Москва, ул. Героев Панфиловцев 28

Аналогичный эффект дают цефалоспорины, применяемые парентерально и выделяющиеся с желчью (цефоперазон и цефтриаксон), а также цефиксим, назначаемый перорально. Использование этих препаратов может спровоцировать развитие дисфункциональных расстройств билиарного тракта, синдрома мальдигестии, усиление кишечной перистальтики.

Клинические наблюдения разных авторов свидетельствуют, что антибиотикассоциированная диарея развивается у 5—30% лиц, получающих антибиотики [3]. ВОЗ определяет антибиотикассоциированную диарею, как 3 или больше эпизода жидкого водянистого стула в течение 24 ч, которые возникают на фоне антибактериальной терапии или в течение 2 мес после прекращения курса лечения. Антибиотикассоциированная диарея чаще имеет легкое течение и, как правило, не требует специфического лечения, а отмена антибиотика чаще всего приводит к купированию симптомов заболевания.

В педиатрической практике антибиотикассоциированная диарея развивается в 11—40% случаев [4]. Реже развивается псевдомембранозный колит, представляющий собой острое, тяжелое заболевание толстой кишки, связанное с применением антибиотиков и/или с хирургическим вмешательством, характеризующееся образованием на слизистой округлых фибриновых бляшек, сливающихся при прогрессировании процесса на фоне воспалительно-геморрагических изменений.

Почти все антибиотики, особенно активные в отношении анаэробов, могут вызвать диарею. Однако риск антибиотикассоциированной диареи существенно выше при применении клиндамицина, линкомицина, аминопенициллинов, цефалоспоринов 3-го поколения. По данным L. McFarland, антибиотикассоциированная диарея встречается в 5—10% случаев — при применении ампициллина, в 10—25% — при назначении цефалоспоринов 2-го поколения и только в 2—5% случаев при использовании тетрациклина, макролидов (эритромицина), нитрофурантоина, котримоксазола, фторхинолона, аминогликозидов (канамицина, гентамицина) [5].

Установлено, что ампициллин в значительной степени подавляет рост как аэробной, так и анаэробной микрофлоры, тогда как амоксициллин в меньшей степени подавляет активность большинства нормальных кишечных микроорганизмов. Подобным образом на микробиоценоз кишечника влияют «защищенные» пенициллины, созданные на основе амоксициллина клавуланата. Большинство современных пенициллинов не способствует размножению грибов и *Clostridium difficile*. Важно отметить, что большинство цефалоспоринов способствует увеличению роста энтерококков и *C. difficile* в кишке. При этом способ введения антибиотика не имеет значения. При пероральном приеме, помимо влияния на кишечную

микрофлору, отмечается местное, непосредственное воздействие на слизистую оболочку кишки. При парентеральном введении антибиотика воздействуют на микробиоценоз кишечника, выделяясь со слюной, желчью, секретами тонкой и толстой кишки.

Этиологически антибиотикассоциированная диарея может быть связана с воздействием различных микробов: *C. difficile*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus* и др., а также грибов рода *Candida*. Однако наиболее тяжелые формы диареи и псевдомембранозного колита обусловлены *C. difficile*.

Clostridium difficile — грамположительный анаэроб, широко распространенный в природе, обнаруживается в почве, морской и речной воде. Этот микроорганизм образует споры, способные в течение длительного времени (нескольких месяцев) выживать в окружающей среде. Споры устойчивы к воздействию физических и химических факторов. *C. difficile* был впервые обнаружен в 1935 г. Hall и O'Tolle в кале новорожденных детей. Ранее считалось, что он является представителем нормальной микрофлоры кишечника. В 1977 г. была доказана его роль в развитии антибиотикассоциированной диареи [6].

Известно, что токсигенные штаммы *C. difficile* продуцируют два вида экзотоксина. Токсин А (энтеротоксин) представляет собой белок с молекулярной массой 308 кД, связывающийся со специфическими рецепторами, содержащими галактоза-β-1,4-N-ацетилглюкозамин, входящий в состав полисахаридных антигенов, обнаруживаемых на эпителиальных клетках кишечника человека. Токсическое воздействие токсина А на эпителий кишечника прямое и опосредованное. Он повреждает слизистую оболочку кишечника, вызывает воспаление посредством активации выработки и секреции цитокинов моноцитами, а также значительное увеличение проницаемости сосудов, в результате чего возрастает осмотическое давление в просвете кишечника. По мере прогрессирования токсического действия токсина А развивается некроз слизистой оболочки, в результате чего повреждаются ворсинки кишки, а крипты остаются интактными. Цитотоксическое действие токсина А менее выражено [7]. Повреждение слизистой усиливается за счет токсического действия лизосомальных ферментов, а также ферментов, высвобождающихся при разрушении эпителиоцитов. Образующийся секрет в просвете кишечника отличается вязкостью и геморрагическим характером [8].

Токсин В (цитотоксин) имеет молекулярную массу 250—300 кД, по токсичности значительно превосходит действие токсина А. Так как эпителиальные клетки кишечника не содержат рецепторов к токсину В, он может действовать после повреждения эпителия токсином А или другими факторами. За счет действия токсина А нарушается проницаемость эпителиального слоя, что создает условия для проникновения токси-

на В в слизистую оболочку. Токсины А и В — одни из самых крупных бактериальных экзотоксинов. Обладая синергизмом, они вызывают воспалительную реакцию в слизистой оболочке толстой кишки посредством активации выработки и секреции моноцитами цитокинов с секрецией экссудата, содержащего большое количество белка, нейтрофилов, моноцитов и слущенных энтероцитов. Кроме того, токсин А увеличивает проницаемость энтероцитов для других микроорганизмов (протей, сальмонелла, эшерихии), что значительно облегчает микробную транслокацию. Токсин А проявляет высокую резистентность к антибиотикам широкого спектра действия. Это создает предпосылки для обширной колонизации кишечника и секреции больших доз токсинов, вызывающих изменения кишечной стенки [9].

В патогенезе антибиотикассоциированной диареи, обусловленной *C. difficile*, участвуют три механизма развития диареи (рис. 2):

- секреторный (воздействие энтеротоксина и желчных кислот);
- осмотический (нарушение обмена углеводов);
- экссудативный (воспалительная экссудация в просвет кишечника).

Основным фактором в развитии антибиотикассоциированной диареи является нарушение состава микрофлоры кишечника, приводящее к снижению колонизационной резистентности. Уменьшение количества анаэробов под действием антибиотиков приводит к нарушению метаболизма углеводов и уменьшению продукции короткоцепочечных жирных кислот, абсорбция которых сопровождается всасыванием воды и электролитов. В результате нарушения всасывания углеводов развивается осмотическая диарея.

Снижение общего содержания летучих жирных кислот сопровождается дефицитом масляной кислоты, служащей энергетическим материалом для образования колоноцитов, а при снижении продукции масляной кислоты развивается дисфункция слизистой оболочки толстой кишки. Нарушается метаболизм желчных кислот, в первую очередь процесс дегидроксилирования первичных желчных кислот, являющихся стимуляторами кишечной перистальтики. Увеличение их содержания в кишечнике приводит к секреторной диарее. С другой стороны, снижение колонизационной резистентности кишечника ведет к усиленному росту *C. difficile*. При достижении плотности колонизации 108 КОЕ/мл начинается продукция и выделение экзотоксинов, оказывающих повреждающее действие на слизистую оболочку кишечника, что обуславливает развитие диареи и колита [8].

Носителями *C. difficile* могут быть некоторые домашние животные (кошки, собаки). Высокий процент (до 50—70) носительства отмечен у новорожденных детей. При этом выделенные штаммы в 90% случаев продуцируют токсин, но именно в этом возрасте наблюдается самый низкий уровень поражений, что связано с отсутствием у новорожденных рецепторов на энтеро- и колоноцитах к токсину. Установлено также, что секреторный иммуноглобулин А, содержащийся в грудном молоке, способен связывать токсин А, вырабатываемый *C. difficile*, а также взаимодействовать со специфическими рецепторами кишечного эпителия [11]. По мере формирования кишечного микробиоценоза к возрасту детей от 6 до 12 мес число носителей *C. difficile* уменьшается, составляя только 9% к концу года жизни. В то же время данные других авторов свидетельствуют о том, что

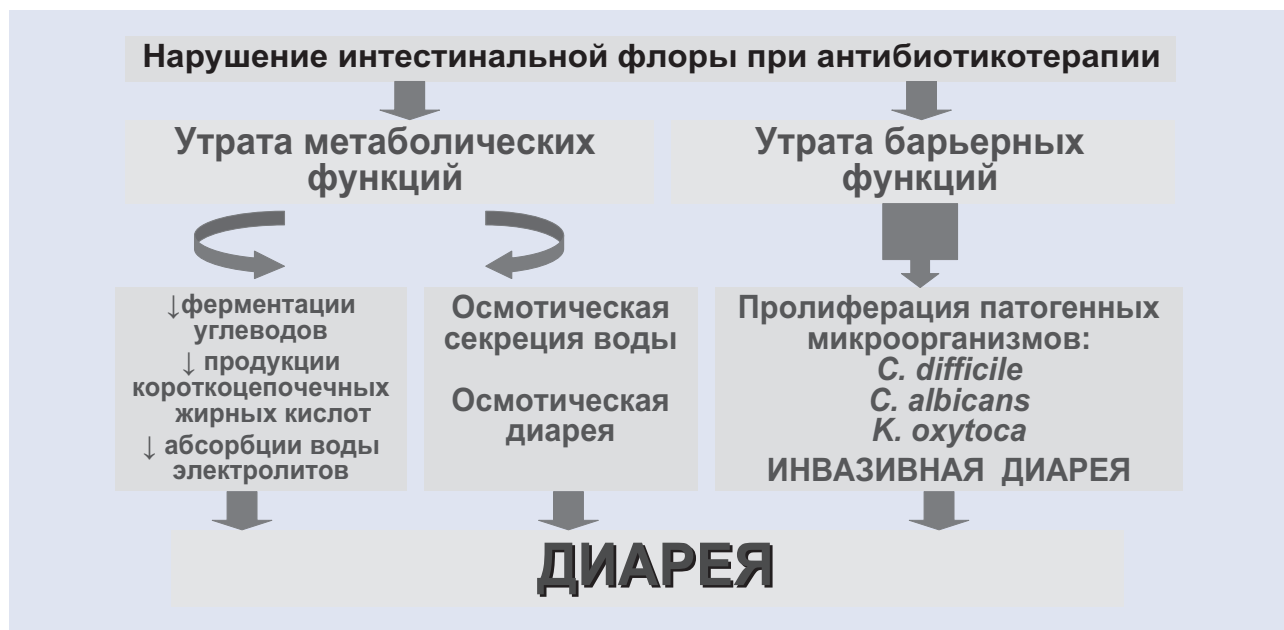


Рис. 2. Патогенез развития антибиотикассоциированной диареи.

наряду с другими микроорганизмами *C. difficile* может служить причиной некротического энтероколита новорожденных, который развивается в результате абсорбции токсинов в кишечнике и приводит к инфекционно-токсическому шоку, характеризующемуся высокой летальностью [12]. У взрослых носительство *C. difficile* составляет 2–3%, этот процент возрастает при проведении антибактериальной терапии [13].

Носительство *C. difficile* обусловлено двумя факторами: экзогенным (передача из внешних источников) и эндогенным (активация собственной флоры). Обязательным условием является нарушение состава нормальной микрофлоры толстой кишки, которая может ингибировать колонизацию кишечника *C. difficile*. Источниками экзогенной инфекции *C. difficile* являются бактерионосители и лица с манифестными формами инфекции. Основной путь передачи — внутрибольничное инфицирование, через руки персонала, окружающие предметы, постельные принадлежности.

К факторам риска развития псевдомембранозного колита, обусловленного *C. difficile*, относят следующие [9]:

- группу антибиотика (чаще клиндамицин, пенициллины, цефалоспорины 3-го поколения), путь выведения антибиотика (чаще препараты, выводящиеся желчью, — цефтриаксон), длительность лечения, повторные курсы, комбинированную терапию;
- возраст больных (до 5 лет и старше 60 лет, частота обнаружения *C. difficile* увеличивается);
- длительную госпитализацию больного (прямо пропорциональна частоте колонизации *C. difficile*);

- пребывание в одной палате с больным, имеющим манифестную форму инфекции;
- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (хроническая патология желудочно-кишечного тракта, иммунодефицитные состояния, почечная недостаточность, онкологические заболевания);
- проводимые медицинские манипуляции (операции, инвазивные процедуры).

Использование пробиотиков, колонизирующих кишечную стенку, ограничивающих избыточный рост патогенных бактерий, является одним из перспективных методов лечения и профилактики антибиотикассоциированной диареи. Пробиотики оказывают многостороннее влияние на организм человека (рис. 3).

Механизм действия пробиотиков, назначаемых с целью профилактики и лечения антибиотикассоциированной диареи, сводится к следующему:

- продукция антимикробных субстанций (бактериоцинов, лизоцима, пероксида и др.);
- образование цитопротективных веществ (аргинин, глутамин, полиамины и др.);
- снижение pH толстокишечного содержимого;
- стимуляция иммунного ответа (синтез секреторного иммуноглобулина А, иммуноглобулина G, повышение синтеза цитокинов, усиление фагоцитоза);
- влияние на секрецию муцина.

Конкуренция пробиотиков за рецепторы слизистой уменьшает не только адгезию, но и рост грамотрицательных анаэробов. В настоящее время опубликованы результаты метаанализа, посвященного применению пробиотиков с целью профилактики и лечения диареи, вызванной антибиотиками. В мета-



Рис. 3. Влияние пробиотиков на организм человека.

анализ были включены 6 рандомизированных контролируемых исследований, в которых принимали участие 766 пациентов (376 — в основной группе и 390 — в контрольной группе). Большинство работ подтвердили уменьшение продолжительности диареи примерно на 1 сут. Исследования показали, что применение пробиотиков по сравнению с плацебо снизило риск развития диареи с 28,5 до 11,97% [14].

Полученные результаты свидетельствуют о различной эффективности пробиотиков. Наиболее эффективными оказались по мере убывания: *L. rhamnosus* (LGG), *Saccharomyces boulardii* и *B. lactis* вместе с *Streptococcus thermophilus*. В частности, в исследованиях, где применяли с профилактической целью у 307 детей *L. rhamnosus*, относительный риск антибиотикассоциированной диареи по сравнению с плацебо составил 0,3 (95% доверительный интервал 0,15—0,6; $p=0,0003$). J. Vanderhoof и соавт. сообщили о средней продолжительности диареи 4,7 дня в основной группе детей, принимавших *L. rhamnosus* в течение 2 нед, тогда как в контрольной группе продолжительность диареи составила 5,88 дня [15]. В этом же метаанализе продемонстрирована эффективность применения *Saccharomyces boulardii* — относительный риск составил 0,2 (95% доверительный интервал 0,07—0,6; $p=0,002$) [16]. Несколько хуже оказались результаты одновременного применения *B. lactis* и *St. thermophilus* [в исследовании приняли участие 157 пациентов, относительный риск составил 0,5 (95% доверительный интервал 0,3—0,95; $p=0,03$)] [17]. Напротив, при применении *L. acidophilus* и *Bifidobacterium infantis* или *L. acidophilus* и *L. bulgaricus* не было отмечено снижения риска развития диареи [18, 19].

Механизм действия разных пробиотиков для лечения и профилактики диареи различается. Так, действие *L. rhamnosus* основано на стимуляции местного иммунитета, секреторного иммуноглобулина А, тогда как *Saccharomyces boulardii* продуцирует протеолитический фермент, препятствующий связыванию токсина А и В, вырабатываемого *C. difficile* [20]. Есть попытки применения других микроорганизмов с целью лечения и профилактики антибиотикассоциированной диареи (*C. butyricum* M1YAIRI), хотя эти исследования требуют дальнейшего продолжения [21].

Перспективным препаратом для профилактики антибиотикассоциированной диареи является нормофлорин Д. Это — синбиотик, т.е. препарат, содержащий симбионтную облигатную флору и ее метаболиты, а также вещество лактит с пребиотическим действием. В состав нормофлорина Д входят живые штаммы бифидобактерий (*B. bifidum*, *B. longum* 10^8 КОЕ/мл) и лактобактерий (*L. casei sub. rhamnosus* 10^9 КОЕ/мл). Данные штаммы устойчивы к действию желудочного сока и желчи и потенцируют действие друг друга. При их сочетании повышается способность адгезироваться к кишечному эпителию, что в конечном итоге усили-

вает барьерные функции кишечника. Рациональная комбинация штаммов бифидобактерий позволяет применять нормофлорин Д у детей разных возрастных групп. Лактобактерии (*L. casei sub. rhamnosus*) обладают широким спектром противомикробного действия, повышают число клеток, секретирующих иммуноглобулины в слизистой оболочке кишечника, и местное образование интерферона. Кроме того, пробиотические штаммы продуцируют антимикробные субстанции, ингибирующие рост условно-патогенной микрофлоры в кишечнике.

Нормофлорин Д содержит короткоцепочечные жирные кислоты (уксусную, пропионовую, масляную, янтарную), являющиеся продуктами метаболизма сахаролитической микрофлоры кишечника. Эти кислоты участвуют в секреции слизи, блокируют адгезию условно-патогенной и патогенной флоры, участвуют в липидном и углеводном обмене. В частности, пропионовая кислота обеспечивает трофические процессы в слизистых оболочках, улучшая микроциркуляцию. Масляная кислота является автономным источником энергообеспечения кишечного эпителия, фактором дифференцировки и пролиферации колоноцитов. Янтарная кислота обладает мощным антиоксидантным свойством. Кроме того, короткоцепочечные жирные кислоты, абсорбция которых сопровождается всасыванием воды и электролитов, влияют на патогенетические звенья развития антибиотикассоциированной диареи.

Иммуотропный механизм действия нормофлорина Д осуществляется благодаря влиянию на фагоцитарную активность нейтрофилов. Данная функция неспецифической иммуностимуляции усиливается за счет входящего в состав мурамилдипептида. Пребиотик лактит (галактоолигосахарид) способствует росту собственной микрофлоры кишечника, он может усиливать терапевтические эффекты пробиотиков, способствовать лучшему выживанию пробиотических штаммов в кишечнике. Учитывая широкий спектр действия, можно применять нормофлорин Д для профилактики антибиотикассоциированной диареи у детей.

Цель исследования: оценка клинической эффективности нормофлорина Д для профилактики и лечения антибиотикассоциированной диареи у детей.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 53 ребенка в возрасте от 1 года до 3 лет, госпитализированных в отделение для детей раннего возраста Тушинской детской городской больницы Москвы по поводу острой респираторной инфекции или инфекции мочевой системы. Дети поступали в стационар в 1—2-й день болезни и получали антибактериальную терапию. Пациенты 1-й группы (16 мальчиков и 9 девочек)

с первых дней антибактериальной терапии получали нормофлорин Д в возрастной дозировке. Детям 2-й группы (13 девочек и 15 мальчиков) назначался нормофлорин Д только после того, как развилась диарея на фоне антибактериальной терапии по поводу основного заболевания.

Для оценки клинической эффективности нормофлорина Д нами был проведен анализ динамики купирования и средней продолжительности диспепсического (снижение аппетита, тошнота) и абдоминального (метеоризм, боли в животе, диарея) синдромов. С целью оценки влияния нормофлорина Д на микробиоценоз кишечника изучали динамику метаболитного статуса микрофлоры толстой кишки больных детей методом газожидкостной хроматографии. Подробная характеристика пациентов, участвующих в исследовании, представлена в табл. 1.

Результаты исследования обработаны с использованием пакета программ Microsoft Excel (2007) на IBM PC. Вычисляли следующие показатели: среднюю арифметическую M , среднюю ошибку средней величины m . Достоверность различий (p) результатов исследования оценивали по критерию Стьюдента. Различия между средними величинами считали достоверными при $p < 0,05$ и менее.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основным поводом для назначения антибиотиков у обследуемых больных было осложненное течение ОРВИ. Все пациенты 1-й группы и подавляющее число больных 2-й группы были госпитализированы в связи с осложненным течением ОРВИ, присоединением бактериальной инфекции со стороны верх-

них и нижних дыхательных путей, а 4 из 28 больных 2-й группы — по поводу инфекции мочевой системы. Всем пациентам с первого дня госпитализации назначали антибактериальную терапию парентерально. Пенициллины получали 19 из 25 детей 1-й группы и 22 из 28 детей 2-й группы; цефалоспорины — 5 и 6 детей соответственно; 1 ребенку из 1-й группы был назначен линкомицин. В анамнезе до настоящей госпитализации антибактериальную терапию получали 2 и 6 детей 1-й и 2-й групп соответственно.

У детей из 2-й группы нормофлорин Д был подключен к терапии при появлении диарейного синдрома. Средние сроки развития диареи от начала антибактериальной терапии составили $3,07 \pm 0,15$ сут. При анализе динамики купирования функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта у детей в сравниваемых группах выявлены существенные различия в частоте возникновения и продолжительности диспепсического и абдоминального симптомов. Анорексия на фоне течения основного заболевания наблюдалась у 11 из 25 детей 1-й группы и у всех детей 2-й группы (табл. 2). При этом средняя продолжительность анорексии была достоверно ниже в 1-й группе по сравнению со 2-й группой: $0,72 \pm 0,18$ и $2,89 \pm 0,12$ сут ($p < 0,05$).

В 1-й группе реже встречался синдром рвоты — в начале наблюдения имел место только у одного ребенка против 4 детей 2-й группы. Достоверных различий по продолжительности синдрома рвоты в сравниваемых группах не было выявлено ($p = 0,17$). Тошнота регистрировалась только у 8 из 28 детей 2-й группы, ее средняя продолжительность на фоне лечения составила менее 12 ч. Изучение динамики диспепсического синдрома в зависимости от проводимой терапии

Таблица 1. Характеристика пациентов, вошедших в исследование

Параметр	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=28)	
	абс.	%	абс.	%
Основной диагноз:				
ОРВИ, тяжелый бронхит	17	68	7	25
ОРВИ, пневмония	4	16	5	17,8
ОРВИ, средний отит	3	12	5	17,8
ОРВИ с фебрильными судорогами	1	4	6	21,4
ОРВИ, гнойный конъюнктивит	0		1	3,57
инфекция мочевой системы	0		4	14,2
Срок госпитализации от начала заболевания:				
1 сут	6	24	10	35,7
2 сут	7	28	4	14,2
3 сут	6	24	7	25
более 4 сут	6	24	7	25

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: так как количество детей < 100 , процент вычислен условно.

Таблица 2. Характеристика диспепсического симптома у обследуемых детей

Симптом	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=28)	
	частота, %	длительность, сут	частота, %	длительность, сут
Снижение аппетита	44	0,72±0,18*	100	2,89±0,12
Тошнота	0	—	28,5	0,5±0,16
Рвота	4	0,4±0,04	14,2	0,21±0,11

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — достоверные различия по сравнению со 2-й группой (p<0,05).

Таблица 3. Частота и длительность абдоминального симптома у обследуемых больных

Симптом	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=28)	
	частота, %	длительность, сут	частота, %	длительность, сут
Диарея	8	0,32±0,16*	100	2,03±0,10
Боли в животе	12	0,2±0,11*	46,4	0,64±0,15
Метеоризм	36	0,56±0,16*	78,5	1,71±0,19

показало, что включение нормофлорина Д с первого дня антибактериальной терапии способствовало достоверному снижению частоты возникновения диспепсического симптома и сокращению продолжительности анорексии.

Наблюдение показало, что абдоминальный синдром у детей был более выражен, чем диспепсический. Оценка частоты встречаемости и длительности абдо-

минального симптома в зависимости от выбранной терапии представлена в табл. 3.

В 1-й группе, получавшей нормофлорин Д с первых дней антибактериальной терапии, диарея была зарегистрирована только у 2 из 25 детей, тогда как во 2-й группе у всех 28 детей на фоне приема антибиотиков была отмечена диарея. Средняя продолжительность диарейного синдрома была достоверно

НОРМОФЛОРИНЫ®

Жидкие синбиотические комплексы для детей с рождения и взрослых



- Бифидобактерии
- Лактобактерии
- Микроэлементы
- Витамины
- Аминокислоты
- Органические кислоты
- Пребиотики

ООО "БИФИЛЮКС"
www.normoflorin.ru

меньшей в 1-й группе по сравнению со 2-й группой: $0,32 \pm 0,16$ и $2,03 \pm 0,10$ сут соответственно ($p < 0,05$). Боли в животе и метеоризм встречались у 3 и 10 детей соответственно. У 3/4 больных 2-й группы метеоризм был резко выраженным. В 1-й группе детей установлено достоверное снижение продолжительности болевого синдрома ($0,2 \pm 0,11$ сут против $0,64 \pm 0,15$ сут) и метеоризма ($0,56 \pm 0,16$ и $1,71 \pm 0,19$ сут). Полученные результаты свидетельствуют о том, что назначение нормофлорина Д с первых дней антибактериальной терапии обеспечивает более быстрое купирование анорексии и поражения кишечника (диарея, болевой синдром, метеоризм), снижает частоту возникновения диспепсического и абдоминального симптомов, что повышает клиническую эффективность лечения.

С целью оценки эффективности нормофлорина Д было изучено абсолютное содержание отдельных короткоцепочечных жирных кислот и их суммарное количество в кале у 15 больных 1-й группы до и после лечения. Полученные результаты сравнивали с данными практически здоровых детей аналогичного возраста [22]. Выявлено исходное снижение абсолютного содержания короткоцепочечных жирных кислот ($2,56 \pm 1,84$ мг/г) по сравнению с нормой ($4,73 \pm 1,51$ мг/г). Это свидетельствует о нарушении утилизации данных кислот колоноцитами вследствие измененной моторно-эвакуаторной функции кишечника, а также может являться следствием измененной активности и численности различных популяций микроорганизмов толстокишечной микрофлоры. У пациентов, получавших нормофлорин Д, после курса лечения отмечена нормализация абсолютного содержания короткоцепочечных жирных кислот ($4,55 \pm 2,02$ мг/г), что свидетельствует о повышении функциональной активности и численности толстокишечной микрофлоры.

Нами изучены профили С2 — С4 кислот, вносящих основной вклад в общий пул короткоцепочечных жирных кислот, а также значение анаэробных индексов, характеризующих окислительно-восстановительный потенциал внутриполостной среды у детей

исходно и на фоне антибактериальной терапии нормофлорином Д. Из табл. 4 видно, что исходно у детей в профиле С2 — С4 кислот выявлено повышение содержания пропионовой и масляной кислот, что указывает на увеличение численности и резкую активизацию анаэробного звена микрофлоры (бактероиды, клостридии, эубактерии, фузобактерии, копрококки и др.). После курса лечения формируется нормальный профиль содержания короткоцепочечных жирных кислот, что свидетельствует о восстановлении активности и численности представителей молочно-кислой флоры (бифидо- и лактобактерий) и баланса а/анаэробных популяций микроорганизмов.

При анализе величины анаэробных индексов установлено смещение их значений в область резко отрицательных показателей по сравнению с нормой ($-0,611 \pm 0,011$ ед. при норме $-0,302 \pm 0,012$ ед.). После курса лечения у пациентов отмечено смещение анаэробных индексов в область нормальных значений (с $-0,611$ до $-0,352$ ед.), что обеспечивает условия для нормальной жизнедеятельности облигатной микрофлоры и восстановления микробиоценоза толстой кишки.

Кроме того, было выявлено снижение суммарного относительного содержания изокилот в кале и увеличение продукции изовалериановой кислоты (увеличение отношения изовалериановой кислоты к валериановой кислоте $iC5/C5$). Данные изменения свидетельствуют о снижении активности аэробных микроорганизмов при повышении активности анаэробов, обладающих слабой протеолитической активностью. Изолированное увеличение продукции изовалериановой кислоты у больных возможно связано с активизацией микроорганизмов с гемолизующей активностью, а также анаэробных микроорганизмов, в частности, клостридий. На фоне лечения данные параметры изменились в сторону нормальных показателей, что свидетельствует о восстановлении нормальной флоры и снижении активности условно-патогенной гемолитической флоры.

Таблица 4. Результаты изучения абсолютной концентрации короткоцепочечных жирных кислот (С2 — С6), профилей С2 — С4, значений анаэробных индексов (АИ), отношения содержания изовалериановой кислоты к валериановой кислоте ($iC5/C5$), суммарного относительного содержания изокилот р(изоСп) у детей в кале на фоне комбинированной антибактериальной терапии и приема нормофлорина и у практически здоровых лиц ($M \pm m$)

Заболевание	Σ (С2 — С6) мг/г	Уксусная кислота, мг/г	Пропионовая кислота, мг/г	Масляная кислота, мг/г	АИ, ед.	$iC5/C5$	р(ИзоСп)
Норма	$4,73 \pm 1,51$	$0,768 \pm 0,009$	$0,141 \pm 0,008$	$0,091 \pm 0,004$	$-0,302 \pm 0,012$	до 2,1	$0,079 \pm 0,002$
До лечения	$2,56 \pm 1,84^*$	$0,675 \pm 0,011^*$	$0,222 \pm 0,009^*$	$0,103 \pm 0,009^*$	$-0,611 \pm 0,011^*$	$4,86 \pm 0,3^*$	$0,069 \pm 0,004$
После антибиотикотерапии	$4,55 \pm 2,02^{**}$	$0,751 \pm 0,010^{**}$	$0,157 \pm 0,010^{**}$	$0,092 \pm 0,008^{**}$	$-0,352 \pm 0,012^{**}$	$3,02 \pm 0,2^{**}$	$0,072 \pm 0,009$

Примечание. Достоверные различия: * — по сравнению с нормой, $p < 0,05$; ** — при сравнении исследуемой группы до и после лечения, $p < 0,05$.

ВЫВОДЫ

1. Использование синбиотика нормофлорина Д с первых дней антибактериальной терапии у детей способствует уменьшению длительности анорексии и абдоминального симптома (боли в животе, метеоризм, диарея).
2. На фоне приема нормофлорина Д наблюдается нормализация микробиоценоза толстой кишки

(повышается численность и активность облигатной микрофлоры, снижается активность условно-патогенной флоры, нормализуется баланс а/анаэробных популяций микроорганизмов).

3. Использование нормофлорина Д на фоне антибактериальной терапии у детей приводит к восстановлению окислительно-восстановительного потенциала внутритривольстной среды кишечника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Goossens H., Ferech M., Vander Stichele R. et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study // Lancet. 2005. Vol. 365. P. 579—587.
2. Страчунский Л.С., Рафальский В.В. Аллергические реакции на антибиотики / Методическое пособие. Смоленская государственная медицинская академия. 2004. С. 26.
3. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346. P. 334—339.
4. 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. Vol. 37. P. 22—26.
5. McFarland L.V. Diarrhea acquired in the hospital // Gastroenterol. Clin. North. Am. 1993. Vol. 22. P. 563—577.
6. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А. Антибиотикоассоциированная диарея // Фарматека. 2007. № 13. С. 89—90.
7. Torres J., Jennische E., Lange S. Enterotoxins from *Cl.difficile*; diarrhoeogenic potency and morphological effects in the rat intestine // Gut. 1990. T. 31. С. 781—785.
8. Pothoulakis C., Sullivan R., Melnick D.A. *Cl.difficile* toxin A stimulates intracellular calcium release and chemotactic response in human granulocytes // J. Clin. Invest. 1988. Vol. 81. P. 1741—1745.
9. Малов В.А. Антибиотикоассоциированные диареи // Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002. № 1. С. 22—32.
10. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile* // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2002. № 3. С. 200—232.
11. Dallas S.D., Rolfe R.D. Binding of *Cl.difficile* toxin A to human milk secretory component // J. Med. Microbiol. 1998. Vol. 47. С. 879—888.
12. Kataras J., Murrell W.G. Intestinal epithelial damage in sids babies and its similarity to that caused by bacterial toxins in the rabbit // Pathology. 2001. Vol. 33. P. 197—203.
13. Larson H.E. Barclay F.E. Epidemiology of *Clostridium difficile* in infants // J. Infect. Dis. 1982. Vol. 146. P. 727—733.
14. Szajewska H., Ruszczynski M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials // J. Pediatr. 2006. Vol. 149. P. 367—372.
15. Vanderhoof J.A., Whitney D.B., Antonson D.L. et al. *Lactobacillus GG* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children // J. Pediatrics. 1999. Vol. 135. P. 564—568.
16. Kotowska M., Albrecht P., Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial // Aliment. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 21. P. 583—590.
17. Correa N.B., Peret Filho L.A., Penna F.J. et al. A randomized formula controlled trial of *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus thermophilus* for prevention of antibiotic-associated diarrhea infants // J. Clin. Gastroenterol. 2005. Vol. 39. P. 385—389.
18. Jirapinyo P., Densupsoontorn N., Thamonsiri N., Wongarn R. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants by probiotics // J. Med. Assoc. Thai. 2002. Vol. 85. Suppl. 2. S739—S742.
19. Tankanow R.M., Ross M.B., Ertel I.J. et al. Double blind, placebo-controlled study of the efficacy of Lactinex in the prophylaxis of amoxicillin-induced diarrhea // Ann. Pharm. 1990. Vol. 24. P. 382—384.
20. Castagliuolo I., Riegler M.F., Valenik L. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of *Clostridium difficile* toxins A and B in human colonic mucosa // Infect. Immun. 1999. Vol. 67. P. 302—307.
21. Seki H., Shiohara M., Matsumura T. et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in children by *Clostridium butyricum* MIYAIRI // Pediatr. Int. 2003. Vol. 45. P. 86—90.
22. Ардатская М.Д., Иконников Н.С., Минушкин О.Н. Патент РФ «Способ разделения смеси жирных кислот фракции С2 — С6 методом газожидкостной хроматографии», № 2220755, дата выдачи 10.01.2004 г., приоритет от 23.07.2002 г.

Поступила 14.05.09