

Профилактика антибиотикассоциированной диареи, вызванной токсигенным штаммом *Clostridium difficile*, у детей (обзор)



Н.Л. Аряев

Наиболее частым побочным эффектом применения антибиотиков у детей является диарея, которая несет не только угрозу развития дегидратации и других осложнений, но и приводит к увеличению затрат на лечение и продолжительности пребывания в медицинских учреждениях. Инфекция *Clostridium difficile* как одна из причин такой диареи стала главной проблемой во многих странах, что привело к поиску наилучшего способа предотвращения ее возникновения. Профилактика в основном сводится к рациональному использованию антибиотиков, а также выполнению комплексных мероприятий по контролю над распространением инфекции при появлении вспышек заболевания. Широкое внимание уделяется изучению эффективности пробиотических микроорганизмов в лечении и профилактике диареи, связанной с применением антибиотиков. В статье обсуждается эффективность применения пробиотиков в качестве превентивных мероприятий развития антибиотикассоциированной диареи (ААД) у детей, в том числе *C. difficile*-ассоциированной диареи (CD-АД).

Диарея, возникающая на фоне применения антибактериальных средств и не имеющая других явных причин, определяется как антибиотикассоциированная диарея. По установленным критериям ВОЗ, под термином «диарея» подразумевается появление жидкого, неоформленного стула более 3 раз в сутки на протяжении, как минимум, 2 дней. ААД может развиваться в течение 2 ч после приема антибиотика и практически до 8-й недели после его отмены. Снижение колонизационной резистентности на фоне приема антибиотика приводит к нарушению микробиоценоза кишечника и размножению условно-патогенных микроорганизмов. Появление токсигенного штамма *Clostridium difficile* — одна из самых серьезных проблем, которая связана с антибиотикотерапией. Токсигенные штаммы *C. difficile* способны вызывать серьезные клинические проявления в виде псевдомембранозного колита¹, заканчивающегося в 30-40% случаев летальным исходом.

Частота развития ААД зависит от вида применяемого антибактериального средства и варьирует в пределах 5-30%. В структуре заболеваемости лидирует идиопатическая форма², занимающая 80-90%. Остальные 10-20% всех случаев диареи, развившейся вследствие антибиотикотерапии, связаны с *C. difficile*. ААД чаще всего наблюдается у детей в возрасте менее 2 лет и при применении комбинированного антибиотика, содержащего амоксициллин/клавулановую кислоту.

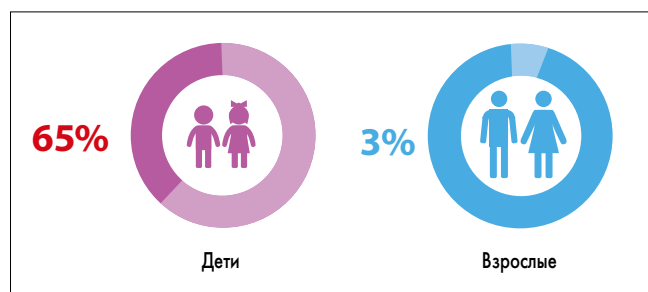


Рис. 1. Возрастной уровень носительства штамма *Clostridium difficile*

Среди новорожденных частота носительства *C. difficile* в среднем составляет 50-65% и уменьшается с возрастом, достигая 3% у здоровых взрослых (рис. 1). *C. difficile* является возбудителем нозокомиальных инфекций³.

Инфицирование *C. difficile* происходит фекально-оральным путем. Клостридиальные споры выявляют в больничной среде (помещения, оборудование, персонал, пациенты), они сохраняют свою жизнеспособность в течение 40 дней. Показано, что к концу 4-й недели пребывания в стационаре 50% больных инфицируются *C. difficile*.

Выделяют следующие факторы риска развития ААД: возраст младше 2 лет; длительное пребывание в стационаре; нахождение в палате с другими пациентами, инфицированными *C. difficile*;



Рис. 2. Факторы риска развития ААД

лечение в палатах интенсивной терапии; пожилой возраст (старше 65 лет); перенесенные оперативные вмешательства; зондовое питание; состояние иммуносупрессии; применение кислотоснижающих препаратов; тяжелая сопутствующая патология (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, почечная недостаточность и др.; рис. 2).

Не доказана положительная связь частоты возникновения диареи с путем введения и длительностью лечения антибактериальными препаратами. В ряде исследований показано, что тяжелые формы ААД могут развиваться даже после однократного приема антибиотика.

Нарушение состава и функции кишечной микрофлоры, снижение колонизационной резистентности, избыточный рост патогенных микроорганизмов, аллергическое и токсическое действие антибиотиков на слизистую оболочку кишечника, а также изменение моторики желудочно-кишечного тракта в результате прямого воздействия антибактериального препарата на определенные рецепторы являются основными механизмами, которые обуславливают развитие диареи при приеме антибиотиков.

Уменьшение количества анаэробов на фоне антибактериальной терапии приводит к нарушению метаболизма углеводов и клетчатки, которые, накапливаясь в просвете толстой кишки, индуцируют секрецию воды и электролитов, результатом чего является осмотическая диарея⁴. Кроме того, снижается синтез короткоцепочечных жирных кислот (основных источников энергии колоноцитов), и, как следствие, происходят дистрофические изменения эпителия толстого кишечника, нарушение всасывания воды и электролитов, увеличение проницаемости кишечного барьера по отношению к антигенам.

Некоторые анаэробные бактерии участвуют в метаболизации желчных кислот (ЖК) в просвете кишечника. При подавлении антибиотиками таких бактерий происходит нарушение деконъюгации ЖК. Избыток первичных ЖК, являющихся мощными стимуляторами кишечной секреции, ведет к секреторной диарее⁵.

Колонизационная резистентность — это свойство кишечного микробиоценоза, позволяющее предотвращать избыточный рост патогенных микроорганизмов в просвете кишечника. Применение антибиотиков снижает колонизационную резистентность, что ослабляет конкуренцию индигенных (постоянно присутствующих в организме хозяина) микроорганизмов с патогенными за рецепторы слизистой оболочки кишечника и, как следствие, прогрессирующее размножение и рост патогенной флоры.

Некоторые антибиотики способны стимулировать мотилиновые рецепторы, ускоряя эвакуацию пищи из желудка и ее пассаж по кишечнику. Клавулановая кислота, применяемая в качестве

¹Псевдомембранозный колит — серьезное осложнение антибиотикотерапии, характеризующееся развитием специфического дисбактериоза, приводящего к воспалительному поражению кишечника (преимущественно его дистальных отделов) с образованием фибринового налета (псевдомембран). При тяжелом течении заболевания (наиболее часто отмечается у ослабленных больных) наблюдается выраженный интоксикационный синдром, обезвоживание с нарушением обмена электролитов, развиваются грубые поражения кишечной стенки, вплоть до прободения.

²Идиопатическая ААД — состояние, при котором не удается выявить конкретного возбудителя, вызывающего диарею. Как правило, это легкие формы заболевания, не требующие специфической терапии.

³Нозокомиальная инфекция — это любое клинически распознаваемое инфекционное заболевание, которое развивается у пациента в результате его обращения в больницу за врачебной помощью или пребывания в ней, а также любое инфекционное заболевание сотрудника больницы, развившееся вследствие его работы в данном учреждении, независимо от времени появления симптомов (после или во время нахождения в больнице).

⁴Осмотическая диарея возникает из-за гиперосмолярности кишечного содержимого, например, при приеме солевых слабительных, при внутриклеточном паразитировании кокцидий или вирусной инфекции (ротавирусы, ретровирусы).

⁵Секреторная диарея обусловлена повышенным выходом в просвет кишечника электролитов (NaCl) и воды.

ингибитора бета-лактамаз, приводит к усилению моторики тонкого кишечника, что в свою очередь сказывается на характере и частоте дефекации.

Необходимым условием для заселения и размножения *C. difficile* являются нарушения в составе и функции нормальной микрофлоры кишечника. Обычно это происходит при применении антибиотиков широкого спектра действия (пенициллины, цефалоспорины, фторхинолоны). Показано, что риск контаминации кишечника *C. difficile* выше у тех пациентов, которые получают комбинированную антибиотикотерапию и длительность лечения которых составляет более 3 дней. *Clostridium difficile* – строго анаэробная, спорообразующая, грамположительная палочка. Споры *Clostridium difficile* имеют высокую устойчивость к факторам внешней среды и стандартным дезинфицирующим средствам, а также они резистентны к антибиотикам (природные и полусинтетические пенициллины, ингибитор-защищенные пенициллины, цефалоспорины, линкозамиды и др.). Патогенность данного микроорганизма основана на способности продуцировать экзотоксины. Клинические формы ААД вызывают только токсигенные штаммы *C. difficile*.

Прием антибиотиков создает условия для контаминации *C. difficile*, ее роста и размножения. Сниженная колонизационная резистентность благоприятствует превращению спор *C. difficile* в вегетативные формы, после чего происходит прикрепление бактерий к колоноцитам и занятие ею определенной экологической ниши в толстом кишечнике. Организм хозяина реагирует на колонизацию путем образования иммуноглобулинов класса G. Считается, что эти антитела нейтрализуют токсины *C. difficile*, не давая им возможности связываться с рецепторами колоноцитов. При достаточно полном гуморальном ответе размножение бактерий и образование токсинов сдерживается, пациент при этом становится носителем. При недостаточном иммунном ответе происходит продукция токсинов, и у пациента развиваются клинические формы заболевания.

C. difficile продуцирует два вида токсинов: токсины А и В. Токсин А – энтеротоксин, он активизирует макрофаги и моноциты, что приводит к избыточному выделению цитокинов и других медиаторов воспаления. При этом повышается проницаемость слизистой оболочки и увеличивается секреция жидкости. Токсин В – цитотоксин; приводит к дезинтеграции актиновых микрофиламентов в клетках слизистой оболочки кишечника и их гибели.

Оба токсина, как правило, продуцируются одновременно и действуют синергически. Возникающий обширный воспалительный ответ повреждает слизистую оболочку кишечника, вызывая образование язв и появление так называемых псевдомембран.

ААД могут усугублять другие возбудители, такие как *Clostridium perfringens* типа А, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella oxytoca* и, возможно, *Candida spp.* *Clostridium perfringens* типа А – возбудитель пищевой токсикоинфекции – может вызвать ААД, характеризующуюся доброкачественным течением: заболевание, как правило, заканчивается самопроизвольным выздоровлением в течение 24 ч.

Выявлено, что при развитии ААД в кале содержится увеличенное количество *Candida albicans* ($>10^5$ в 1 г кишечного содержимого), а применение нистатина приводило к уменьшению клинических проявлений. Однако многие исследователи подвергают сомнению достоверность этих доказательств.

Спектр клинических симптомов ААД может варьировать от асимптоматического бактерионосительства (особенно у новорожденных и детей первого года жизни) или легкого течения в виде водянистой диареи до 5–7 раз в сутки, не сопровождающейся системными проявлениями, до тяжелого – диарея до 20 раз в сутки (иногда с примесью крови), сопровождающаяся лихорадкой до 39–40°C, развитием тяжелой дегидратации. Вариантом тяжелого течения является псевдомембранозный колит, который отмечается у 1–2% больных с диареей, вызванной инфекцией *C. difficile*.

Отсутствие клинически манифестных форм ААД, связанной с *Clostridium difficile*, у детей объясняется, по-видимому, отсутствием или незрелостью рецепторов клеток слизистой оболочки кишечника к токсинам данного патогена. Считают, что временная резистентность к данной инфекции также может быть связана с наличием у детей первого полугодия жизни материнских антиклостридиальных антител, полученных трансплацентарно.

Терапевтическая тактика различных форм ААД имеет свои особенности, а также зависит от степени тяжести течения и наличия факторов риска со стороны пациента.

При идиопатической форме ААД отмена антибактериальной терапии или замена препарата достаточно быстро (в течение 24 ч) приводит к регрессированию клинических симптомов (прекращению диареи). Иногда применяются препараты, снижающие перистальтику, однако следует быть уверенным, что диарея не связана с *C. difficile*, так как в этом случае применение таких препаратов усугубляет течение ААД. Также эффективна коррекция диеты. Из рациона следует исключить продукты, содержащие медленно всасывающиеся углеводы. К ним относятся: фруктоза, сорбитол, пищевые волокна (пектины, камеди). У детей, у которых верифицирована лактазная недостаточность, исключают молочные продукты. При развитии дегидратации необходимо восполнение дефицита жидкости и электролитов.

Асимптоматическое бактерионосительство *C. difficile* у здоровых детей не требует проведения терапевтических мероприятий. При развитии манифестных форм ААД, связанной с *C. difficile*, используемые антибиотики незамедлительно отменяются.

При проведении специфической терапии противопоказан прием энтеросорбентов (холестирамин, активированный уголь и др.). Это обусловлено связыванием антибиотиков с энтеросорбентами в просвете кишечника и уменьшением их терапевтического эффекта. Противопоказаны также препараты, снижающие перистальтику. Уменьшение моторики кишечника приводит к усилению повреждающего действия токсинов на слизистую оболочку.

К основным мерам профилактики, прежде всего, относится рациональное использование антибиотиков у детей.

Особое место в профилактике ААД у детей занимает применение пробиотиков, которые обладают рядом полезных для организма свойств и все чаще используются для лечения широкого спектра заболеваний желудочно-кишечного тракта. Результаты многочисленных исследований подтверждают эффективность пробиотиков в предотвращении случаев ААД при одновременном использовании с антибиотиком. Сводные данные об относительном риске, полученные в результате метаанализа 63 рандомизированных контролируемых исследований при участии 11811 пациентов, говорят о статистически значимой взаимосвязи между приемом пробиотиков и уменьшением симптомов ААД (относительный риск 0,58; 95% доверительный интервал 0,50–0,68; $p < 0,05$). При анализе частоты формирования ААД в зависимости от проводимой антибактериальной терапии выявлена меньшая ее частота в основной группе на фоне лечения оральными пенициллинами или цефалоспоридами (12,5%), чем в группе сравнения (33,3%).

Прием этих пробиотиков приводил к значительному уменьшению клинических симптомов и длительности ААД. Применение йогурта, содержащего бактерии рода *Bifidobacterium*, способствовало снижению частоты дефекации при эритромицин-индуцированной диарее. Эффективность пробиотиков во многом зависит от таких свойств, как выживаемость, способность к размножению и колонизации в толстом кишечнике. Также многочисленные исследования показали отсутствие серьезных побочных эффектов при использовании пробиотиков.

Широко известные в Украине пробиотические препараты Линекс Беби® и Линекс® детские капли, содержащие *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 (BB-12), заслуживают внимания в качестве

средства профилактики ААД, в том числе связанной с *C. difficile*.

Указанный штамм бактерий на сегодняшний день является наиболее изученным пробиотическим микроорганизмом в мире, полное секвенирование генома осуществлено в 2010 г. Более 170 исследований, в которых изучали BB-12, показали его полезные свойства в отношении поддержания здоровья человека. Выявлено, что штамм BB-12 синтезирует специфические белки, которые связывают олигосахариды, аминокислоты, ионы магния, некоторые ферменты и белковые молекулы, таким образом реализуя свои защитные свойства слизистой оболочки и регуляцию иммунной системы кишечного тракта. Бифидобактерии BB-12 показали хорошую устойчивость к кислой среде желудка, а также желчным кислотам и их солям. Важным свойством BB-12 является его высокая степень адгезии к энтероцитам, что обеспечивает колонизацию толстого кишечника. Исследования показали наличие у BB-12 резистентности к широкому спектру антибиотиков, что определяет возможность его использования совместно с антибактериальной терапией, при этом подтверждено отсутствие переноса генов резистентности патогенным микроорганизмам. Штамм BB-12 соответствует всем характеристикам и требованиям, выдвигаемым сегодня Всемирной организацией здравоохранения к пробиотическому микроорганизму. Штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* имеет статус GRAS, который предоставляется Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США, QPS, а также генетический паспорт; геном *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* полностью расшифрован.

Штамм BB-12 проявил *in vitro* антагонистические свойства в отношении группы патогенов, таких как *Bacillus cereus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* типа А, *Escherichia coli* ATCC4328, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Typhimurium*, *S. enterica* subsp. *Enterida* serovar *Typhi*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei* и *Candida albicans*. Это обусловлено продуцированием ацетата и лактата, особенно в присутствии пребиотических веществ. Также за счет прочной адгезии к слизистой оболочке штамм BB-12 *in vitro* препятствовал прикреплению к энтероцитам таких патогенов, как *S. enterica* serovar *Typhimurium*, *C. perfringens*, *C. difficile* и *E. coli* K2, тем самым предотвращая колонизацию кишечной стенки и проявление патогенных свойств данных бактерий.

Клинические исследования доказали его эффективность в снижении риска развития острой диареи у детей в возрасте до 8 мес, а также частоты респираторных инфекций в раннем возрасте. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование оценило эффективность штаммов BB-12 и *L. acidophilus* в профилактике ААД у 343 пациентов во время лечения антибиотиком. Заболеваемость ААД в группе принимавших пробиотики была на 10,8% ниже по сравнению с 15,56% в группе плацебо. Продолжительность диареи также была меньше в основной группе (2,32 дня) по сравнению с группой плацебо (4,58 дня). Эти результаты показывают, что BB-12 и *L. acidophilus* могут эффективно уменьшать продолжительность и тяжесть ААД. В другом клиническом исследовании подтверждены превентивная роль BB-12 в возникновении диареи при проведении терапии *H. pylori*-ассоциированных заболеваний с использованием антибиотиков, а также повышение эффективности ее эрадикации.

Достаточная доказательная база позволяет рекомендовать пробиотики Линекс Беби® и Линекс® детские капли *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи у детей, в том числе и CD-ААД.

Список литературы находится в редакции.
УДК 616.34-008.314.4-053.2-02:615.33/579.852.13
Статья печатается в сокращении.

4-07-ЛИН-ОТС-0717

