

# Ятрогенные диареи: пути решения проблемы

**10-11** апреля в г. Одессе состоялась 6-я ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Новые медицинские технологии в педиатрии и семейной медицине», посвященная памяти академика **Б.Я. Резника**. В научном форуме приняли участие ведущие отечественные специалисты в области педиатрии, неонатологии, семейной медицины и др.



В рамках мероприятия заведующая кафедрой педиатрии № 2 Украинской медицинской стоматологической академии (г. Полтава), доктор медицинских наук, профессор **Татьяна Александровна Крючко** представила доклад о современных подходах к лечению антибиотикассоциированной диареи.

— Микрофлора человека, по современным представлениям, является самостоятельным органом, ответственным за метаболические процессы в организме и детерминирующим в значительной степени физическое и психическое благополучие человека. Общая численность клеток интестинальной микрофлоры взрослого человека в 10 раз превышает количество собственных клеток организма. При этом более 60% микроорганизмов в составе микрофлоры населяют желудочно-кишечный тракт. Общий геном бактерий пищеварительного тракта человека насчитывает 600 тыс. генов, что в 24 раза превышает размер генома человека (С. Reinhardt et al., 2009). Изменение взаимосвязи между составом кишечной микробиоты и организмом человека сопровождается развитием аллергических и иммунопатологических состояний, а также ряда заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет 2 типа, синдром раздраженного кишечника, опухолевые заболевания (К.М. Maslowski, С.Р. Mackay, 2011).

Формирование микрофлоры кишечника начинается с момента появления ребенка на свет, и ключевую роль в этом процессе играет характер питания: материнское молоко непосредственно влияет на развитие детской микрофлоры. По мере взросления ребенка в кишечнике постепенно нарастает количество бифидобактерий и меняется их состав. Качественный видовой состав микрофлоры и функциональные возможности ее компонентов непосредственно влияют на развитие ребенка: на скорость прибавки в весе, рост, особенности метаболизма, формирование иммунитета и даже на интеллектуальное развитие (К.Е. Nelson, G.M. Weinstock, S.K. Highlander, 2010).

В структуре причин диареи лидирующие позиции занимают вирусные и функциональные факторы (53 и 20% соответственно). Несмотря на то что доля антибиотикассоциированных диарей составляет лишь 5% в общей структуре, они представляют собой серьезную проблему, особенно в педиатрической практике. Применение антибактериальных средств, столь широко назначаемых для лечения различных инфекционных заболеваний, является мощным повреждающим фактором микробиома кишечника. При этом практическому врачу следует помнить о факторах, наличие которых значительно повышает риск развития ятрогенной диареи на фоне приема антибактериального препарата. К таким факторам относят возраст младше 7 лет, склонность к послаблению стула, применение антибиотика широкого спектра действия, длительные госпитализации, парентеральное питание, применение ингибиторов протонной помпы и противоопухолевых препаратов, частые клизмы, а также хирургические операции на брюшной полости в анамнезе.

Среди антибактериальных средств наиболее часто к развитию диареи приводят клиндамицин и линкомицин (20-30% случаев), амоксициллин/клавуланат (10-25%), цефиксим (15-20%). Реже причиной ятрогенных диарей становятся другие цефалоспорины (2-5% случаев), ампициллин (5-10%), макролиды (2-5%), фторхинолоны (2-5%). При этом, помимо прямого антибактериального эффекта на микробиом, антибиотики, содержащие клавулановую кислоту, могут усиливать моторику кишечника. Макролиды

(в частности, эритромицин) способны стимулировать мотилиновые рецепторы кишечника. Цефтриаксон и цефоперазон приводят к билиарной недостаточности и, как следствие, мальдигестии и усилению кишечной перистальтики. Антибиотикассоциированный дисбиоз кишечника наиболее часто связан с условно-патогенными *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp., *Klebsiella oxytoca*, *Candida* spp., *Clostridium difficile*. Токсинпродуцирующие штаммы *Clostridium difficile* являются довольно распространенной и наиболее грозной причиной нозокомиальной диареи (в среднем до 15-25% случаев всех антибиотикассоциированных диарей). Диареи, ассоциированные с этим возбудителем, характеризуются тяжелым течением с развитием жизнеугрожающих осложнений и нередко летальным исходом (особенно в случае неадекватной терапии).

Следует подчеркнуть, что не только антибактериальные препараты могут служить причиной ятрогенных диарей. Сегодня описано более 700 препаратов, способных провоцировать послабление стула (около 7% от общего числа побочных реакций лекарственных средств). К ним, в частности, относятся слабительные средства, магнийсодержащие антациды, антисекреторные препараты и др. Несмотря на существующие противоречия по данному вопросу, Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) в феврале 2012 г. опубликовало предупреждение о возможной связи приема ингибиторов протонной помпы и ятрогенной диареи.

**Согласно практическим рекомендациям Всемирной гастроэнтерологической организации (2008), для лечения антибиотикассоциированной диареи показаны пребиотики и пробиотики. Применение этих средств имеет высокую степень доказательств (класс А) в отношении клинической эффективности.**

Более того, в соответствии с современными представлениями для нормального становления иммунной системы ребенку необходимо в первые годы жизни контактировать с максимальным количеством микроорганизмов, включая условно-патогенные штаммы. В этом могут быть полезны пребиотики, которые способствуют поляризации Т-хелперов, стимулируя про- или противовоспалительные иммунные реакции. Наблюдаемые иммуномодулирующие эффекты пробиотиков, вероятно, отражают тип организации микробиоты, необходимый конкретному организму-хозяину, что обусловлено его генетическими особенностями. Иными словами, иммунитет по мере его становления «обучается» оптимальным образом взаимодействовать с микрофлорой, что позволяет макроорганизму и его микроокружению совместно решать необходимые задачи метаболизма (М. Kalliomaki, S. Salminen et al., 2007). Назначение пробиотиков приводит к нормализации кишечной микрофлоры и связанным с этим метаболическим эффектам (обеспечение синтеза витаминов, уменьшение риска опухолевых заболеваний кишечника, уровня холестерина, выраженности токсических реакций), снижению вероятности развития антибиотикассоциированной диареи, аллергизации и усилению врожденного иммунитета. Пробиотик восстанавливает доминирующую непатогенную кишечную микрофлору после инфекционного процесса, поддерживает целостность слизистой и улучшает электролитный баланс.

Современные препараты-пробиотики создаются с учетом особенностей количественного и качественного состава микрофлоры кишечника у детей разных возрастных групп, что имеет огромное значение в практике педиатра. Подбор перспективных штаммов и изучение бактериальных и биохимических свойств штаммов в пределах одного вида позволяют разрабатывать высококодифференцированные пробиотики

на основе живых микроорганизмов, их метаболитов и интерферонов с эффектом иммуномодуляции. Несмотря на достаточное количество публикаций, посвященных безопасности и эффективности пробиотиков на основе лактобацилл и бифидобактерий, даже среди них имеются небезопасные штаммы. К препаратам на основе спорообразующих бактерий *Bacillus*, *Brevibacillus*, *Clostridium* и *Sporolactobacillus*, хотя они весьма широко внедрены в медицину, все еще остается много вопросов (В.Д. Похиленко, В.В. Перельгин, 2008). Разработка современных пробиотиков базируется на требованиях, предъявляемых к такому средству:

1. Основу пробиотика должен составлять нормальный непатогенный представитель микрофлоры человека, который обладает устойчивостью к действию желудочного сока, способен к персистированию, продукции антибиотикоподобных веществ и проявляет антагонизм к патогенным микроорганизмам.

2. Пробиотик должен содержать пребиотический компонент и влиять на местную метаболическую активность, иммунологическую реактивность.

3. Также пробиотик должен обладать точной таксономической идентификацией, способностью взаимодействовать с резидентной флорой, иметь генетическую стабильность (G. Reid, 2012; В.Г. Майданник, 2013).

4. Количество микроорганизмов, входящих в состав пробиотика, должно быть достаточным.

Всем вышеуказанным требованиям соответствует современный пробиотик с пребиотическим компонентом **Колифагина ПРО: 1 флакон содержит 1 млрд *Bifidobacterium breve* BR03 и 1 млрд *Lactobacillus rhamnosus* LR06 — два генетически типированных и запатентованных штамма, которые выживают при комнатной температуре, сохраняя свою биологическую активность длительное время. Колифагина ПРО содержит также фруктоолигосахариды пребиотических волокон, которые способствуют бактериальной колонизации и поддержанию целостности иммунной системы. Важными преимуществами Колифагины ПРО являются четкое типирование штаммов и облигатный характер выделенных культур.**

*Bifidobacterium breve* BR03 значительно увеличивает продукцию Т-хелперов лимфоцитов и секрецию цитокинов. Их противовоспалительная активность актуальна при синдроме раздраженного кишечника, метеоризме, функциональных запорах (S. Nicola et al., 2010). *Lactobacillus rhamnosus* LR06 вызывает дозозависимое увеличение уровня цитокинов, моделирует иммунный ответ на инфекции, улучшает гомеостаз урогенитального тракта. В отличие от других лактобацилл этот вид, как показано в лабораторных исследованиях, обнаруживает антагонистическое действие в отношении разных биотипов кишечной палочки (B. Evrard et al., 2011). Колифагина ПРО изготовлена по запатентованной технологии микрокапсуляции, что позволяет бактериям безопасно проходить через желудочный барьер жизнеспособными.

Применение Колифагины ПРО рекомендовано детям старше 3 лет в дозе 1 флакон в день натощак в течение 10 дней. Взрослым дозу можно увеличивать до 2 флаконов в день. При лечении антибактериальным средством промежуток между приемом Колифагины ПРО и антибактериального средства должен составлять минимум 3 ч.

Таким образом, последние научные данные свидетельствуют: сложно переоценить важность микрофлоры в развитии и функционировании организма человека. Широкое назначение антибактериальных средств приводит к тому, что педиатру и семейному врачу в их практической деятельности все чаще приходится сталкиваться с проблемой ятрогенной диареи. Такое осложнение антибактериальной терапии является прямым показанием к назначению пре- и пробиотиков. Среди других средств Колифагина ПРО обладает оптимальными свойствами: четким типированием облигатных микроорганизмов, наличием пребиотического компонента, доказанной клинической эффективностью входящих в ее состав бактерий при антибиотикассоциированной диарее.

Подготовила **Мария Маковецкая**

