

# Пробиотики при антибіотикотерапії у дітей

**Проблема відновлення кишкової мікрофлори при використанні в терапії різних антибіотиків у дітей є дуже актуальною. В практиці лікаря-педіатра досить часто виникає ряд питань. Наприклад, як правильно вибрати антибактеріальний препарат і як захистити організм дитини при ятрогенних ускладненнях, виникаючих внаслідок використання даної групи лікарських засобів? На ці і інші питання любезно погодився дати відповіді завідувач кафедри пропедевтичної педіатрії Запорізького державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Олег Григорьевич Іванько.**

**— Як часто лікарі-педіатри призначають пацієнтам антибіотики?**

— Антибіотики застосовують у дітей дуже часто. Відмовитися від них неможливо. Невідомо, чи піддається ризику життя дитини, якщо він хворий інфекційною хворобою.

**— Які найчастіші ускладнення антибіотикотерапії?**

— Найчастішими ускладненнями застосування антибіотиків є алергічні реакції. Найчастіше вони проявляються шкірними висипами по типу гострої крапивниці або набуття Квінке. Можливі також важкі реакції, супроводжувані епідермолізом (реакцією Лайелла) або багатоплідною ексудативною еритемою (синдромом Стивенса-Джонсона); найважчою і драматичною по своїм наслідкам реакцією є анафілактичний шок на парентеральне введення антибіотиків. Алергічна реакція в цьому випадку розвивається безпосередньо в кровеносному руслі, що пояснює майже миттєву швидкість розвитку симптомів. Передбачити алергічні реакції на антибіотики важко, але в багатьох випадках це можливо з урахуванням анамнезу. При виникненні алергії на якийсь антибактеріальний препарат, наприклад, на пеницилін, дуже ймовірно, що гіперчутливість у хворого поширюється на препарати всієї пеницилинової групи, включаючи полусинтетичні пенициліни. Можливо і формування перехрестної гіперчутливості, коли властивість реагувати в разі алергічних реакцій поширюється на інші групи антибіотиків, які мають схожі елементи будови молекул (наприклад, відомо перехрестна гіперчутливість до пеницилінів і цефалоспоринових). У всіх випадках при підвищеному ризику алергії до вибору антибактеріального засобу потрібно підходити дуже обережно.

По частоті виникнення ускладнень зі сторони кишечника в разі діареї при прийомі антибіотиків конкурують, а можливо, і переважають ускладнення першої групи. Приймають, що від 3 до 30% всіх хворих відзначають діарейні розлади. Тяжкість їх варіює від легких і швидко проходить до важких, значимо порушують стан хворого, викликають біль в животі, метеоризм. Підвищення температури тіла, нудота, блювота, крові в стільці можуть свідчити про розвиток антибіотикоасоційованого коліту, який ще називають псевдомембранозним. При ендоскопічному огляді товстого кишечника виявляються специфічні мембрани, складені з фібрину, які щільно прилягають до стінки кишечника і по суті закривають його значні дефекти.

**— Чому, незважаючи на такі грізні ускладнення, лікарі застосовують антибіотики так широко?**

— Обґрунтованість антибіотикотерапії — одна з головних тем сучасної педіатрії. ХХ століття ознаменувалося триумфом перемог над інфекційними захворюваннями, раніше уносившими багато дитячих життів. Це стало можливим завдяки відкриттю Александром Флемінгом пенициліну і широкому впровадженню вакцинальних препаратів проти дитячих інфекцій.

Ефективність пенициліну на перших етапах розвитку антибіотикотерапії була настільки великою, що препарат вважався як панacea. В якійсь мірі ці настрої зберігаються до нашого часу. По частоті застосування антибіотики конкурують з жаропонижуючими засобами. Психологічно дитині легше призначити антибіотик, ніж не призначити. По суті почався і продовжується період масової емпіричної (без уточнення збудителя) антибактеріальної терапії. В цих умовах все більше перевага

дається препаратам, здатним подавити активність найбільшого числа бактерій, які стосуються не тільки до безумовних патогенів, але і до комасує з людиною і проявляють патогенні властивості тільки в виняткових випадках. Одночасно дуже швидко стало зрозуміло, що мікроорганізми мають потужні механізми захисту — антибіотикорезистентність. Треба визнати, що людина не може повністю виграти боротьбу з мікробами. Мікроби бояться, тому часто призначають антибіотики.

**— Якщо алергічні ускладнення антибіотикотерапії в значній мірі обумовлені генетичною схильністю, то як пояснити формування ускладнень зі сторони кишечника?**

— Як це не парадоксально, ускладнення зі сторони кишечника при застосуванні протимікробних засобів частіше носять інфекційний характер і обумовлені мікробною суперінфекцією.

**— Ви маєте на увазі дисбактеріоз, «восстановлення» мікробів?**

— В загальноприйнятій медицині, да. Але з медичної точки зору дисбактеріоз — це не захворювання, а стан, який характеризується порушеннями складу мікрофлори кишечника. Це порушення описав наш видатний колега І.І. Мечников, надаючи йому велике значення в поясненні процесів старіння. К сожалению, за 100 років, минулих з моменту виходу роботи І.І. Мечникова «Сорок років пошуку раціонального мікробозгляду», в медицині організації кишкового суспільства симбіотичних мікроорганізмів людство зробило дуже мало. Зрозуміло, що кишечні бактерії — це величезний невідомий світ, поле діяльності мікробіологів, здатних залишити свої імена на його нехожених тропинках. До нашого часу 40–60% мікроорганізмів залишаються неідентифікованими і, ймовірно, багато з них взагалі не відомі науці. В цих умовах не можна використовувати термін «дисбактеріоз», вкладаючи в нього значення поняття «хвороба» або «патологічний стан», так як відсутні чіткі критерії якості і кількості характерних ознак.

Однак іноді в кишечнику можна виявити бактерії — збудителі кишечних захворювань. Зараження ними в більшості випадків веде до формування симптомів хвороби, іноді представляючи загрозу життю людини. В наше час є неоспоримі докази того, що застосування антибіотиків у хворих, особливо при перебуванні в умовах лікувальних закладів, може призводити до формування у них інфекційно-залежного коліту. Якщо раніше на роль збудителя претендували *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* і інші мікроби, то зараз доведено участь *Clostridium difficile*. У цього мікроорганізму є всі атрибути для того, щоб виступати нозокоміальним кишечним патогеном: висока природна резистентність до більшості сучасних антибіотиків, вироблювані їм холероподібні і некротичні токсини, здатність формувати незвичайно стійкі до зовнішнього середовища спори, забруднюючі лікарняні приміщення і т.д.

**— Як часто доводиться лікарям різних спеціальностей зустрічатися з *Clostridium difficile* в своїй практиці?**

— Останні три-чотири роки в Україні і Росії можна сказати, що зросло число публікацій по антибіотикоасоційованим ускладненням і ролі *C. difficile* інфекції в їх виникненні. Інформаційні програми реалізуються і в західних країнах, в тому числі в Канаді і США, де існує спеціальне тестування для лікарів по цій темі. Саме в цих країнах в останні десятиліття відзначається епідемічний ріст захворюваності антибіотикоасоційованою діареєю (АД) і пов'язані з нею матеріальні і соціальні втрати. Описані госпітальні спалахи з виділенням особливо агресивних штамів, відбулися летальні результати. У практикуючих лікарів явно існує невдоволення результатами лікування в зв'язі з численними рецидивами, незважаючи на відмову антибіотиків. Ситуація ж в Україні ускладнюється ще і тим, що відсутня жодна з них була реєстрація випадків АД, адміністративний стимул для лікарів ставити цей діагноз. Діагноз складно встановити, так як неможливо проведення тесту на токсини *C. difficile* в стільці. Причина — у нас в медицині і так багато нерешених питань, а з цією проблемою можна почекати. Але вже зараз зрозуміло: в Україні випадки антибіотикоасоційованого коліту не рідкість і у дорослих, і у дітей.

**— Які умови і механізми антибіотикоасоційованих ускладнень зі сторони кишечника?**

— В наше час є підстави вважати, що ускладнення розвиваються двома шляхами. Перший — безпосереднє токсичне вплив антибактеріального препарату на слизову оболонку кишечника з частинною втратою здатності ентероцитів усваювати вуглеводи, жири і розвинути гіперосмолярності кишечного хімуса, порушення всасування води і розвитком діареї. Як правило, така осмотична діарея супроводжується збільшенням газоутворення в кишечнику, зниженням рН до кислотної реакції. Деякі антибіотики (наприклад, макроліди) можуть мати безпосередній стимулюючий вплив на перистальтику кишечника. Нарешті, не виключено алергічні реакції на антибіотик в стінці кишечника. Все це призводить до формування неспецифічної (ідиопатичної) АД, так як на доказателівному рівні основний патогенетичний фактор виділити важко. Головною рисою такої діареї є відсутність значимих запальних і деструктивних змін в кишечнику, швидкопроходять характер при відсутності рецидивів. В наше час рекомендується відносити таку діарею до класу К91.9 по МКБ-10. Другий механізм виникнення АД пов'язаний з розвитком кишечної інфекції *C. difficile* і ураженням кишечника клостридіальними токсинами. Частіше розвивається *C. difficile* коліт (А04.7 по МКБ-10), який може значно варіювати по тяжкості проявлень від субклінічних і болевих форм, коли виявляються тільки токсини в кишечному вмісті, до важкої водянистої діареї і псевдомембранозного коліту. Збереження *C. difficile* в кишечнику на висоті інфекційного процесу може бути так великим, що досягає 40% від всієї маси кишечної флори. В патогенезі діареї беруть участь секреторні, осмотичні і інвазивні механізми. Достатньо постійно



Т. Томпкінс, науковий керівник Інституту Розелл-Лаллеман, Канада, і О.Г. Іванько, завідувач кафедри пропедевтичної педіатрії, Запорізький державний медичний університет

виявляється схована кров в стільці. Джерелом інфекції є хворий людина. Зараження легко відбувається в умовах лікарняного стаціонару, де контамінація спорами *C. difficile* дуже висока, враховуючи, що спори стійкі до більшості дезінфікуючих препаратів. Розповсюджені і носітелі клостридій. Неконтрольований ріст чисельності і проявлення токсигенних властивостей у *C. difficile*, ймовірно, відбувається в момент ослаблення підтримуючого впливу невідомих симбіотичних мікроорганізмів кишечника, які елімінуються в час лікування антибіотиками.

**— Чи є антибіотики, які не сприяють розвитку АД і кишечної *C. difficile* інфекції?**

— К сожалению, ні. В наших спостереженнях застосування ванкомицину у хворого в відділенні реанімації і інтенсивної терапії, то є препарату, казалося б, з успіхом застосовується для лікування *C. difficile* інфекції, викликає коліт. По останнім даним, фторхінолони також можуть провокувати розвиток псевдомембранозного коліту.

**— Як уникнути кишечних ускладнень при застосуванні антибіотиків?**

— В якійсь мірі зменшити ризик АД дозволяє дотримання принципів раціональної антибіотикотерапії. Рішення про застосування антибактеріального препарату повинно бути обґрунтованим, а його вибір — раціональним. Багаторазова зміна препаратів, а також використання їх комбінацій підвищує ризик кишечних ускладнень. Шанси захворіти клостридіальним колітом значно вище у важкохворих пацієнтів відділень інтенсивної терапії, травматологічних і ожогових відділень, у хворих похилого і старшого віку, а також у дітей перших років життя.

Не можна нехтувати правилами особистої і колективної гігієни, а також дотримуватися принципів захисту медичного персоналу, які зводяться до частого і ретельного миття рук з милом і носінню перчаток. Так, співробітники дитячого протитуберкульозного диспансеру, погодившись прийняти участь в наших спостереженнях, які по поняттю професійного співробітника повинні були підтримувати високий рівень гігієни, виявилися в 100% негативними в тесті на токсини А+В *C. difficile* в стільці, незважаючи на те, що мали тривалий і достатньо щільний контакт з хворими, більшість з яких були носіями активної клостридіальної інфекції, розвинутої в результаті тривалої антибактеріальної терапії. Серед всіх варіантів пояснення цього факта найбільш правдоподібною виступає аналогія з червонобильським феноменом: летом і восени 1986 року в деяких областях

Украины, примыкающих к зоне аварии на атомной электростанции, отмечалось снижение заболеваемости населения кишечными инфекциями. Опасаясь радионуклидного заражения, люди тщательно соблюдали личную гигиену, часто мыли руки.

**— Что делать пациентам, которые вынуждены лечиться антибиотиками?**

— С определенной степенью надежности профилактику можно организовать с помощью пробиотических препаратов. Пробиотик — это живые микроорганизмы, которые, будучи введенными в организм человека или животного в адекватных количествах, проявляют полезные свойства. Первый удачный опыт получил Gorbach в 1986 году, когда назначение культуры открытого им пробиотического микроорганизма (*Lactobacillus GG*) прекратило череду рецидивов диареи у пациента с ААД.

В настоящее время обнаружены пробиотические свойства у нескольких микроорганизмов и начато их лечебное применение. Спектр показаний включает синдром раздраженного кишечника и кишечные колики у младенцев, инфекцию *H. pylori*, атопический дерматит и разнообразные кишечные инфекции у взрослых и детей. Но профессионализм в назначении пробиотического препарата состоит в признании факта, что пробиотик не может делать все. Нужно точно убедиться, что терапевтический спектр пробиотика обозначен в инструкции по применению конкретными нозологическими формами. Применять микробы с полезными свойствами следует только по их назначению.

Культура назначения пробиотика состоит не только в его выборе, но и в выборе эффективной дозы. Низкие дозировки, составляющие менее  $10^9$  колониеобразующих единиц, не обладают необходимым профилактическим и лечебным потенциалом. Наконец, немаловажное значение имеет форма доставки именно живых микроорганизмов в кишечник. В этом плане лиофилизированный порошок культуры представляется наиболее оптимальным. Кроме того, пробиотический штамм должен отвечать высоким требованиям FDA и Комиссии по стандартам качества и безопасности пищевых продуктов и лекарств ВОЗ, иметь генетический паспорт и в любой момент подтверждать аутентичность его характеристикам, не иметь генов антибиотикорезистентности, не проявлять свойств инвазивности для человека. Результатом огромной работы, проделанной микробиологами всего мира по идентификации полезных свойств разнообразных микроорганизмов, обнаруживаемых у человека, животных и на растениях, стали лекарственные препараты, созданные на основе некоторых штаммов микроорганизмов родов *Lactobacillus* и *Saccharomyces*. Уникальной способностью штаммов *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11 *Lactobacillus acidophilus* Rosell-52 является их способность проявлять превентивное в отношении ААД действие. Подтверждена на практике идея: не дожидаясь осложнений антибиотикотерапии, назначать пациентам созданный на основе этих пробиотических штаммов препарат Лацидофил® (институт Rosell-Lallemand, Канада) уже с самого начала антибактериального лечения.

**— Каковы механизмы профилактического действия пробиотических штаммов препарата Лацидофил® в отношении антибиотикоассоциированных осложнений со стороны кишечника?**

— Микроорганизмы *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11, составляющие основную массу (95%) от 2 млрд лиофилизированных микробных тел, способных образовывать колонии и содержащихся в одной капсуле препарата, обладают свойствами ограничивать активность клостридиальной флоры, подавлять токсинообразование, препятствовать адгезии патогенных кишечных микроорганизмов к энтероцитам. *Lactobacillus acidophilus* Rosell-52 (5% в препарате) дополняет свойства первого штамма, проявляя противовоспалительные свойства. Штаммы эффективны как при клостридиальной, так и при неспецифической ААД, снижая шансы развития диареи в 7 раз и появления энтеропатогенных токсинов *A+B C. difficile* в 18 раз в стуле пациента при приеме антибиотиков.

**— Вполне логично пытаться защитить кишечник человека при приеме антибиотиков с первого дня терапии, не дожидаясь осложнений. Однако не содержит ли эта рекомендация противоречия? Ведь антибиотики закономерно должны нивелировать жизнеспособность пробиотических штаммов?**

— На этот вопрос лучше всего ответить, сославшись на высказывания Томаса Томпкинса, научного руководителя института Rosell-Lallemand, на VI съезде педиатров Украины: «Нет никакого противоречия, когда пробиотик назначается одновременно с антибиотиком. Наши наблюдения, организованные на базе Института пульмонологии (г. Монреаль), входящего в систему университетских госпиталей McGill Hospital Group, показали, что Лацидофил®, назначаемый одновременно, более того — одновременно, что очень удобно для пациента, с самыми разнообразными антибиотиками, нисколько не теряет своей активности. Мы по-прежнему фиксировали 100% выделение с фекалиями пациентов ожидаемого количества пробиотических микроорганизмов, введенных с терапевтической целью. Полученные факты можно объяснить различиями фармакокинетики антибиотика и пробиотика. Так, абсорбция антибиотиков происходит в верхних отделах тонкого кишечника и заканчивается примерно через 2 ч с момента приема. Пробиотическим микроорганизмам необходимо как минимум 5-6 ч, чтобы восстановить свою жизнедеятельность. В это время они достигают уже нижних этажей кишечника. Поэтому встреча антибиотика и пробиотика не происходит. Многие из антибиотиков, которые не всасываются в кишечнике, не обладают антибактериальной активностью в отношении лактобацилл вследствие природной видовой нечувствительности последних ко многим антибиотикам (не путать с перенетрантностью генов антибиотикорезистентности, например способностью вырабатывать бета-лактамазы, которые штаммы Лацидофила не содержат)».

**— В нашей беседе прозвучало: «микробов бояться, поэтому часто назначают антибиотики». А нужно ли остерегаться пробиотических микроорганизмов? Какова гарантия, что они не способны вызывать самостоятельное инфекционное заболевание?**

— Один из моих замечательных учителей, профессор Р.П. Нарциссов из Москвы, когда-то написал: «Просвещенность готова к различным неожиданностям, варварство всегда бывает застигнуто врасплох». Конечно же, начиная практическое освоение пробиотической теории, основанной на использовании полезных микробов, должны возникать совершенно обоснованные опасения «выхода ситуации из-под контроля». Интересно, что сюжеты «катастроф» сначала осваивают писатели-фантасты, а затем их демонстрирует реальная жизнь. Но если сюжетов о создании бактериологического оружия более чем достаточно, то, используя ваше образное выражение, о «восстании» лечебных микроорганизмов пока еще в научно-фантастической литературе не упоминалось. Это успокаивает. Но если серьезно, требуется очень большая осмотрительность в использовании некоторых микроорганизмов из рода *Enterobacteriaceae* (кишечной палочки и др.), *Streptococcus spp.*, даже если они и проявляют некоторые пробиотические свойства. Примеров тяжелых инфекций, вызванных этой так называемой условно патогенной флорой, великое множество. Осторожность, особенно у больных на парентеральном питании, имеющих центральные венозные катетеры, нужно проявлять и в отношении препаратов на основе дрожжевых грибов. Так, в Испании в 2005 году зарегистрирована вспышка фунгемии, вызванной препаратом *Saccharomyces boulardii*. А вот описания септицемии, вызванной лактобациллярной флорой, единичны и уж во всяком случае не связаны с приемом пробиотика.

**— В заключение, что бы вы хотели пожелать своим коллегам?**

— Конечно же, здоровья и еще раз здоровья!

Подготовил **Владимир Вовк**



**Передплата з будь-якого місяця!  
У кожному відділенні «Здоров'я України»!  
За передплатними індексами:**

Здоров'я України®

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПЕДІАТРІЯ, АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ»

**37638**

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА  
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

**35272**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

**37632**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

**37634**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

**37633**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,  
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

**37635**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

**37639**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

**37631**

НАШ САЙТ:

**www.health-ua.com**

Архів номерів  
«Медичної газети  
«Здоров'я України»  
з 2003 року

У середньому  
понад 8000  
відвідувань  
на день