

# Пробиотики при антибіотикотерапії у дітей

**Проблема восстановления кишечной микрофлоры при использовании в терапии различных антибиотиков у детей является очень актуальной. В практике врача-педиатра довольно часто возникает ряд вопросов. Например, как правильно подобрать антибактериальный препарат и как защитить организм ребенка при ятрогенных осложнениях, возникающих вследствие использования данной группы лекарственных средств? На эти и другие вопросы любезно согласился дать ответы заведующий кафедрой пропедевтической педиатрии Запорожского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Олег Григорьевич Иванько.**

**— Как часто врачи-педиатры назначают пациентам антибиотики?**

— Антибиотики применяют у детей очень часто. Отказаться от них невозможно. Нельзя подвергать риску жизнь ребенка, если он болен инфекционным заболеванием.

**— Какие самые частые осложнения антибиотикотерапии?**

— Самыми частыми осложнениями применения антибиотиков являются аллергические реакции. Чаще всего они проявляются кожными сыпями по типу острой крапивницы или отека Квинке. Возможны более тяжелые реакции, сопровождающиеся эпидермолизом (реакцией Лайелла) или многоформной экссудативной эритемой (синдромом Стивенса-Джонсона); самой тяжелой и драматической по своим последствиям реакцией является анафилактический шок на парентеральное введение антибиотиков. Аллергическая реакция в этом случае разворачивается непосредственно в кровеносном русле, что объясняет почти молниеносную быстроту развития симптомов. Предвидеть аллергические реакции на антибиотики трудно, но во многих случаях возможно с учетом лекарственного анамнеза. При возникновении аллергии на какой-либо антибактериальный препарат, например, на пенициллин, весьма вероятно, что гиперчувствительность у больного распространяется на препараты всей пенициллиновой группы, включая полусинтетические пенициллины. Возможно и формирование перекрестной гиперчувствительности, когда свойство реагировать в виде аллергических реакций распространяется на другие группы антибиотиков, имеющих сходные элементы строения молекул (например, известна перекрестная гиперчувствительность к пенициллинам и цефалоспорином). Во всех случаях при повышенном риске аллергии к выбору антибактериального средства нужно относиться крайне осмотрительно.

По частоте возникновения осложнения со стороны кишечника в виде диареи при приеме антибиотика конкурируют, а возможно, и превосходят осложнения первой группы. Принято считать, что от 3 до 30% всех больных отмечают диарейные расстройства. Тяжесть их варьирует от легких и быстро проходящих до тяжелых, значительно нарушающих состояние, вызывающих боль в животе, вздутие. Повышение температуры тела, тошнота, появление слизи и крови в стуле могут свидетельствовать о развитии антибиотикоассоциированного колита, который еще называют псевдомембранозным. При эндоскопическом осмотре толстого кишечника обнаруживаются специфические мембраны, состоящие из фибрина, они плотно спаяны со стенкой кишечника и по сути замещают его значительные дефекты.

**— Почему, несмотря на столь грозные осложнения, врачи применяют антибиотики столь широко?**

— Обоснованность антибиотикотерапии — одна из больших тем современной педиатрии. XX век ознаменовался триумфом побед над инфекционными заболеваниями, ранее уносившими немало детских жизней. Это стало возможным благодаря открытию Александром Флемингом пенициллина и широкому внедрению вакцинальных программ против детских инфекций.

Эффективность пенициллина на первых этапах развития антибиотикотерапии была настолько велика, что препарат воспринимался как панацея. В какой-то мере эти настроения сохраняются до настоящего времени. По частоте назначений антибиотики конкурируют с жаропонижающими средствами. Психологически детскому врачу легче назначить антибиотик, чем его не назначать. По сути начался и продолжается период массовой эмпирической (без уточнения возбудителя) антибактериальной терапии. В этих условиях все большее предпочтение

отдается препаратам, способным подавить активность максимально большего количества бактерий, которые относятся не только к безусловным патогенам, но и к сосуществующим с человеком и проявляющим болезнетворные свойства только в исключительных случаях. Одновременно очень скоро стало ясно, что микроорганизмы имеют мощные механизмы защиты — антибиотикорезистентность. Надо признать, что человечество не может полностью выиграть соревнование с микробами. Микробов боятся, поэтому часто назначают антибиотики.

**— Если аллергические осложнения антибиотикотерапии в значительной степени обусловлены генетической предрасположенностью, то как объяснить формирование осложнений со стороны кишечника?**

— Как это ни парадоксально, осложнения со стороны кишечника при применении противомикробных средств чаще всего носят инфекционный характер и обусловлены микробной суперинфекцией.

**— Вы имеете в виду дисбактериоз, «восстановление» микробов?**

— В общепринятом понимании, да. Но с врачебных позиций медицинская категория «дисбактериоз», не являющаяся болезнью, не признанная международными соглашениями по классификациям, требует существенных уточнений и комментариев. Действительно, исходя из принципа «нет ничего невозможного, если есть «бактериоз» как устойчивое сообщество микроорганизмов, сосуществующих с человеком, то может развиваться и дисбаланс, нарушение. Впервые нарушения микробного биоценоза кишечника описал наш выдающийся соотечественник И.И. Мечников, придавая им большое значение в объяснении процессов старения. К сожалению, за 100 лет, прошедших с момента выхода работы И.И. Мечникова «Сорок лет искания рационального мировоззрения», в понимании организации кишечного сообщества симбиотных микроорганизмов человечество продвинулось очень мало. Ясно, что кишечные бактерии — это огромный непознанный мир, поле деятельности микробиологов, способных оставить свои имена на его нехоженых тропинках. До настоящего времени 40–60% микроорганизмов остаются нетипированными и, вероятно, многие из них вообще не известны науке. В этих условиях нельзя пользоваться термином «дисбактериоз», вкладывая в его значение понятие «болезнь» или «патологическое состояние», так как отсутствуют строгие качественные и количественные характеристики явления.

Однако иногда в кишечнике можно обнаружить бактерии — возбудители кишечных заболеваний. Заражение ими в большинстве случаев ведет к формированию симптомов болезни, иногда представляющей угрозу жизни человека. В настоящее время есть неоспоримые доказательства того, что применение антибиотиков у больных, особенно при пребывании их в условиях лечебных учреждений, может приводить к формированию у них инфекционно-зависимого колита. И если раньше на роль его возбудителя претендовали *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* и другие микробы, то сейчас доказано участие *Clostridium difficile*. У этого микроорганизма есть все атрибуты для того, чтобы выступать нозокомиальным кишечным патогеном: высокая природная резистентность к большинству современных антибиотиков, вырабатываемые им холероподобный и некротический токсины, способность образовывать чрезвычайно устойчивые во внешней среде споры, загрязняющие больничные помещения и т.д.

**— Как часто приходится врачам различных специальностей встречаться с *Clostridium difficile* в своей практике?**

— Последние три-четыре года в Украине и России можно отметить возросшее количество публикаций по антибиотикоассоциированным осложнениям и роли *C. difficile* инфекции в их возникновении. Информационные программы реализуются и в западных странах, в том числе в Канаде и США, где даже существует тестирование для врача по этой теме. Именно в этих странах в течение последнего десятилетия отмечаются эпидемический рост заболеваемости антибиотикоассоциированной диареей (ААД) и связанные с ней большие материальные и социальные убытки. Описаны госпитальные вспышки с выделением особо агрессивных штаммов, участились летальные исходы. У практикующих врачей явно существует неудовлетворенность результатами лечения в связи с многочисленными рецидивами, несмотря на отмену антибиотиков. Ситуация же в Украине осложняется еще и тем, что отсутствует какая бы то ни была регистрация случаев ААД, административный стимул для врачей ставить этот диагноз. Диагноз затруднителен, так как нет возможности проведения теста на токсины *C. difficile* в стуле. Причина — у нас в здравоохранении и так много нерешенных проблем, а с этой проблемой можно подождать. Но уже сейчас ясно: в Украине случаи антибиотикоассоциированного колита не редкость и у взрослых, и у детей.

**— Каковы условия и механизмы антибиотикоассоциированных осложнений со стороны кишечника?**

— В настоящее время есть основания полагать, что осложнения развиваются двумя путями. Первый — непосредственное токсическое воздействие антибактериального препарата на слизистую кишечника с частичной потерей способности энтероцитов усваивать углеводы, жиры и развитием гиперосмолярности кишечного химуса, нарушением всасывания воды и развитием диареи. Как правило, такая осмотическая диарея сопровождается увеличением газообразования в кишечнике, снижением pH до кислой реакции. Некоторые антибиотики (например, макролиды) могут обладать непосредственным стимулирующим действием на перистальтику кишечника. Наконец, не исключены аллергические реакции на антибиотик в стенке кишечника. Все эти причины ведут к формированию неспецифической (идиопатической) ААД, так как на доказательном уровне основной патогенетический фактор выделить трудно. Главными чертами такой диареи является отсутствие значимых воспалительных и деструктивных изменений в кишечнике, скоропроходящий характер при отсутствии рецидивов. В настоящее время рекомендовано относить такую диарею к классу K91.9 по МКБ-10. Другой механизм возникновения ААД связан с развитием кишечной инфекции *C. difficile* и поражением кишечника клостридиальными токсинами. Чаще всего развивается *C. difficile*-колит (A04.7 по МКБ-10), который может значительно варьировать по тяжести проявлений от субклинических и болевых форм, когда выявляются лишь токсины в кишечном содержимом, до тяжелой водянистой диареи и псевдомембранозного колита. Содержание *C. difficile* в кишечнике на высоте инфекционного процесса может быть так велико, что достигает 40% от всей массы кишечной флоры. В патогенезе диареи участвуют секреторные, осмотические и инвазивные механизмы. Достаточно постоянно



**Т. Томпкинс, научный руководитель Института Розелл-Лаллеман, Канада, и О.Г. Иванько, заведующий кафедрой пропедевтической педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет**

выявляется скрытая кровь в стуле. Источником инфекции является больной человек. Заражение легко возникает в условиях больничного стационара, где контаминация спорами *C. difficile* очень высока, учитывая, что споры устойчивы к действию большинства дезинфицирующих препаратов. Распространено и носительство клостридий. Неконтролируемый рост численности и проявление токсигенных свойств у *C. difficile*, вероятней всего, происходит в момент ослабления сдерживающего влияния неизвестных симбиотных микроорганизмов кишечника, которые элиминируются во время лечения антибиотиками.

**— Есть ли антибиотики, не способствующие развитию ААД и кишечной *C. difficile*-инфекции?**

— К сожалению, нет. В наших наблюдениях применение ванкомицина у больного в отделении реанимации и интенсивной терапии, то есть препарата, казалось бы, с успехом применяемого для лечения *C. difficile*-инфекции, вызвало колит. По последним данным, фторхинолоны также могут провоцировать развитие псевдомембранозного колита.

**— Как же избежать кишечных осложнений при назначении антибиотиков?**

— В какой-то мере уменьшить риск ААД позволяет следование принципам рациональной антибиотикотерапии. Решение о применении антибактериального препарата должно быть обоснованным, а его выбор — рациональным. Многократная смена препаратов, а также использование их комбинаций повышает шансы кишечных осложнений. Шансы заболеть клостридиальным колитом значительно выше у тяжелобольных пациентов отделений интенсивной терапии, травматологических и ожоговых отделений, у больных пожилого и старческого возраста, а также у детей первых лет жизни.

Нельзя пренебрегать и правилами личной и коллективной гигиены, а также соблюдать принципы защиты медицинского персонала, которые сводятся к частому и тщательному мытью рук с мылом и ношению перчаток. Так, сотрудники детского противотуберкулезного диспансера, согласившиеся принять участие в наших наблюдениях, которые по понятным профессиональным соображениям вынуждены поддерживать высокий уровень личной гигиены, оказались в 100% негативными в отношении теста на токсины А+В *C. difficile* в стуле, несмотря на то что имели длительный и достаточно тесный контакт с больными, большинством из которых были носителями активной клостридиальной инфекции, развившейся в результате длительной антибактериальной терапии. Среди всех вариантов объяснения этого факта наиболее правдоподобным выступает аналогия с чернобыльским феноменом: летом и осенью 1986 года в некоторых 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](http://www.health-ua.com)

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

У середньому  
понад 8000  
відвідувань  
на день