

В.В. Черников, А.Н. Сурков

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Антибиотик-ассоциированная диарея у детей: принципы профилактики и лечения

Contacts:

Chernikov Vladislav Vladimirovich, MD, pediatrician of the Department of Remedial Treatment of children with perinatal pathology of RI of Preventive Pediatrics and Remedial Treatment of SCCH of RAMS

Address: 2/62, Lomonosov Avenue, Moscow, RF, 119991, **Tel.:** (499) 134-01-67, **e-mail:** chernikov@nczd.ru

Article received: 15.02.2012, **Accepted for publication:** 12.04.2012

В современной практической медицине антибиотикотерапия имеет широкое применение, т.к. позволяет достичь быстрого положительного эффекта в лечении инфекционных заболеваний. Однако необходимо помнить, что на фоне приема антибактериальных средств нередко развиваются многочисленные побочные эффекты, среди которых важное место занимает нарушение микрофлоры кишечника, в частности, антибиотик-ассоциированная диарея, в связи с чем важно понимать принципы ее профилактики и лечения. В обзоре представлены основные сведения о нормальной микрофлоре кишечника человека и ее функциях, а также об эпидемиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике, лечении и профилактике антибиотик-ассоциированной диареи у детей.

Ключевые слова: микрофлора кишечника, антибиотик-ассоциированная диарея, лечение, профилактика, экоантибиотики, лактулоза, дети.

ВВЕДЕНИЕ

Взаимоотношения между человеком и микроорганизмами чрезвычайно многообразны. В момент рождения, при первом контакте с окружающей внешней средой, новорожденный сталкивается с различными представителями микробной флоры, после чего происходит быстрое заселение микробами кожных покровов, слизистых оболочек, дыхательной и пищеварительной систем. Микроорганизмы играют определенную роль в периоде адаптации родившегося ребенка, а в дальнейшем — в поддержании функциональной активности многих органов и систем, среди которых желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) занимает ключевое место в развитии новорожденного. Микробная флора принимает участие в процессах метаболизма, формировании системы иммунитета, детоксикации ксенобиотиков. При

этом ее качественный и количественный состав может изменяться под действием различных эндо- и экзогенных факторов, например, лекарственных средств (особенно, антибиотиков) и их метаболитов, стресса и радиации, солей тяжелых металлов и др. При выраженных изменениях микробной флоры возникают различные отклонения в обменных процессах и другие расстройства. Этим патологическим изменениям придается важное значение в патогенезе многих заболеваний, в частности, болезней пищеварительной системы [1, 2].

МИКРОБНАЯ ФЛОРА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ЧЕЛОВЕКА

В результате общего филогенетического развития, кожа и все слизистые оболочки человека оказались заселены разнообразными колониями микроорганиз-

V.V. Tchernikov, A.N. Surkov

Scientific Centre of Children Health RAMS, Moscow

Antibiotic-associated diarrhea in children: principles of prophylaxis and treatment

Antibacterial treatment has wide usage in modern practical medicine, as it allows achieve rapid positive effect in treatment of infectious diseases. However it is necessary to remember, that various side-effects are not rare during antibacterial therapy. One of the main side-effects is intestinal microflora disturbances, including antibiotic-associated diarrhea. That is why it is so important to understand the principles of its prophylaxis and treatment. The fundamental knowledge about normal intestinal microflora and its functions, epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnostics, treatment and prophylaxis of antibiotic-associated diarrhea in children are reviewed in this study.

Key words: intestinal microflora, antibiotic-associated diarrhea, treatment, prophylaxis, ecoantibiotics, lactulose, children.

мов. С современных позиций нормальную микрофлору рассматривают как комплексную динамически сбалансированную экосистему, характеризующуюся определенным составом, занимающую ту или иную нишу в единой экосистеме организма человека [3]. Общая численность микроорганизмов, обитающих в различных биотопах человеческого организма, достигает величины порядка 10^{15} , т.е. число микробных клеток примерно на два порядка превышает численность собственных клеток макроорганизма [4]. Сегодня известно примерно 500 видов микробов, которые населяют организм человека, причем основная роль принадлежит бактериям, а простейшие и вирусы представлены значительно меньшим числом видов. Нормальный микробиоценоз представляет собой сложную ассоциацию микроорганизмов, влияющих на жизнедеятельность друг друга и находящихся в постоянной взаимосвязи с организмом хозяина. Соотношение разнообразных популяций микробов, поддерживающих биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие, необходимо для обеспечения здоровья человека [5–7]. Наиболее ярким примером такой ассоциации является кишечник, в котором наблюдается тесное взаимодействие одноклеточных организмов и человека. Всего в кишечнике находится до 100 триллионов клеток микроорганизмов, представленных сотнями различных штаммов.

Вся микрофлора кишечника подразделяется на облигатную (главная микрофлора), факультативную (условно-патогенная и сапрофитная микрофлора) и транзитную (случайные микроорганизмы). На 92–95% микрофлора кишечника состоит из облигатных анаэробов, причем состав ее достаточно индивидуален и формируется в первые дни жизни новорожденного [2, 5, 8].

При рождении ребенка его микрофлора прививается несколькими этапами:

- 1 этап (асептический) длится 10–20 ч с момента рождения;
- 2 этап длится первые 2–4 дня, на данном этапе происходит заселение кишечного тракта новорожденного коками и другими микроорганизмами;

- 3 этап длится 1–1,5 мес. Это тот период, когда микрофлора кишечника становится такой, какой она будет свойственна данному макроорганизму [3].

Одним из основных факторов становления нормальной микрофлоры является естественное вскармливание, поскольку в состав грудного молока входят пребиотики, способствующие заселению кишечника определенными видами микроорганизмов и в определенных количествах (табл. 1). Даже незначительное нарушение состояния ребенка в первые дни жизни способно вызвать тяжелые, трудно корректируемые в дальнейшем, нарушения биоценоза кишечника [1, 3–5].

Популяционный состав микроорганизмов, а также их численность зависят от отдела кишечника (табл. 2).

В ротовой полости доминирующее положение среди бактерий занимают стрептококки, составляющие до 60% всей микрофлоры ротоглотки. Здесь же обитают бактериоиды, актиномицеты, фузобактерии, вейонеллы, спирохеты рода *Leptospira*, *Borrelia* и *Treponema*, микоплазмы, грибы рода *Candida* и разнообразные простейшие. В желудке здорового человека микробов практически нет, что вызвано агрессивным действием желудочного сока с низким значением pH. Здесь обнаруживают, в основном, представителей родов *Lactobacillus*, *Stomatococcus* и *Sarcina*. В двенадцатиперстной кишке микроорганизмы определяются в небольшом количестве — не более 10^4 – 10^5 микробных клеток в 1 мл содержимого, а видовой состав представлен лактобактериями, бифидобактериями, бактериоидами, энтерококками и дрожжеподобными грибами. В тонкой кишке содержание бактерий колеблется от 10^4 на 1 мл содержимого в тощей до 10^7 /мл в подвздошной. При этом в проксимальных отделах тонкой кишки обнаруживаются преимущественно грамположительные аэробные бактерии, а в дистальных — грамотрицательные энтеробактерии и анаэробы. Самая высокая плотность бактериальных клеток отмечается в толстой кишке, что становится возможным за счет медленного транзита содержимого и отсутствия кислорода в этом отделе кишечника. Число микробов в 1 г фекалий может достигать 10^{12} . Главная

Таблица 1. Основные факторы формирования микробиоценоза [5]

До и во время родов	После рождения
<ul style="list-style-type: none"> • генетические • микрофлора матери • микрофлора медицинского персонала • госпитальная микрофлора • влияние медикаментов 	<ul style="list-style-type: none"> • состав грудного молока • состав искусственной смеси • про- и пребиотики пищи

Таблица 2. Основные резидентные виды микроорганизмов тонкой и толстой кишки [9]

Биотоп	Микроорганизмы
Тонкая кишка (10^3 – 10^5 в 1 мл)	Энтеробактерии Г- А, Бактероиды Г- Ан, Вейолонеллы Г- Ан, <i>Bifidobacterium</i> Г+ Ан, <i>Lactobacillus</i> Г+ Ан, <i>Eubacterium</i> Г+ Ан
Толстая кишка (10^{11} – 10^{12} в 1 г кала)	<i>Actinomyces spp.</i> Г+ Ан, <i>Bacillus spp.</i> Г+ А, <i>Bacteroides spp.</i> Г- Ан, <i>Bifidobacterium spp.</i> Г+ Ан, <i>Citrobacter spp.</i> Г- А, <i>Clostridium</i> Г+ Ан, <i>Corynebacterium spp.</i> Г+ А, <i>Enterobacter spp.</i> Г- А, <i>Escherichia coli</i> . Г- А, <i>Lactobacillus spp.</i> Г+ Ан, <i>Peptococcus spp.</i> Г+ Ан, <i>Peptostreptococcus spp.</i> Г+ Ан, <i>Pseudomonas spp.</i> Г- А, <i>Streptococcus durans</i> Г+ А, <i>Str. Faecalis</i> Г+ А; <i>Str. faecium</i> Г+ А, <i>Staphylococcus spp.</i> Г+ А, <i>Veillonella spp.</i> Г- Ан, <i>Acidominococcus</i> Г- Ан, <i>Anaerovibrio</i> , <i>Butyrovibrio</i> , <i>Acetovibrio (polar flagella)</i> , <i>Campylobacter</i> Г- А, <i>Coprococcus</i> Г+ Ан, <i>Disulfomonas</i> , <i>Eubacterium</i> Г+ Ан, <i>Fusobacterium</i> Г- Ан, <i>prorionobacterium</i> Г+ Ан, <i>roseburia</i> , <i>ruminococcus</i> Г+ Ан, <i>selenomonas</i> , <i>spirochetes</i> , <i>succinomonas</i> , <i>wolinella</i> Г- Ан, плесневые грибы, <i>Candida spp.</i>

Примечание. А — аэробные микроорганизмы; Ан — анаэробные микроорганизмы; Г- — грамотрицательные микроорганизмы; Г+ — грамположительные микроорганизмы.

микрофлора толстой кишки включает в себя анаэробные бактерии родов *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, непатогенные штаммы клостридий. Аэробные бактерии (кишечные палочки, лактобациллы, энтерококки и др.) составляют сопутствующую микрофлору. К остаточной микрофлоре относят стафилококки, клостридии, протеи, грибы [2, 4, 6, 10].

Постоянству состава микрофлоры кишечника способствуют следующие факторы [6]:

1. Физиологическая перистальтика тонкого кишечника, возникающая за счет работы III фазы мигрирующего моторного комплекса, приводящего к сокращениям толстой кишки каждые 90–120 мин в межпищеварительный период и обеспечивающего адекватное продвижение содержимого из тонкой кишки в толстую;
2. Герметичность эпителиального слоя, выстилающего кишку, который служит барьером между содержимым кишечного канала и внутренней средой макроорганизма за счет наличия плотных контактов между эпителиоцитами, препятствующих проникновению мельчайших молекул из просвета кишки;
3. Факторы системы иммунитета слизистой оболочки кишечника, основу которых составляют секретлируемые плазмочитами иммуноглобулины класса А, преобладающие во всех секретах и собственной пластинке ЖКТ;
4. Секреция соляной кислоты, являющейся защитным фактором против колонизации патогенными микробами верхних отделов ЖКТ;
5. Нормальное функционирование илеоцекального клапана, препятствующее колонизации в подвздошной кишке микроорганизмов из толстого кишечника и развитию синдрома избыточного бактериального роста.

Функции микрофлоры пищеварительного тракта многообразны. К числу наиболее значимых относятся [5]:

1. Колонизационная резистентность организма (межмикробный антагонизм, активация иммунной системы);
2. Детоксикационная (инактивация энтерокиназы, щелочной фосфатазы);
3. Ферментативная (гидролиз продуктов метаболизма белков, липидов, углеводов);

4. Синтетическая (синтез витаминов, гормонов, антибиотических и других биологически активных веществ);
5. Пищеварительная (повышение физиологической активности пищеварительного тракта);
6. Антианемическая (улучшает всасывание железа);
7. Антирахитическая (улучшает всасывание кальция, витамина D);
8. Иммунная (синтез иммуноглобулинов, интерферона).

ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЯ МИКРОЭКОЛОГИИ КИШЕЧНИКА

К числу наиболее существенных факторов, обуславливающих микроэкологические нарушения у человека и, особенно, ребенка, в порядке их значимости можно отнести лекарственные средства, инфекции и ксенобиотики. Изменению микробной флоры кишечника способствуют голодание либо переход на новый пищевой рацион, например, парентеральное питание или использование элементных диет (с преобладанием аминокислот, липидных фракций). Оперативные вмешательства на органах брюшной полости, желудочно-кишечные кровотечения, сопровождающиеся даже незначительной кровопотерей, также отражаются на состоянии микробной флоры кишечника. Нарушения микробиоценоза усугубляют гормональные изменения, стресс, радиация [1, 11].

Значительные микроэкологические нарушения, главным образом в ЖКТ, могут вызывать различные лекарственные средства, причем лидируют по частоте их провокации и степени выраженности антибактериальные препараты. В организм человека антибиотики вводятся различными путями и способами: внутримышечно, внутривенно, интраназально, наочно, орально, внутрь полостей и т.д. Однако наиболее распространенным и эффективным способом их введения является пероральный прием. В процессе транзита антибиотиков происходит их всасывание либо местное воздействие в том или ином отделе ЖКТ. Оказывая свое специфическое воздействие на патогенный возбудитель, антибактериальные препараты одновременно действуют и на индигенную микрофлору. Вводимые парентерально антибиотики также способны влиять на микробную флору

Таблица 3. Действие антибактериальных препаратов на состав микробной флоры толстой кишки [1]

Микроорганизмы	Антибиотики					
	Цефалоспорины	Ампициллин	Аминогликозиды	Тетрациклин	Линкозамиды	Метронидазол
Кишечная палочка	↑	↓	↓	↓	↑	б/и
Стафилококки	↑	↓	н/д	↓	↓	б/и
Энтерококки	↑	↓	б/и	↑	н/д	↑
Клостридии	н/д	↓	н/д	↓	↑	н/д
Лактобациллы	↓	↓	б/и	↓	↓	б/и
Бифидобактерии	↓	↓	н/д	↓	↓	н/д
Клебсиеллы	↑	↑	↓	↓	н/д	↑
Энетеробактерии	↑	↑	н/д	н/д	н/д	↑
Протеи	↑	↑	б/и	н/д	↑	н/д
Псевдомонады	↑	н/д	б/и	↑	↑	н/д
Кандиды	б/и	б/и	↑	↑	↑	б/и
Цитробактер	н/д	↑	н/д	н/д	↑	н/д

Примечание. ↓ — снижение; ↑ — повышение; б/и — без изменений; н/д — нет данных.

кишечника, выделяясь со слюной, желчью, секретами тонкой и толстой кишок (табл. 3) [1, 12].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

Среди современных антибактериальных средств (АС) весьма сложно найти препараты, которые не обладали бы негативным действием на ЖКТ. Кроме желудочной диспепсии, проявляющейся тошнотой и рвотой, у пациентов, принимающих антибиотики, наиболее часто развивается диарея [13].

Под термином «антибиотик-ассоциированная диарея» (ААД) в настоящее время принято понимать появление трех или более эпизодов жидкого стула в течение двух или более последовательных дней, развивающихся на фоне начала антибактериальной терапии и вплоть до 4-х недельного срока после отмены антибиотика [14]. По данным разных авторов, среди детей, получавших перорально антибактериальные средства широкого спектра действия, частота регистрации ААД составляла от 5 до 62% [15–17]. Наиболее часто диарея возникает у пациентов при приеме пенициллинов, линкозамидов, цефалоспоринов, макролидов и тетрациклинов [13]. При этом следует отметить, что ААД наиболее часто наблюдается у новорожденных и детей в возрасте до 5 лет, что связывают с процессом становления микрофлоры кишечника [14].

Этиологические факторы антибиотик-ассоциированной диареи разнообразны, однако наибольшее значение придается *Clostridium difficile* — облигатной аэробной грамположительной спорообразующей бактерии, обладающей устойчивостью к большинству АС. Популяция *C. difficile* в составе нормальной микрофлоры кишечника не должна превышать 0,001–0,01%, в случае же приема антибиотиков, угнетающих рост штаммов кишечной флоры, которые в норме подавляют жизнедеятельность *C. Difficile*, она возрастает до 15–40% [14, 18]. Свое патогенное действие микроорганизм оказывает за счет продукции в просвете кишечника различных патологических веществ: энтеротоксина (токсин А), цитоксина (токсин Б) и белка, угнетающего перистальтику кишечника. Их воздействие на слизистую оболочку кишечника пациента способствует возникновению воспалительных изменений и развитию повышенного апоптоза клеток. Энтеротоксин, стимулируя гуанилатциклазу, оказывает просекреторное и провоспалительное действие, вызывая секрецию жидкости в просвет кишки и, как следствие, диарею. Цитоксин, обладая выраженным цитотоксическим действием, ингибирует синтез белка в клетках тонкого и толстого кишечника и повреждает мембраны энтеро- и колоноцитов. В свою очередь, это обуславливает переход ионов калия из клеток во внеклеточное пространство с последующим развитием электролитных нарушений [13].

Следует отметить, что поражения кишечника, обусловленные *C. difficile*, возникают у большинства пациентов, находящихся на стационарном лечении (особенно в нефрологических, хирургических отделениях и отделениях для новорожденных), а также при нарушении состава эндогенной микрофлоры и снижении ее колонизационной резистентности [14]. Необходимо учитывать преморбидный фон детей, принимающих АС, а также наличие сопутствующей патологии: кишечная непроходимость различного генеза, хронические воспалительные болезни кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона), стафилококковая инфекция, врожденные и приобретенные иммунодефициты, оперативные вмешательства на органах брюшной полости [13, 14].

Известно, что кроме *C. difficile* возникновение антибиотик-ассоциированной диареи может быть связано и с другими микроорганизмами: *Clostridium perfringens* (тип А), *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp*, *Klebsiella oxytoca*, грибами рода *Candida*.

Помимо инфекционных причин развития ААД следует учитывать и побочные действия самих антибактериальных средств, патологически влияющих на моторику и функцию ЖКТ. Так, например, входящая в состав некоторых антибиотиков пенициллинового ряда клавулановая кислота и ее метаболиты усиливают перистальтическую активность тонкого кишечника (гиперкинетический характер диареи). Повышение моторной функции толстой кишки вызывают макролиды. При назначении АС из группы цефалоспоринов развитие диареи связано с неполным их всасыванием из просвета кишечника (гиперосмолярный тип диареи). Энтеротоксическое действие оказывают тетрациклины. Одним из основных механизмов развития диарейного синдрома на фоне приема антибиотиков может являться и развитие дисбиоза пищеварительного тракта, когда происходит подавление роста индигенной и усиление роста условно-патогенной микробной флоры. Это отражается на метаболизме углеводов, нарушает образование молочной кислоты и короткоцепочечных монокарбоновых жирных кислот, что приводит к развитию осмотической диареи с потерей больших объемов жидкости. При этом нарушается энтерогепатическая рециркуляция холевой и дезоксихолевой желчных кислот, что усугубляет диарею вследствие стимуляции секреции хлоридов и воды (секреторная диарея).

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОЦЕНОЗА

Лабораторная диагностика нарушений микробного состава кишечника предусматривает копрологический и биохимический анализ кишечного содержимого, культуральное исследование соскоба слизистой оболочки кишечника, анализ кала на флору, применение дыхательного теста и анализ кала на дисбактериоз [19, 20]. Чаще всего применяют микробиологическое исследование. В настоящее время принято выделять несколько степеней выраженности нарушений микробиотоза [21]:

- 1 степень — снижение числа бифидобактерий и/или лактобактерий на 1–2 порядка; возможно повышение содержания эшерихий;
- 2 степень — повышение числа эшерихий с гемолитическими свойствами или других условно-патогенных микроорганизмов до 10^5 – 10^7 КОЕ/г;
- 3 степень — выраженный дефицит бифидо- и лактобактерий, обильный рост сложных ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов до уровня 10^6 – 10^7 КОЕ/г и более;
- 4 степень — бактериемия, сепсис.

Ниже приводится краткая характеристика других диагностических тестов, используемых для выявления нарушений органов ЖКТ:

- копрологическое исследование проводится для уточнения функционального состояния желудка, кишечника, поджелудочной железы;
- биохимический анализ кишечного содержимого предусматривает определение биохимических маркеров микробиологических нарушений. В кале определяют наличие щелочной фосфатазы, энтерокиназы, а также повышение содержания фруктозы и лактозы, свидетельствующие об изменениях кишечного микробиотоза;

- культуральное исследование соскоба слизистой оболочки позволяет с достаточно высокой степенью точности идентифицировать микроорганизмы, изучить морфологические и биологические свойства бактерий;
- анализ кала на флору свидетельствует о качественном изменении аэробной флоры кишечника;
- анализ кала на наличие дисбактериоза свидетельствует о качественном и количественном составе микрофлоры дистальных отделов толстой кишки.

Правильный сбор материала, уровень профессиональной подготовки сотрудников микробиологической лаборатории, использование современного оборудования, качественных питательных сред для идентификации выделенных культур позволяют получить точную информацию о состоянии микробного пейзажа. В ходе микробиологического исследования можно установить степень нарушения состава и соотношения кишечной микрофлоры, определить чувствительность условно-патогенных бактерий к фагам и антимикробным препаратам, что имеет большое значение для выбора рациональной терапии [21].

Принципы профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи

Профилактика и лечение ААД является весьма трудной задачей. Главным принципом идиопатической терапии является отмена АС. При этом всегда необходимо проведение мер, направленных на ликвидацию обезвоживания и нормализацию баланса электролитов, а также применение энтеросорбентов. При терапии антибиотик-ассоциированной диареи, причина которой связана с *C. Difficile*, эффективны метронидазол, ванкомицин и рифаксимин. Сохранение и коррекция микроэкологии кишечника требует назначения пробиотиков, цитомукотекторов, метаболитов бактерий-симбионтов и продуктов функционального питания на основе молочнокислых бактерий и др. [22–26].

В настоящее время доказана взаимосвязь питания и микробной флоры ЖКТ. Большое значение в профилактике нарушений микробиоты кишечника придается балластным веществам или пищевым волокнам. Они являются общепризнанными естественными энтеросорбентами и рассматриваются как одни из основных составляющих лечебно-профилактических программ. Обладая разнообразными патофизиологическими эффектами, пищевые волокна оказывают существенное влияние на состав микробной флоры кишечника.

Исключительное значение в поддержании микроэкологии кишечника имеют пребиотики. К пребиотикам относятся неперевариваемые компоненты пищи — низкомолекулярные углеводы: фруктозо- и галактоолигосахариды, инулин, лактулоза, лактитол. Пребиотики не могут быть подвергнуты гидролизу пищеварительными энзимами человека, не абсорбируются в верхних отделах пищеварительного тракта и являются субстратом для избирательной стимуляции роста, а также метаболической активности бактерий (в частности, бифидо- и лактобактерий), заселяющих толстый кишечник. Пребиотики оказывают селективное действие на индигенную микрофлору без усиления роста и размножения токсигенпродуцирующих клостридий, токсигенных штаммов кишечной палочки и бактериоидов Эти вещества содержатся в больших количествах в молочных продуктах, крупах, хлебе, кукурузных хлопьях, репчатом луке, чесноке, горохе, фасоли, артишоках, бананах и др. Также существуют и лекарственные препараты, которые относятся к пребиотикам [27].

Одним из наиболее эффективных пребиотиков является лактулоза, представляющая собой дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы. В небольших количествах лактулоза может образовываться в естественных условиях из лактозы: при нагревании молока до температур выше 100°C. Для промышленного же производства лактулозы разработаны специальные способы ее синтеза [28]. Пребиотический эффект этого соединения был доказан в многочисленных исследованиях. В частности, было продемонстрировано, что микрофлора способна эффективно метаболизировать лактулозу до короткоцепочечных жирных кислот, которые, в свою очередь, утилизируются колоноцитами. В результате, нормализуется трофика эпителия толстой кишки, улучшается микроциркуляция в ней, обеспечивается адекватная моторика, всасывание воды, магния и кальция. Постепенно по мере приема лактулозы метаболическая активность микрофлоры кишечника возрастает и увеличивается ее способность метаболизировать более высокие дозы лактулозы, вплоть до 15–20 мл. Таким образом, одномоментный прием пребиотической дозы лактулозы не приводит к изменению частоты стула, а наоборот, способен оказывать антидиарейное действие. Также было установлено, что прием лактулозы снижает популяцию *Clostridium spp.* Безопасность лактулозы, доказанная в клинических испытаниях, определяет возможность ее применения даже у недоношенных детей [28].

Одним из перспективных направлений в лечении различных бактериальных инфекций может стать применение эокантибиотиков — нового класса противомикробных препаратов, сохраняющих микробиоценоз в процессе антибиотикотерапии. В состав каждого эокантибиотика, помимо стандартной дозировки одного из наиболее востребованных в современной медицине антибиотиков, входит пребиотик лактулоза. По противомикробной активности препараты нового класса биоэквивалентны обычным антибиотикам, а по степени безопасности значительно их превосходят.

При производстве эокантибиотиков используется лактулоза в особой форме ангидро, характеризующаяся высочайшей степенью очистки, что принципиально отличает ее от обычной лактулозы, входящей в состав других лекарственных препаратов. Так, если в обычной лактулозе содержится до 35% примесей, в лактулозе ангидро их количество не превышает 1–3%. Тщательно подобранная доза лактулозы ангидро в составе каждого эокантибиотика обеспечивает нивелирование побочных эффектов конкретной дозировки антибактериальной составляющей препарата на кишечную нормофлору. Лактулоза ангидро не взаимодействует с молекулой антибиотика в составе препарата, не изменяет его химическую структуру и не влияет на его фармакокинетику и клиническую эффективность (каждый эокантибиотик имеет заключение о биоэквивалентности оригинальному представителю класса антибиотиков по противомикробной активности). Лактулоза ангидро, используемая в составе эокантибиотиков в пребиотических концентрациях, не влияет на активность моторики кишечника, не приводит к возникновению связанных с этим нежелательных явлений [29, 30].

Одним из наиболее часто применяемых антибиотиков в педиатрической практике является комбинированный препарат, содержащий полусинтетический пенициллин — амоксициллин и ингибитор β-лактамаз — клавулановую кислоту. Данная комбинация обеспечивает высокую бактерицидную активность АС на широкий спектр грамположительных и грамотрицательных бактерий

(например, *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bacteroides spp.*). Однако, как известно, для амоксицилина в его комбинации с клавуланатом, особенно при приеме *per os*, характерны выраженные расстройства ЖКТ. Причиной считается высокая активность антибиотика против энтерококков и анаэробов, т.е. нормальной микрофлоры кишечника [31–33].

В качестве нового перспективного антибактериального средства, во многом решающего эту проблему, может использоваться один из препаратов группы экоантибио-

тиков — Экоклав. Преимущество препарата — наличие в его составе, помимо амоксицилина и клавулановой кислоты, лактулозы ангидро — пребиотика, препятствующего развитию нарушений кишечной микробиоты. Препарат выпускается в порошке для приготовления суспензии, в стандартных дозировках, поэтому удобен в применении.

Сохраняя баланс кишечного микробиоценоза в процессе лечения и препятствуя развитию антибиотик-ассоциированной диареи, экоантибиотики обладают лучшей терапевтической переносимостью, чем обычные АС.

REFERENCES

1. Zaprudnov A. M., Mazankova L. N. *Mikrobnaya flora kishechnika i probiotiki* [Microflora of Intestinal tract and Direct-fed Microbials]. Moscow, Pediatriya, 1999. 48 p.
2. *Mikroflora pishchevaritel'nogo trakta. Pod red. A. I. Khavkina* [Microflora of Digestive Tract. Edited by A. I. Khavkin]. Moscow, Fond sotsial'noi pediatrii, 2006. 416 p.
3. *Disbakterioz kishechnika: puti resheniya problemy. Pod red. V. A. Aleshkina, S. S. Afanas'eva* [Intestinal Dysbacteriosis: Ways to Solve the Problem. Edited by V. A. Aleshkin, S. S. Afanas'ev]. Moscow, 2004. 24 p.
4. Minushkin O. N., Ardatskaya M. D., Zverkov I. V. etc. *Disbakterioz kishechnika (ponyatie, diagnostika, printsipy lechebnoi korrektsii). Sovremennye vozmozhnosti prebioticheskoi terapii* [Intestinal Dysbacteriosis: Definition, Diagnosis, Principles of Treatment Correction. Opportunities of Current Probiotic Therapy]. Moscow, 2010. 50 p.
5. Khavkin A. I. *Narusheniya mikroekologii kishechnika. Printsipy korrektsii. Metodicheskie rekomendatsii* [Disorder of Microecology of Intestinal Tract. Principles of Correction. Manual]. Moscow, 2004. 40 p.
6. Kuchumova S. Yu., Poluektova E. A., Sheptulin A. A. etc. *Consilium medicum — Consilium medicum*. 2011; 2: 75–78.
7. Ursova N. I. *Narusheniya mikroflory i disfunktsii biliarnogo trakta u detei. Pod red. prof. G. V. Rimarchuk* [Disorder of Microflora and Dysfunction of Biliary Tract in Children]. Moscow, 2005. 218 p.
8. Avdeeva T. G., Ryabukhin Yu. V., Parmenova L. P. etc. *Detskaya gastroenterologiya* [Pediatric Gastroenterology]. Moscow, GEOTAR-Media, 2011. 192 p.
9. Tets V. V. *Spravochnik po klinicheskoi mikrobiologii* [Guide in Clinical Microbiology]. St. Peterburg, 1994. 211 p.
10. Mukhina Yu. G. *Russkii meditsinskii zhurnal — Russian medical journal*. 1999; 7 (11): 487–494.
11. Surkov A. N. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current pediatrics*. 2011; 10 (6): 141–147.
12. Ursova N. I., Rimarchuk G. V., Shcheplyagina L. A., Savitskaya K. I. *Sovremennye metody korrektsii disbioza kishechnika u detei. Uchebnoe posobie* [Current Methods of Correction of Intestinal Dysbiosis in Children. Manual]. Moscow, MONIKI, 2000. 48 p.
13. *Bolezni kishechnika u detei. Pod obshchei redaktsiei A. M. Zaprudnova* [Diseases of Intestinal Tract in Children. Edited by A. M. Zaprudnov]. Moscow, Anakharsis, 2009. 280 p.
14. *Detskaya gastroenterologiya: rukovodstvo dlya vrachei. Pod red. prof. N. P. Shabalova* [Pediatric Gastroenterology. Guideline for
- doctors. Edited by professor N. P. Shabalov]. Moscow, MEDpress-inform, 2011. 736 p.
15. McFarland L. V. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol.* 2008; 3 (5): 563–578.
16. Wistrom J., Norrby S. R., Myhre E. B. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001; 47 (1): 43–50.
17. LaRosa M., Bottaro G., Gulino N. et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with Lactobacillus sporogens and fructooligosaccharides in children: a multi-centric double-blind vs. placebo study. *Minerva Pediatr.* 2003; 55: 447–452.
18. McFarland L. V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101 (4): 812–822.
19. Ardatskaya M. D., Dubinin A. V., Minushkin O. N. *Terapevticheskii arkhiv — Therapeutic archive*. 2001; 2: 67–72.
20. Maksimov V. A., Dalidovich K. K., Chernyshev A. L., Mel'nikov V. L. *Diagnosticheskie testy pri zabolevaniyakh organov pishchevareniya* [Diagnostic Tests to Identify Diseases of Digestive Tract]. Penza, Informatsionno-izdatel'skii PGU, 2005. 228 p.
21. Rimarchuk G. V., Shcheplyagina L. A., Kruglova I. V. etc. *Narushenie mikroflory kishechnika u detei (klinicheskoe znachenie, diagnostika, faktory riska, novye tekhnologii v lechenii). Leksiya dlya vrachei* [Disorder of Microflora of Intestinal Tract in Children (Clinical Value, Diagnosis, Risk Factors, Modern Techniques in Treatment). Lecture for Pediatricians]. Moscow, 2009. 32 p.
22. Kaznacheeva L. F., Ishkova N. S., Kaznacheev K. S. etc. *Metody korrektsii disbioticheskikh narushenii kishechnika u detei. Pod red. L. F. Kaznacheevoi* [Methods of Correction of Dysbiotic Disorder of Intestinal Tract in Children. Edited by L. F. Kaznacheeva]. Novosibirsk, 2006. 48 p.
23. Kale-Pradhan P. B., Jassal H. K., Wilhelm S. M. Role of Lactobacillus in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2010; 30 (2): 119–126.
24. Bergogne-Berezin E. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2000; 16 (4): 521–526.
25. Doron S. I., Hibberd P. L., Gorbach S. L. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea. *J. Clin. Gastroenterol.* 2008; 42 (Suppl 2): S58–63.
26. Szajewska H., Rusczyński M., Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Pediatr.* 2006; 149 (3): 367–372.

27. Shenderov B. A. *Meditinskaya mikrobnaya ekologiya i funktsional'noe pitanie* [Medical Microbial Ecology and Functional Nutrition]. Moscow, GRANT, 1998. 288 p.
28. Bel'mer S. V., Gasilina T. V., Khavkin A. I., Eiberman A. S. *Funktsional'nye narusheniya organov pishchevareniya u detei. Rekomendatsii i kommentarii* [Functional Disorder of Digestive Tract in Children. Recommendations and Comments]. Moscow, 2006. 44 p.
29. Surkov A. N. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current pediatrics*. 2011; 10 (5): 146–151.
30. Tat'yanina O. F. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current pediatrics*. 2011; 10 (6): 77–82.
31. Bogdanov M. B., Chernen'kaya T. V. *Algoritmy i organizatsiya antibiotikoterapii* [Scheme and Management of Antibiotic Therapy]. Moscow, Izdatel'skii dom «Vidar-M», 2004. 223 p.
32. Tatochenko V. K. *Antibiotiko- i khimioterapiya infektsii u detei* [Antibiotic and Chemotherapy of Infections in Children]. Moscow, IPK Kontinent-press, 2008. 256 p.
33. Gorelov A. V., Usenko D. V., Ploskireva A. A. *Consilium medicum — Consilium medicum*. 2001; 4: 27–30.