

АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННЫЕ ДИАРЕИ У ДЕТЕЙ: ЧТО НОВОГО?

В статье представлены данные по распространенности инфекционных заболеваний у детей в России и частоте применения антибактериальной терапии. Уделено особое внимание бесконтрольному применению антибиотиков, что приводит к антибиотикорезистентности, нарушению равновесия симбиотной микробиоты, развитию острых аллергических реакций и других заболеваний. Приведена современная тактика лечения детей с антибиотик-ассоциированной диареей согласно международным рекомендациям ESPGHAN и ESPID.

Ключевые слова: дети, антибиотик-ассоциированная диарея, *Clostridium difficile*, лечение, Смекта®, *Lactobacillus GG*.

I.N. ZAKHAROVA, MD, Prof., I.V. BEREZHNYAYA, PhD in medicine, N.G. SUGYAN, PhD in medicine
Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

ANTIBIOTIC ASSOCIATED DIARRHEAS IN CHILDREN: WHAT'S NEW?

The article presents data on the prevalence of infectious diseases in children in Russia and the frequency of use of antibiotic therapy. Special attention is given to the uncontrolled use of antibiotics that leads to antibiotic resistance, disruption of the symbiotic equilibrium of the microbiota, development of acute allergic reactions and other diseases. The modern tactics of treatment of children with antibiotic-associated diarrhea according to the international recommendations of ESPGHAN and ESPID is provided.

Keywords: children, antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*, treatment, Smecta®, *Lactobacillus GG*.

Тысячелетия человечество живет в тесном контакте с микроорганизмами, в результате сформировалась неразрывная взаимовыгодная связь между макроорганизмом и симбиотной микробиотой. Согласно современным представлениям, количество микроорганизмов, населяющих человеческое тело, в 10 раз превышает количество клеток организма человека, а суммарный микробиом содержит более 5 млн генов, что в десятки раз превышает геном человека [1, 2]. Человеческий организм находится в постоянном взаимодействии не только с синбиотной микрофлорой, но и с большим числом микроорганизмов внешней среды, часть из которых являются патогенными для человека. Для защиты от агрессивного влияния патогенной микрофлоры в арсенале медиков с древности использовались антисептические средства и асептические повязки для лечения ран, затем появились вакцины и позже антибиотики.

Закономерно возникает вопрос: с улучшением социальных условий и развитием медицинских технологий человек лучше защищен от инфекций? По данным Роспотребнадзора, в России инфекционными заболеваниями страдают около 30 млн человек в год, и цифра эта прослеживается год от года с незначительными вариациями [3], большая часть из которых дети (рис. 1).

Появление антибиотиков позволило справиться со множеством тяжелых угрожающих жизни инфекций и спасти большое число человеческих жизней. Широкое и бесконтрольное применение различных групп антибактериальных препаратов, особенно в амбулаторных условиях, привело к развитию множества нежелательных эффектов. За десять лет частота использования антибиотиков во всем мире выросла на 36%. В связи с антибиотикорезистентностью все чаще используются антибиотики резерва.

Например, использование карбопенемов выросло на 45%, полимиксинов на 13% [4]. Нарушение равновесия симбиотной микробиоты на фоне антибиотикотерапии влияет на развитие не только острых аллергических реакций и антибиотикорезистентности, но и сахарного диабета II типа, метаболического синдрома, атопического дерматита, бронхиальной астмы, синдрома раздраженной кишки, онкозаболеваний и даже инфаркта миокарда [5–8]. Одним из частых осложнений антибиотикотерапии может быть развитие антибиотик-ассоциированной диареи (ААД).

Непосредственное влияние антибиотиков на состав и метаболическую активность микробиоты снижает колонизационную резистентность кишки и формирует появление резистентных штаммов симбиотных микроорганизмов. Это особенно ярко проявляется у иммунокомпрометированных пациентов. Клинические проявления могут варьировать от умеренно выраженных интестинальных расстройств до тяжелых форм поражения кишечника.

Рисунок 1. Заболеваемость инфекционными болезнями в России с 2005 по 2011 г.



После 2005 года в России рост числа инфекционных заболеваний: с 29 млн в 2006 г. до 35 млн в 2010 г. и 38 млн в 2011 г.

Рисунок 2. Клинические проявления антибиотик-ассоциированной диареи у ребенка 3,5 лет



В анализе крови на 4-е сутки отмечался лейкоцитоз до $21 \cdot 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы 6%, сегментоядерные нейтрофилы 78%, СОЭ 28 мм/ч. Антитела к вирусу Эпштейна – Барр – отрицательные. В кале: АТ к токсинам *clostridium difficile* A&B – положительно. ПЦР кала на ротавирус, калицивирус, норовирус – отрицательно
 Диагноз: АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННЫЙ КОЛИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*-ИНФЕКЦИЕЙ. ОСТРАЯ ТОКСИКОАЛЛЕРГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ. ОСТРАЯ РЕСПИРАТОРНАЯ ИНФЕКЦИЯ: НАЗОФАРИНГИТ

роксазида отмечался подъем температуры тела до фебрильных цифр ($39,8^\circ\text{C}$), появление сыпи по всему телу, рвоты до 3 раз, диареи до 20 раз в сутки с примесью крови в последних порциях (рис. 2).

Согласно определению ВОЗ, ААД характеризуется учащением стула (более 3 раз в сутки), возникающим на фоне антибиотикотерапии или в течение 8 недель после ее окончания, и сопровождается увеличением его объема, изменением консистенции, появлением патологических примесей в виде слизи, зелени и крови [9]. По данным различных эпидемиологических наблюдений, в среднем ААД развивается у 5–30% лиц, получающих антибиотик [10,11]. У детей частота регистрации антибиотик-ассоциированных осложнений составляет более 11% после применения антибиотиков широкого спектра действия, а у иммунокомпromетированных увеличивается до 42% [12, 13].

Клинический пример: девочка 3,5 года, посещает детский сад с 1 года 9 месяцев. С этого времени у ребенка отмечаются частые респираторные инфекции (до 10–12 раз в год), с применением антибиотиков до 4–5 раз в год. На фоне проведения антибиотикотерапии на 2–3 сутки отмечается развитие диареи, которая купируется через 5–10 дней после отмены препарата.

Для защиты от агрессивного влияния патогенной микрофлоры в арсенале медиков с древности использовались антисептические средства и асептические повязки для лечения ран, затем появились вакцины и позже антибиотики

Ребенок заболел остро, заболевание началось с фебрильной лихорадки, ринита и увеличения шейных лимфоузлов. В клиническом анализе крови отмечено снижение гемоглобина до 107 г/л , цв. показатель 0,71, лейкопения умеренная $4,0 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные клетки 2%, сегментоядерные клетки 38%, эозинофилы 12%, лимфоциты 32%, моноциты 16%, СОЭ 17 мм/ч. Назначен амоксициллина клавуланат в дозе 100 мг/кг в сутки по амоксициллину, капли ксимелин в нос, умифеновира гидрохлорида моногидрат (арбидол), суппозитории с интерфероном, бромгексина гидрохлорид. На 2-е сутки болезни появились интенсивные боли в животе, метеоризм, диарея до 8 раз в сутки, тошнота. Состояние ребенка расценено как развитие норовирусной инфекции, и в терапию добавлен нифуроксазид. На третьи сутки болезни и приема амоксициллина-клавуланата и в первые сутки приема нифу-

В стационарах частота развития ААД достигает 20–25%, но в последние годы свободный отпуск лекарственных средств, в том числе и антибиотиков, приводит к увеличению числа ААД у амбулаторных пациентов. У части пациентов ААД может иметь легкое течение, и при отмене антибиотика симптомы исчезают. Клинические симптомы могут проявиться даже через 8 недель от окончания курса антибиотикотерапии и иметь стертое течение, что значительно затрудняет интерпретацию диагноза. Однако существуют тяжелые угрожающие жизни формы ААД, проявляющиеся псевдомембранозным колитом (ПМК).

ПМК – острое, тяжелое заболевание толстой кишки, связанное с применением АБ и/или хирургическим вмешательством на кишечнике. ПМК характеризуется инфекционным воспалением слизистой толстой кишки и появлением на ней округлых фибриновых бляшек, сливающихся между собой на фоне воспалительно-геморрагических изменений (рис. 3).

Рисунок 3. Эндоскопическая картина ПМК у ребенка 3,5 лет



Поперечно-ободочная кишка

Сигмовидная кишка

Рисунок 4. Частота развития ААД в зависимости от группы антибиотика

До 20%	Менее 20%	Редкие
Ампициллин Клиндамицин ЦФ III поколения	Амоксициллин Кларитромицин Ко-тримоксазол Хинолоны Линкомицин Эритромицин Пенициллин	Аминогликозиды Доксициклин Бацитрацин Рифампицин Изиниазид Метронидазол Ванкомицин

ААД развивается у 5–30% больных, получающих АБ

Путь введения АБ не влияет на частоту диареи

Sherin Justin, Beena Antony, K Varadaraj Shenoy, Rekha Boloor. J Clin Diagn Res, 2015 Feb 1, 9(2): DC04-7. Epub 2015 Feb 1.

Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. Am J Gastroenterol. 2013 Apr, 108(4): 478-98.

Hania Szajewska, генеральный секретарь ESPGHAN (Москва, 2016).

Оказать влияние на развитие ААД может прием абсолютно любого антибактериального препарата, с еще большей вероятностью при его высокой активности в отношении анаэробов. Наибольший риск развития ААД при использовании клиндамицина, линкомицина, аминопенициллинов, цефалоспоринов II и III поколения. В работах L. Mc Farland (1993) отмечено, что 5–10% случаев ААД развивается при воздействии ампициллина, в 10–25% – цефалоспоринов II поколения и лишь в 2–5% случаев – при использовании других антибиотиков (тетрациклин, макролиды, нитрофурантоин, ко-тримоксазол, фторхинолоны, аминогликозиды) [14]. Важно отметить, что доза, способ и кратность введения антибиотика не влияют на риск развития антибиотик-ассоциированных осложнений (рис. 4). Особое внимание нужно обращать на применения антибиотиков широкого спектра действия с наименьшим всасыванием в просвете кишки или выделяемый желчью в просвет кишки (например, цефтриаксон).

Этиологически развитие ААД можно разделить на две группы. Примерно у 75–80% пациентов с ААД – основные факторы воздействия неинфекционного генеза (рис. 5). И только у 20–25% в основе заболевания лежит инфекционная природа.

Механизмы развития диареи на фоне применения АБ:

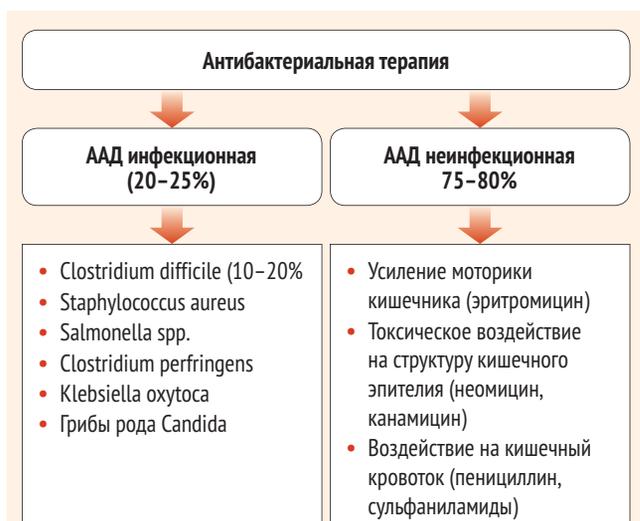
1. Собственные побочные эффекты АБ (например, усиление перистальтики кишечника при приеме амоксициллина с клавулановой кислотой, макролидов, которые обладают мотилюноподобным действием на рецепторы кишечника) [15].
2. Осмотическая диарея в результате нарушения метаболизма желчных кислот и углеводов в кишечнике (например, при приеме фосфомицина трометамола) [16].
3. Избыточный рост бактерий в результате подавления облигатной интестинальной микрофлоры кишечника [17].

ААД, развившаяся в первые дни приема антибиотика, с большей вероятностью связана с непосредственным действием антибиотика на микрофлору кишечника с нарушением синтеза короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), уменьшением абсорбции жидкости в просвете кишки и усилением ее моторики. Чем позднее возникают клинические проявления ААД у пациента, тем больше вероятность влияния инфекционного фактора на ее развитие.

За десять лет частота использования антибиотиков во всем мире выросла на 36%. В связи с антибиотикорезистентностью все чаще используются антибиотики резерва. Например, использование карбопенемов выросло на 45%, полимиксинов на 13%

Развитие ААД может быть этиологически связано с условно-патогенными микроорганизмами: *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella oxytoca*, грибы рода *Candida* и др. В работе Boyce J.M. с соавт. (2005) отмечено, что *S. aureus*, в частности метициллин-резистентные штаммы, провоцируют развитие нозокомиальной ААД, так как способны продуцировать энтеротоксин [18]. Роль *Candida spp.* в развитии ААД обсуждается в течении многих лет. По данным Шевякова М.А. (2004), нередко в результате антибиотикотерапии возникает нарушение микробиоты кишки с избыточным ростом *Candida spp.* Он отмечает достоверное увеличение количества *Candida spp.* в стуле больных с ААД по сравнению со здоровыми людьми, особенно у иммунокомпрометированных пациентов [19]. По другим данным отмечается, что частота выделения грибов рода *Candida spp.* в кале у пациентов с ААД и у пациентов с диарей другого генеза, не принимавших антибактериальные препараты, сопоставимы [20]. До настоящего момента гипотетически обсуждается возможность влияния на стенку кишки ток-

Рисунок 5. Основные этиологические факторы развития ААД



синов и токсиноподобных веществ (аспартил протеиназа – Saps и фосфолипазы) *Candida spp.* В проведенных исследованиях не получено доказательств влияния *Candida spp.* и фосфолипазы на развитие ААД у иммуностабильных пациентов.

Joaning M., Gorkiewicz G. et al. в 2010 г. провели экспериментальное исследование токсичности *Kl. oxytoca* в различных клеточных линиях (Her2, Vero, СНОК1), выделенных от больных ААД в значительном количестве (>10⁶ КОЕ/мл). В ходе исследования было установлено, что в пределах вида *Kl. oxytoca* существуют два подвида: *токсин-продуцирующий 04/10* и *токсин-непродуцирующий ATCC 13182*. Оба вида могут вызывать ААД. Токсин-продуцирующие штаммы *Kl. oxytoca* рассматривается как оппортунистический патоген, так как выделяются и у здоровых людей. В результате угнетения собственной микрофлоры антибактериальными препаратами начинается активный рост *Kl. oxytoca* с развитием ААД. Кроме того, авторы исследования установили интересный факт: через 42 ч после начала роста бактерий продукция токсина резко падает, но это количество *Kl. oxytoca* не снижается, и клинический эффект остается выраженным [21]. Доказано, что токсин-продуцирующие виды *Kl. oxytoca* чаще ассоциированы у пациентов с антибиотик-ассоциированным гемоколитом, но не антибиотик-ассоциированной диареей без крови в стуле [22].

На сегодняшний день наиболее важным этиологическим фактором в развитии ААД считается *Clostridium difficile* (*C. difficile*). Она ответственна за развитие 10–30% всех случаев ААД, и этот процент возрастает при развитии антибиотик-ассоциированных колитов (ААК) до 50–70% и 100% случаев псевдомембранозных колитов (ПМК) [23].

Нарушение равновесия симбиотной микробиоты на фоне антибиотикотерапии влияет на развитие не только острых аллергических реакций и антибиотикорезистентности, но и сахарного диабета II типа, метаболического синдрома, atopического дерматита, бронхиальной астмы, синдрома раздраженной кишки, онкозаболеваний и даже инфаркта миокарда

К факторам риска развития ПМК, обусловленного наличием *C. difficile*, относятся [11, 24, 25]:

- использование антибиотика с длительным нахождением в просвете кишки (чаще препараты, выводящиеся с желчью, например, цефтриаксон). Имеют значение длительность антибактериальной терапии, повторные курсы, комбинированная терапия разными группами антибиотиков;
- возраст больных (у больных до 5 лет и старше 60 лет частота обнаружения *C. difficile* увеличивается);
- длительная госпитализация больного (прямо пропорциональна частоте колонизации *C. difficile*), пребывание в одной палате с больным, имеющим манифестную форму или являющимся носителем инфекции;

- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (патология ЖКТ, иммунодефицитные состояния, почечная недостаточность, онкология);
- проводимые медицинские манипуляции (операции, инвазивные процедуры).

Непосредственное влияние антибиотков на состав и метаболическую активность микробиоты снижает колонизационную резистентность кишки и формирует появление резистентных штаммов симбиотных микроорганизмов

C. difficile является грамположительным спорообразующим анаэробом с высокой устойчивостью к воздействию алкогольсодержащих антисептиков [26]. Данный патоген существует в 2 формах – вегетативной и в форме спор, которые чрезвычайно устойчивы к различным внешним агрессивным воздействиям и могут оставаться жизнеспособными в течение многих лет в окружающей среде [27]. Особенностью вегетативных форм является способность продуцировать экзотоксины, среди которых идентифицированы три [28]. На сегодняшний день доказано, что энтеротоксин (токсин А) повышает секрецию жидкости в просвет кишечника, способствуя развитию диареи. Цитотоксин (токсин В) ингибирует процессы синтеза белка в энтероцитах и колоноцитах, оказывает выраженное цитопатогенное действие, нарушая функции клеточных мембран и приводя к потере калия и развитию выраженных электролитных нарушений. Токсин В действует только в присутствии токсина А, повреждая мембраны в тысячу раз сильнее (*рис. 6*).

Рисунок 6. Особенности строения токсинов *Clostridium difficile*

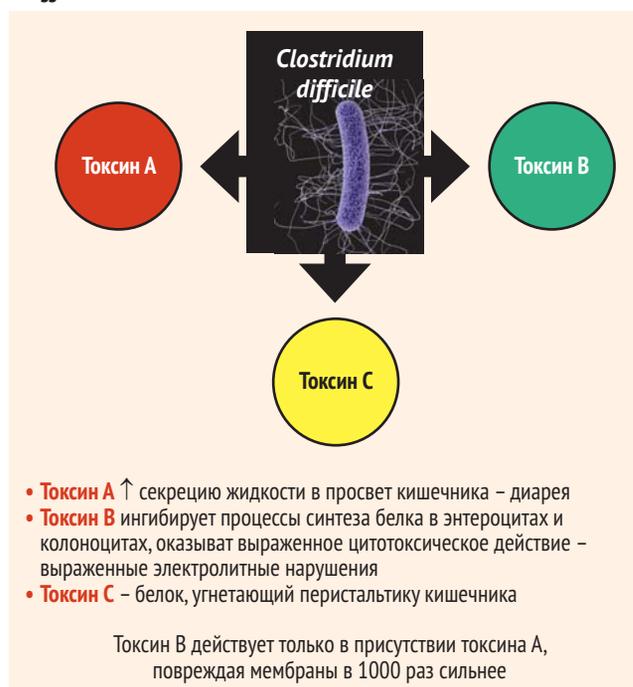


Таблица 1. Критерии тяжести состояния ААД (ААК)

Легкое течение	Среднетяжелое течение (умеренная активность процесса)	Тяжелое течение	Осложненное течение:	Рецидив болезни
Диарея (неоформленный стул 3 или более раз в сутки) в сочетании с болью в животе	Диарея (неоформленный стул три или более раз в сутки) в сочетании с болью в животе, лихорадкой до субфебрильных цифр, умеренная интоксикация	Водянистая диарея с кровью ↓ уровня альбумина <30г/л в сочетании с одним из следующих симптомов: – лейкоцитоз >15 × 10 ⁹ /л – выраженная болезненность при пальпации живота, метеоризм	Водянистая диарея с кровью + один из нижеперечисленных симптомов: – 1. гипотензия 2. лихорадка выше 38,5 °С 3. илеус 4. изменение сознания 5. лейкоциты >25 × 10 ⁹ /л или <2 × 10 ⁹ /л 6. полиорганная недостаточность (необходимость искусственной вентиляции легких, почечная, печеночная недостаточность и др.)	Повторное развитие менее чем через 8 недель после окончания терапии

Токсин С является сложной белковой структурой и угнетает перистальтику кишечника, однако на данный момент его свойства изучены недостаточно.

Существуют два пути реализации энтеротоксичности *C. difficile*: непосредственное действие токсинов на энтероциты и нервный аппарат кишечной стенки и опосредованный за счет активации макрофагов, тучных клеток и увеличения продукции провоспалительных цитокинов.

В стационарах частота развития ААД достигает 20–25%, но в последние годы свободный отпуск лекарственных средств, в том числе и антибиотиков, приводит к увеличению числа ААД у амбулаторных пациентов

Инфицирование *C. difficile* осуществляется фекально-оральным путем, резервуаром могут быть бактерионосители, пациенты и медработники, а также контаминированные поверхности в стационарах и амбулаториях [29, 30]. С учетом различных факторов контактно-бытовой путь передачи *C. difficile* создает очень серьезный риск развития внутрибольничной инфекции, особенно у пациентов, получающих массивную антибактериальную терапию. Кроме этого, дети раннего возраста, ослабленные, а также пациенты, длительно находящиеся в стационаре, являются контингентами высокого риска по развитию тяжелых форм нозокомиальной *C. difficile*-инфекции [31, 32]. В исследованиях, проведенных в Европе и Америке, отмечается, что токсигенные штаммы *C. difficile* связаны с госпитальными вспышками и являются причиной генерализации инфекции, продуцируя значительно больше токсинов [33, 34]. На фоне общего роста клостридиозной инфекции в Европе участились случаи фульминантной и упорно рецидивирующей формы заболевания [35]. Данные тенденции отмечены в Финляндии, Испании, Дании и Германии, США, Канаде [36–41]. Штамм *C. difficile* с очень высокой сте-

пенью вирулентности назван NAP1 (North American pulsed-field gel electroforesis type 1), характеризуется увеличенной выработкой токсинов А, В и бинарного токсина. Отмечено, что во всех возрастных группах инфицирование штаммом BI/NAP1/027 приводит к более тяжелому течению заболевания до летальных случаев [42, 43].

Оценить тяжесть клинических проявлений заболевания можно по критериям, предложенным российской гастроэнтерологической ассоциацией, которые основаны на опыте и рекомендациях ведущих экспертов Европы, США и России (табл. 1) [27, 44, 45].

Диагностика заболеваний, ассоциированных с *C. difficile*, основывается на характерных жалобах, анамнезе и лабораторной диагностике. Если клинические симптомы и анамнез достаточно рутинные методы и помогают практическому врачу только заподозрить заболевание, то лабораторные методы позволяют выявить токсины *C. difficile* или токсигенные штаммы в фекалиях пациента.

Выявление токсинов *C. difficile* необходимо проводить у всех пациентов с хронической диареей (сила рекомендаций А) [44, 45].

На данный момент существует довольно широкий спектр различных лабораторных методов диагностики клостридиозной инфекции, каждый из которых имеет свои особенности и преимущества.

1. Иммуноферментный анализ кала для определения токсинов А/В *C. difficile*. Чувствительность 75–95%, специфичность 83–98% [46]. ИФА тест-системы различаются по чувствительности и специфичности, но обладают высокой сходимостью результатов [47]. Достаточно низкая себестоимость диагностических наборов, стандартизованность и воспроизводимость позволяют использовать этот метод как скрининг.
2. Выявление глутаматдегидрогеназы (GDH) *C. difficile* в кале. GDH – фермент, который превращает глутамат в α-кетоглутарат. Имеет чувствительность – 86,7% и относительную специфичность – 91,7%. Однако так

как фермент глутаматдегидрогеназа присутствует у всех штаммов *C. difficile* вне зависимости от выработки токсинов, этот метод трудно использовать с диагностически-лечебной целью. Но учитывая низкую себестоимость возможно использовать его как скрининг при диагностике инфекции *C. difficile*.

3. Тест амплификации нуклеиновых кислот (полимеразная цепная реакция – ПЦР) для токсигенного штамма *C. difficile*. Используются несколько различных модификаций ПЦР (например, тест-система Becton Dickinson (BD) MaxCdiff) для выявления токсигенного штамма *C. Difficile*. Чувствительность – 95,5% и специфичность – 99,0%. Однако не все лаборатории обладают возможностью использовать данный метод. При использовании метода BD Max Cdiff. корреляция между положительным результатом и выявлением токсигенного штамма *C. difficile* составляет 98,5% [48].
4. «Золотым стандартом» лабораторной диагностики *C. difficile* инфекции – выделение токсигенной культуры с определением ее цитотоксичности. Чувствительность и специфичность этой методики >97%. С помощью культурального метода возможно идентифицировать возбудителя и определить его токсигенность. Одним из преимуществ является возможность определения чувствительности к антибактериальным препаратам. Недостатком метода является его высокая себестоимость (анаэробное оборудование) и трудоемкость, так же длительность ожидания результатов (от 2 до 7 дней). Культуральный метод используют для диагностики *C. difficile* и для эпидемиологического надзора.

Согласно рекомендациям ESPGHAN и ESPID по применению противодиарейных препаратов, обновленным в 2014 г., диоктаэдрический смектит (Смекта®) в сочетании с пробиотиками Lactobacillus GG эффективен в терапии острой диареи у детей раннего возраста

На данный момент в России зарегистрировано четыре коммерческих ИФА тест-системы и одна ИХА тест-система для идентификации токсинов А и В в фекалиях (данные Государственного реестра медицинских изделий и организаций осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий (www.roszdravnadzor.ru/services/misearch)). Любую из них возможно использовать для скрининга. Многими авторами рекомендуется не проводить дальнейшего обследования при отрицательном результате [49]. Индикация токсигенных штаммов *C. difficile* продуцирующих бинарный токсин проводится с использованием ПЦР тест-системы для анализатора GeneXpert DX. Заключительный этап микробиологической диагностики CDI – выделение токсигенной культуры и определение ее чувствительности к антибактериальным препаратам.

В зарубежных и российских клинических рекомендациях предлагается использовать алгоритм двух- или

НАДЕЖНАЯ ПОМОЩЬ
ПРИ ДИАРЕЕ, ИЗЖОГЕ, ВЗДУТИИ,
ГДЕ БЫ ВЫ НИ НАХОДИЛИСЬ**

Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на препарат направляйте, пожалуйста, свои претензии лечащему врачу, в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма»: 109147, г. Москва, ул. Таганская 17-23, тел: +7 (8) 495 258-54-00, факс: +7 (8) 495 258-54-01, pharmacovigilance.russia@ipsen.com. В нерабочие часы круглосуточные телефоны: 8 (916) 999-30-28 (для приема сообщений о нежелательных явлениях и претензиях на качество препарата компании Ипсен); 8 (800) 700-40-25, medical.information.russia.cis@ipsen.com (служба медицинской информации по препаратам компании).

* Готовая к употреблению, не требует разведения в воде, форма в виде суспензии.
Рег. Уд. № ЛП-003401-311215 RUS.SME.06092017
** Препарат Смекта® подходит для домашней аптечки для взрослых и детей

IPSEN
Innovation for patient care

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

Таблица 2. Терапия клостридиозной инфекции в зависимости от тяжести заболевания [27, 45]

	Метронидазол	Ванкомицин	Дополнительная терапия
Легкая степень			<i>Saccharomyces boulardii</i> 250 мг × 2 р/сут 10 дней Смектит диэктоэдрический
Среднетяжелая степень	Взрослым 500 мг × 3 р/сут 10 дней Детям: 30 мг/кг в сутки 3–4 р/сут 10 дней	Взрослым при отсутствии положительной динамики от метронидазола к 5–7 дню – ванкомицин 125 мг × 4 р/сут перорально. Детям: 40 мг/кг в сутки (но не более 2 г в сутки) 3–4 р/сут перорально	<i>Saccharomyces boulardii</i> 250 мг × 2 р/сут 10 дней Смектит диэктоэдрический
Тяжелая степень	Оба препарата назначаются совместно		<i>Saccharomyces boulardii</i> 250 мг × 2 р/сут 10 дней Смектит диэктоэдрический
	Взрослым: метронидазол 500 мг × 3 р/сут 10 дней Детям: 30 мг/кг в сутки 3–4 р/сут 10 дней	Взрослым: ванкомицин 125 мг × 4 р/сут перорально Детям: 40 мг/кг в сутки (но не более 2 г в сутки) 3–4 р/сут перорально	
Непрерывно-рецидивирующее течение	Для взрослых дополнительная терапия: фидаксомин, трансплантация фекальной микрофлоры		
Осложненное течение заболевания	Метронидазол 500 мг каждые 8 ч в сочетании с ванкомицином 500 мг 4 раза в сутки + ванкомицин per rectum 500 мг 4 р/сут на протяжении 10 дней Дозы препаратов для детей см. выше		

трехэтапной диагностики. В России предложен трехэтапный алгоритм, который включает исследование образца просветленных фекалий методом ИФА, далее определение токсинов А и В методом ИФА и третьим этапом использовать культуральный метод с определением чувствительности к антибиотикам [50]. Использование данных методик диагностики имеет чувствительность 98,7%, специфичность 99,2%, при этом указывается, что диагностическая точность 99%, положительное и отрицательное прогностическое значение 98,7–99,2% [50].

Оказать влияние на развитие ААД может прием абсолютно любого антибактериального препарата, с еще большей вероятностью при его высокой активности в отношении анаэробов. Наибольший риск развития ААД при использовании клиндамицина, линкомицина, аминопенициллинов, цефалоспоринов II и III поколения

Существуют методические рекомендации по этиотропной и дополнительной терапии клостридиозной инфекции и заболеваний, ассоциированных с ней. «Золотым стандартом» этиотропного лечения во всем мире являются два препарата: метронидазол и ванкомицин. Однако носительство и легкие формы заболевания позволяют на первом этапе обойтись без антибактериальной терапии. Совместная рабочая группа ESPGHAN и ESPID (2008) опубликовала научно обоснованные рекомендации по применению противодиарейных препаратов, которые оправданно использовать в

качестве дополнительной терапии диарейного синдрома у детей. Среди энтеросорбентов рекомендован диоктаэдрический смектит (Смекта®) с высоким уровнем доказательности (II, В) в комплексе с оральной регидратацией [51]. Дозы препаратов для этиотропной терапии зависят от тяжести инфекционного процесса (табл. 2).

По показаниям необходимо проведение регидратации, что особенно важно для детей раннего возраста. Препарат для регидратации в детском возрасте целесообразно выбирать с осмолярностью ниже 240 мОсм/л [51]. Согласно рекомендациям ESPGHAN и ESPID по применению противодиарейных препаратов, обновленным в 2014 г., диоктаэдрический смектит (Смекта®) в сочетании с пробиотиками *Lactobacillus GG* эффективен в терапии острой диареи у детей раннего возраста.

В США полное соблюдение рекомендаций в ведении данной группы пациентов наблюдается только в 43,4%, при этом в 65,9% это касалось легкой и среднетяжелой степени заболевания, для тяжелой только в 25,3% [38].

С профилактической целью инфицирования *C. difficile* необходимо строго соблюдать правила личной гигиены и неукоснительное выполнение всех методических рекомендаций по соблюдению санитарно-противоэпидемического режима лечебных учреждений. Нельзя также недооценивать и такой фактор профилактики *C. difficile*-инфекции, как уменьшение частоты бесконтрольного и необоснованного использования АБ. Дополнением к перечисленным видам профилактики и лечения *C. difficile*-инфекции являются различные методы восстановления микробиоты кишечника: прием препарата Смекта® и пробиотиков.



ЛИТЕРАТУРА

- Gill SR, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*, 2006, 312: 1355–1359.
- Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*, 2011, 474: 327–336.
- Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь 2016 г. (по данным формы №1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»).
- Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14: 742–50.
- Turnbaugh PJ, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 2006, 444: 1027–1031.
- McArdle MA, Finucane OM, Connaughton RM, et al. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies. *Frontiers in Endocrinology*, 2013, 4(52).
- Lee J. Adipose tissue macrophages in the development of obesity-induced inflammation, insulin resistance and type 2 Diabetes. *Archives of Pharmacol Research*, 2013, 36: 208–222.
- Marrs T, Flohr C. How do Microbiota Influence the Development and Natural History of Eczema and Food Allergy? *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2016 November, 35(11): 1258–1261.
- ВОЗ: Лечение диареи, 2006.
- Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med*, 2002, 346: 334–339.
- Barakat Maha, El-Kady Zeinab, Mostafa Mohamed, Naglaa Ibrahim and Hamdy Ghazaly. Antibiotic-associated Bloody Diarrhea in Infants: Clinical, Endoscopic and Histopathologic Profiles. *JPGN*, Jan 2011, 52(1).
- LaRosa M, Bottaro G, Gulino N, et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with *Lactobacillus sporogens* and fructo-oligosaccharides in children: a multi-centric double-blind vs. placebo study. *Minerva Pediatr*, 2003, 55: 447–52.
- Turck D, Bernet JP, Marx J, et al. Incidence and risk factors for oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003, 37: 22–6.
- McFarland LV. Diarrhea acquired in the hospital. *Gastroenterol Clin North Am*, 1993, 22: 563–577.
- Hogener C, Hammer HF, Krejs GJ, Reisinger EC. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*, 1998, 27: 702–710.
- Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Антибиотико-ассоциированные диареи: лечение и профилактика. *Consilium medicum. Педиатрия*, 2009, 2: 7–10.
- Hempel S, Newberry SJ, Maher AR et al. Probiotics for the Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Diarrhea. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 2012 May 9, 307(18).
- Boyce JM, Havill NL. Nosocomial antibiotic-associated diarrhea associated with enterotoxin-producing strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Gastroenterol*, 2005 Aug, 100(8): 1828–34.
- Шевяков М.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики. *Антибиотики и химиотерапия*, 2004, 49(10): 26–29.
- Krause R, Reisinger EC. Candida and antibiotic-associated diarrhea. *Clin Microbiol Infect*, 2005, 11: 1–2.
- Hogener C, Langner C, Beubler E et al. *Klebsiella oxytoca* as a causative organism of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *N Engl J Med*, 2006, 355: 2418–26.
- Zollner-Schwetz I et al. Role of *Klebsiella oxytoca* in Antibiotic-Associated Diarrhea. *Clinical Infectious Diseases Journal*, 2008, 47: e74–8.
- Малов В.А. Инфекция *Clostridium Difficile*: современное состояние проблемы. Фарматека, 2010, 4.
- Hickson M, D'Souza A, Muthu N et al. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ*, 2007, 335: 80.
- Ayagari A, Agarwal J, Garg A. Antibiotic associated diarrhoea: a review of causes. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 2003, 21(1): 6–11.
- Hedge DD, Strain JD, Heins JR, Farver DK. New advances in the treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI). *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2008, 4(5).
- Ивашкин В.Т., Юшук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Тertychnyy A.C., Трухманов А.С., Шентулин А.А., Баранская Е.К., Ляшенко О.С., Ивашкин К.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2016, 26(5): 56–65.
- Marra AR, Edmond MB, Wenzel RP, Bearman GM. Hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated disease in the intensive care unit setting: epidemiology, clinical course and outcome. *BMC Infect Dis*, 2007, 7(42).
- Lupse M, Flonta M, Cioara A, Filipescu I, Todor N. Predictors of First Recurrence in *Clostridium difficile*-Associated Disease. A Study of 306 Patients Hospitalized in a Romanian Tertiary Referral Center. *J Gastrointest Liver Dis*, 2013 Dec, 22(4): 397–403.
- Harris AD, Pineles L, Belton B, et al. Universal Glove and Gown Use and Acquisition of Antibiotic-Resistant Bacteria in the ICU: A Randomized Trial. *JAMA*, 2013, 310(15): 1571–1580.
- Захарова И.Н., Мазанкова Л.Н. и соавт. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: проблема и решение. М., 2011. 48 с.
- Curtin BF, Zarbalian Y, Flasar MH, von Roseninge E. *Clostridium difficile* -associated disease: Adherence with current guidelines at a tertiary medical center. *World J Gastroenterol*, 2013 Dec 14, 19(46): 8647–8651.
- Nyc O, Pituch H, Matejkova J, Obuch-Woszczatynski P, Kuijper EJ. *Clostridium difficile* PCR ribotype 176 in the Czech Republic and Poland. *Lancet*, 2011 Apr 23, 377(9775): 1407.
- Nylund CM, Goudie A, Garza JM, Fairbrother G, Cohen M.B. *Clostridium difficile* infection in hospitalized children in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2011, 165: 451–457. PMID: 21199971 DOI: 10.1001/archpediatrics.2010.282.
- Lupse M, Flonta M, Cioara A, Filipescu I, Todor N. Predictors of First Recurrence in *Clostridium difficile*-Associated Disease. A Study of 306 Patients Hospitalized in a Romanian Tertiary Referral Center. *J Gastrointest Liver Dis*, 2013 December, 22(4): 397–403.
- Minino A, Xu J and Kochanek K. Deaths: preliminary data for 2008. National Vital Statistics Report 59. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2010. Available at: http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr59/nvsr59_02.pdf/
- Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, Monnet DL, van Dissel JT, Kuijper EJ, ECDC Study Group. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet*, 2011, 377: 63–73.
- Curtin BF, Zarbalian Y, Flasar MH, von Roseninge E. *Clostridium difficile* -associated disease: Adherence with current guidelines at a tertiary medical center. *World J Gastroenterol*, 2013 December 14, 19(46): 8647–8651.
- Zilberberg MD, Tillotso GS, McDonald LC. *Clostridium difficile* Infections among Hospitalized Children, United States, 1997–2006. *Emerg Infect Dis*, 2010 April, 16(4): 604–609.
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH, Society for Healthcare Epidemiology of America, Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Contr Hosp Epidem*, 2010, 5: 431–455.
- Elliott B, Reed R, Chang BJ, Riley TV. Bacteremia with a large *clostridial* toxin-negative, binary toxin-positive strain of *Clostridium difficile*. *J Anaerobe*, 2009, 15: 249–251.
- Kociulek LK, Gerding DN. Clinical utility of laboratory detection of *Clostridium difficile* strain BI/NAP1/027. *J Clin Microbiol*, 2016, 54(1): 19–24.
- Vardakas KZ, Konstanelias AA, Loizidis G, Rafailidis PI, Falagas ME. Risk factors for development of *Clostridium difficile* infection due to BI/NAP1/027 strain: a meta-analysis. *Int J Infect Dis*, 2012, 16(11): 768–73.
- Sartelli M, Malangoni MA, Abu-Zidan FM, Griffiths EA, di Bella S, et al. WSES guidelines for management of *Clostridium difficile* infection in surgical patients. *World J Emerg Surg*, 2015, 10: 38.
- Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(4): 478–98.
- Crobach MJT, Planche T, Eckert C, Barbut F, et al. European society of clinical microbiology and infectious diseases: Update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22: 63–81.
- Peterson LR, Kelly JP, Nordbrock HA. Role of culture and toxin detection in laboratory testing for diagnosis of *Clostridium difficile* -associated diarrhea. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1996, 15: 330–6.
- Kachrimanidou M, Malisiovas N. *Clostridium difficile* Infection: A comprehensive review. *Crit. Rev. Microbiol.*, 2011, 37(3): 178–187.
- Qin J et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature. Nature Publishing Group*, 2012, 490(7418): 55–60.
- Алешкин В.А., Селькова Е.П., Мионов А.Ю., Гренкова Т.А., Шелыгин Ю.А. Лабораторная диагностика *Clostridium difficile*-ассоциированных диарей. Федеральные клинические рекомендации. 2017, с. 24.
- Guarino A, Albano F, Ashkenazi S et al. European society for paediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition/european society for paediatric infectious diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in europe: executive summary. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2008, 46(5): 619–621.