

Профилактика антибиотик-ассоциированной диареи, вызванной токсигенным штаммом *Clostridium difficile* у детей (обзор)

Н.Л. Аряев¹, член-корреспондент НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой,
В.А. Гудзь²,

Р.В. Кожевин¹,

¹ кафедра педиатрии № 1,

² кафедра инфекционных болезней,

Одесский национальный медицинский университет

Резюме. В статье изложены современные взгляды на проблему антибиотик-ассоциированной диареи (ААД), в том числе *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи (CD-АД). Также сосредоточено внимание на симптомах, возбудителе CD-АД *C. difficile*, последствиях инфицирования этим штаммом для организма. Проанализированы данные исследований клинической эффективности пробиотических препаратов. В статье концентрируется внимание на эффективности пробиотикотерапии в качестве превентивной меры лечения. Представлена доказательная база целесообразности применения пробиотиков Линекс Беби® и Линекс® Детские капли в профилактике ААД, в том числе CD-АД.

Ключевые слова: Антибиотик-ассоциированная диарея, *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея, ВВ-12, Линекс Беби®, Линекс® Детские капли.

Наиболее частым побочным эффектом применения антибиотиков у детей является диарея, которая несет не только угрозу развития дегидратации и других осложнений, но и приводит к увеличению затрат на лечение и продолжительность пребывания в медицинских учреждениях.

Инфекция *Clostridium difficile* как одна из причин такой диареи стала главной проблемой во многих странах, что привело к поиску наилучшего способа предотвращения ее возникновения.

Профилактика в основном сводится к рациональному использованию антибиотиков, а также к выполнению комплексных мероприятий по контролю над распространением инфекции при появлении вспышек заболевания [23, 35, 55, 59]. Широкое внимание уделяется изучению эффективности пробиотических микроорганизмов в лечении и профилактике диареи, связанной с применением антибиотиков. В статье обсуждается эффектив-

ность применения пробиотиков в качестве превентивных мер по предотвращению развития антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) у детей, в том числе *C. difficile*-ассоциированной диареи (CD-АД).

Диарея, возникшая на фоне применения антибактериальных средств и не имеющая других явных причин, определяется как антибиотик-ассоциированная диарея.

По установленным критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), под термином **диарея** подразумевается появление жидкого, неоформленного стула более 3 раз в сутки на протяжении минимум 2 дней.

Развитие ААД может начаться в период с 2 часов после приема антибиотика и, практически, до 8-й недели после его отмены [5, 56].

Снижение колонизационной резистентности на фоне приема антибиотика приводит к нарушению микробиоценоза кишечника и размножению условно патогенных микроорганизмов [41, 57].

Появление токсигенного штамма *C. difficile* – одна из самых серьезных проблем, связанных с антибиотикотерапией. Токсигенные штаммы *C. difficile* способны вызвать серьезные клинические проявления в виде псевдомембранного колита¹ (ПМК), заканчивающегося в 30-40% случаев летальным исходом [10, 27, 40].

Частота развития ААД зависит от вида применяемого антибактериального средства и варьирует в пределах 5-30% [3, 20]. В структуре заболеваемости лидирует идиопатическая форма², на которую приходится 80-90% случаев. Остальные 10-20% всех диарей, развившихся вследствие антибиотикотерапии, связаны с *C. difficile* [4, 23]. Показано, что ААД чаще всего наблюдается у детей в возрасте менее 2 лет и при применении комбинированного антибиотика (амоксциллин/клавулановая кислота) [28].

Среди новорожденных частота носительства в среднем составляет 50-65% и уменьшается с возрастом, достигая 3% у здоровых взрослых (рис. 1) [2, 52, 58]. *C. difficile* является возбудителем нозокомиальных инфекций³. Инфицирование *C. difficile* происходит фекально-оральным путем

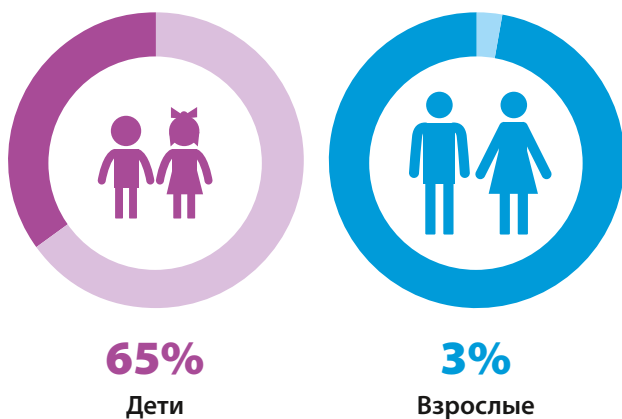


Рисунок 1. Возрастной уровень носительства штамма *Clostridium difficile*

[40, 41]. Клостридиальные споры обнаруживаются в больничной среде (помещения, оборудование, персонал, пациенты) и сохраняют свою жизнеспособность в течение 40 дней. Показано, что к концу 4 недели пребывания в стационаре 50% больных инфицируется *C. difficile* [55].

Факторы риска развития ААД приведены на рисунке 2 [10, 40, 55].

Не доказана положительная связь частоты возникновения диареи с путем введения и длительностью антибактериальной терапии. В ряде исследований показано, что тяжелые формы ААД могут развиваться даже после однократного приема антибиотика [4, 5].

Основные механизмы, которые обуславливают развитие диареи при приеме антибиотиков [4]:

- нарушение состава и функции кишечной микрофлоры;
- снижение колонизационной резистентности;
- избыточный рост патогенных микроорганизмов;
- аллергическое и токсическое действие антибиотиков на слизистую оболочку кишечника;
- изменение моторики желудочно-кишечного тракта в результате прямого воздействия антибактериального препарата на определенные рецепторы.

Снижение количества анаэробов на фоне антибактериальной терапии приводит к нарушению метаболизма углеводов и клетчатки. Их накопление в просвете толстого кишечника индуцирует секрецию воды и электролитов, результатом чего является осмотическая диарея⁴.

¹ Псевдомембранный колит – серьезное осложнение антибиотикотерапии, характеризующееся развитием специфического дисбактериоза, приводящего к воспалительному поражению кишечника (преимущественно его дистальных отделов) с образованием фибриновых налетов (псевдомембран). При тяжелом течении заболевания (наиболее часто встречается у ослабленных больных) наблюдается выраженный интоксикационный синдром, обезвоживание с нарушением обмена электролитов; развиваются грубые поражения кишечной стенки, вплоть до прободения.

² Идиопатическая форма ААД – состояние, при котором не удается выявить конкретный возбудитель, вызывающий диарею. Как правило, это легкие формы заболевания, не требующие специфической терапии.

³ Нозомиальная инфекция – это любое клинически распознаваемое инфекционное заболевание, которое развивается у пациента в результате его обращения в больницу за лечебной помощью или пребывания в ней, а также любое инфекционное заболевание сотрудника больницы, развившееся вследствие его работы в данном учреждении, вне зависимости от времени появления симптомов (после или во время нахождения в больнице).

⁴ Осмотическая диарея возникает из-за гиперосмолярности кишечного содержимого, например, при приеме солевых слабительных, при внутриклеточном паразитировании кокцидий или вирусной инфекции (ротавирусы, ретровирусы).



Рисунок 2. Факторы риска развития ААД

Кроме того, снижается синтез короткоцепочечных жирных кислот (основных источников энергии колоноцитов), и, как следствие, происходят дистрофические изменения эпителия толстого кишечника, нарушение всасывания воды и электролитов, увеличение проницаемости кишечного барьера по отношению к антигенам [22].

Некоторые анаэробные бактерии участвуют в метаболизации желчных кислот (ЖК) в просвете кишечника. При подавлении антибиотиками таких бактерий происходит нарушение деконъюгации ЖК. Избыток первичных ЖК, являющихся мощными стимуляторами кишечной секреции, ведет к секреторной диарее⁵ [38].

Колонизационная резистентность – это свойство кишечного микробиоценоза, предотвращающее избыточный рост патогенных микроорганизмов в просвете кишечника [38, 60].

Применение антибиотиков снижает колонизационную резистентность, что ослабляет конкуренцию индигенных (постоянно присутствующих в организме хозяина) микроорганизмов с патогенными за рецепторы слизистой оболочки кишечника, приводя к прогрессирующему размножению и росту патогенной флоры.

Некоторые антибиотики способны стимулировать мотилиновые рецепторы, ускоряя эвакуацию пищи из желудка и ее пассаж по кишечнику [5]. Клавулановая кислота, применяемая в качестве ингибитора β-лактамаз, способствует усилению моторики тонкого кишечника, что в свою очередь сказывается на характере и частоте стула [28].

Необходимым условием для заселения и размножения *C. difficile* являются нарушения в составе и функции нормальной микрофлоры кишечника. Обычно это происходит при применении антибио-

⁵ Секреторная диарея обусловлена повышенным выходом в просвет кишечника электролитов (NaCl) и воды.

тиков широкого спектра действия (пенициллины, цефалоспорины, фторхинолоны). Показано, что риск контаминации кишечника *C. difficile* выше у тех пациентов, которые получают комбинированную антибиотикотерапию, и длительность лечения которых составляет более 3 дней [5].

C. difficile – строго анаэробная, спорообразующая, грамположительная палочка. Споры *C. difficile* имеют высокую устойчивость к факторам внешней среды и стандартным дезинфицирующим средствам; они также резистентны к антибиотикам (природные и полусинтетические пенициллины, ингибитор-защищенные пенициллины, цефалоспорины, линкозамиды и др.). Патогенность данного микроорганизма основана на способности продуцировать экзотоксины. Клинические формы ААД вызывают только токсигенные штаммы *C. difficile* [10, 20, 38].

Прием антибиотиков создает условия для контаминации *C. difficile*, ее роста и размножения. Сниженная колонизационная резистентность благоприятствует превращению спор *C. difficile* в вегетативные формы, после чего происходит прикрепление бактерии к колоноцитам и занятие ею определенной экологической ниши в толстом кишечнике. Организм хозяина реагирует на колонизацию путем образования иммуноглобулинов класса G. Считается, что эти антитела нейтрализуют токсины *C. difficile*, не давая им возможности связаться с рецепторами колоноцитов. При достаточно полном гуморальном ответе сдерживается размножение бактерий и образование токсинов, пациент при этом становится носителем. При недостаточном иммунном ответе происходит продукция токсинов, и у пациента развиваются клинические формы заболевания [23, 27].

***Clostridium difficile* продуцирует два вида токсинов: А и В. Токсин А – энтеротоксин, активизирует макрофаги и моноциты, что приводит к избыточному выделению цитокинов и других медиаторов воспаления. При этом повышается проницаемость слизистой оболочки и увеличивается секреция жидкости. Токсин В – цитотоксин, приводит к дезинтеграции актиновых микрофиламентов в клетках слизистой оболочки кишечника и их гибели [12, 19].**

Оба токсина, как правило, продуцируются одновременно и действуют синергически. Возникающий обширный воспалительный ответ ведет к повреждению слизистой оболочки кишечника, вызывая образование язв и появление так называемых псевдомембран [19, 27].

ААД могут усугублять другие возбудители, такие как *Clostridium perfringens* тип А, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp., *Klebsiella oxytoca* и, возможно, *Candida* spp. [5, 38]. *C. perfringens* тип А – возбудитель пищевой токсикоинфекции – может вызвать проявления ААД, характеризующиеся доброкачественным течением: заболевание, как правило, заканчивается самопроизвольным выздоровлением в течение 24 часов [27, 38].

Было обнаружено, что при развитии ААД в кале обнаруживается увеличенное количество *Candida albicans* (> 10⁵ в 1 г кишечного содержимого), а применение нистатина приводило к уменьшению клинических проявлений. Однако многие исследователи подвергают сомнению достоверность этих доказательств [32].

Спектр клинических симптомов может варьировать от асимптоматического бактерионосительства (особенно у новорожденных и детей первого года жизни) или легкого течения в виде водянистой диареи до 5-7 раз в сутки, не сопровождающейся системными проявлениями, до тяжелого – диарея до 20 раз в сутки (иногда с примесью крови), сопровождающаяся лихорадкой до 39-40°C, развитием тяжелой дегидратации. Вариантом тяжелого течения служит псевдомембранозный колит, который наблюдается у 1-2% больных с диареей, вызванной инфекцией *C. difficile*.

Отсутствие у детей клинически манифестных форм ААД, связанной с *C. difficile*, объясняется, по-видимому, отсутствием или незрелостью рецепторов клеток слизистой оболочки кишечника к токсинам данного патогена. Считается, что временная резистентность к данной инфекции также может быть связана с наличием у детей первого полугодия жизни материнских антиклостридиальных антител, полученных трансплацентарно [38, 41].

Терапевтическая тактика при различных формах ААД имеет свои особенности, а также зависит от степени тяжести течения и наличия факторов риска со стороны пациента.

При **идиопатической форме** ААД отмена антибактериальной терапии или замена препарата достаточно быстро (в течение 24 часов) приводит к регрессу клинических симптомов (прекращение диареи). Иногда применяются препараты, снижающие перистальтику, однако следует быть уверенным, что диарея не связана с *C. difficile*, так как в этом случае применение таких препаратов усугубляет течение ААД. Также эффективна коррекция в диете. Из рациона следует исключить продукты, содержащие медленно всасывающиеся углеводы. К ним относятся: фруктоза, сорбитол, пищевые волокна (пектины, камеди). Детям, у которых верифицирована лактазная недостаточность, исключаются молочные продукты [38]. При развитии дегидратации необходимо восполнение дефицита жидкости и электролитов [5].

Асимптоматическое бактерионосительство *C. difficile* у здоровых детей не требует проведе-

ния терапевтических мероприятий. При развитии манифестных форм ААД, связанной с *C. difficile*, производится незамедлительная отмена используемых антибиотиков.

При проведении специфической терапии противопоказан прием энтеросорбентов (холестирамин, активированный уголь и др.). Это обусловлено связыванием антибиотиков с энтеросорбентами в просвете кишечника и уменьшением их терапевтического эффекта [19]. Противопоказаны также препараты, снижающие перистальтику. Уменьшение моторики кишечника приводит к усилению повреждающего действия токсинов на слизистую оболочку [19].

К основной мере профилактики относится рациональное использование антибиотиков у детей.

Особое место в профилактике ААД у детей занимает применение пробиотиков, которые обладают рядом полезных для организма свойств и все чаще используются для лечения широкого спектра заболеваний желудочно-кишечного тракта [13, 14, 17, 18]. Результаты многочисленных исследований подтверждают эффективность пробиотиков в предотвращении случаев ААД при одновременном использовании с антибиотиком [30, 39, 43].

Сводные данные об относительном риске, полученные в результате мета-анализа 63 рандомизированных контролируемых исследований при участии 11 811 пациентов, говорят о статистически значимой взаимосвязи приема пробиотиков и снижения симптомов ААД (относительный риск 0,58; 95% доверительный интервал 0,50-0,68; $p < 0,05$).

При анализе зависимости частоты формирования антибиотик-ассоциированной диареи от проводимой антибактериальной терапии выявлено, что частота меньше в основной группе на фоне лечения оральными пенициллинами или цефалоспоридами (12,5%), чем в группе сравнения (33,3%) [24].

Прием этих пробиотиков приводил к значительному сокращению клинических симптомов и длительности ААД [14, 24, 26, 29, 33, 34]. Применение йогурта, содержащего бактерии рода *Bifidobacterium*, способствовало сокращению частоты стула при эритромицин-индуцированной диарее [53]. Эффективность пробиотиков во многом зависит от таких свойств, как выживаемость, способность к размножению и колонизации в толстом кишечнике. Также многочисленные исследования показали отсутствие серьезных побочных эффектов при использовании пробиотиков [6, 9, 11, 25].

Широко известные в Украине пробиотические препараты Линекс Беби® и Линекс® Детские капли, содержащие штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 (BB-12), заслуживают внимания в качестве средства профилактики ААД, в том числе связанной с *C. difficile* [25].

Указанный штамм бактерий на сегодняшний день является наиболее изученным пробиотическим микроорганизмом в мире; полное секвенирование его генома осуществлено в 2010 году. Более 170 исследований, проведенных с применением BB-12, показало его полезные свойства в отношении поддержания здоровья человека. Показано, что штамм BB-12 синтезирует специфические белки, которые связывают олигосахариды, аминокислоты, ионы магния, некоторые ферменты и белковые молекулы, осуществляя таким образом защиту слизистой оболочки и регуляцию иммунной системы кишечного тракта. Бифидобактерии BB-12 показали хорошую устойчивость к кислотной среде желудка, а также желчным кислотам и их солям [21, 36, 46, 51].

Важным свойством BB-12 является его высокая степень адгезии к энтероцитам, что обеспечивает колонизацию толстого кишечника.

Исследования показали наличие у BB-12 резистентности к широкому спектру антибиотиков, что определяет возможность использования его совместно с антибактериальной терапией, при этом подтверждено отсутствие переноса генов резистентности патогенным микроорганизмам.

Штамм BB-12 обладает всеми характеристиками и требованиями, выдвигаемыми сегодня ВОЗ к пробиотическому микроорганизму.

Штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* имеет:

- статус GRAS (Generally Regarded As Safe – общепризнан как безопасный), который предоставляется Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA);
- статус QPS (Qualified Presumption of Safety – статус квалифицированной презумпции безопасности), предоставленный Европейским агентством по безопасности продуктов питания (EFSA);
- генетический паспорт (геном *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* полностью расшифрован).

Штамм BB-12 проявил антагонистические свойства *in vitro* в отношении группы таких патогенов, как *Bacillus cereus*, *C. difficile*, *C. perfringens* Tun A, *Escherichia coli* ATCC 4328, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Typhimurium*, *S. enterica* subsp. *enterica* serovar *Typhi*, *Shigella flexneri*, *Sh. sonnei* и *C. albicans*. Это обусловлено продуцированием ацетата и лактата, особенно в присутствии пробиотических веществ.

Также за счет прочной адгезии к слизистой оболочке штамм ВВ-12 препятствовал *in vitro* прикреплению к энтероцитам таких патогенов, как *S. enterica serovar Typhimurium*, *C. perfringens*, *C. difficile* и *E. coli* K2, тем самым предотвращая колонизацию кишечной стенки и проявление патогенных свойств данных бактерий.

Клинические исследования доказали его эффективность в снижении риска развития острой диареи у детей до 8 месяцев, а также частоты респираторных инфекций в раннем возрасте [8, 50].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценили эффективность штаммов ВВ-12 и *L. acidophilus* в профилактике ААД у 343 пациентов во время лечения антибиотиком. Заболеваемость ААД в пробиотической группе была ниже (10,8%) по сравнению с группой плацебо (15,56%). Продолжительность диареи также была меньше в основной группе (2,32 дня) по сравнению с группой плацебо (4,58 дня). Эти результаты показывают, что ВВ-12 и *L. acidophilus* могут эффективно сокращать продолжительность и тяжесть ААД [7].

В другом клиническом исследовании подтверждена превентивная роль ВВ-12 в отношении диареи при проведении терапии *H. pylori*-ассоциированных заболеваний с использованием антибиотиков, а также повышение эффективности ее эрадикации [48, 49].

Достаточная доказательная база позволяет рекомендовать пробиотики Линекс Беби® и Линекс® Детские капли для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи у детей, в том числе и *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи.

Список литературы

1. A randomized formula controlled trial of Bifidobacterium lactis and Streptococcus thermophilus for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants / Correa N.B., Peret Filho L.A., Penna F.J. et al. // Clin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 39 (5). – P. 385-389.

2. Antibiotic-associated bloody diarrhea in infants: Clinical, endoscopic and histopathologic profiles / M. Barakat, Z. El-Kady, M. Mostafa, N. Ibrahim and H. Ghazaly // JPGN. Jan 2011. Vol. 52. № 1.

3. Antibiotic-associated diarrhea in children: A computer monitored double blind outpatients trial comparing a protective and a probiotic agent / Benhamou P.H., Berlier P., Danjou G. // Med. Chir. Dig. – 1999. – Vol. 28 (4). – P. 163-168.

4. Barbut F., Petit J.-C. Epidemiology of Clostridium difficile-associated infections // Clin. Microbiol. Infect. – 2001. – Vol. 7. – P. 405-410.

5. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea // The New England Journal of Medicine. – 2002. – Vol. 346, № 5. – P. 334-339.

6. Bezkorovainy A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut // Am. J. Clin. Nutr. – 2001. – Vol. 73, Suppl. 2. – S. 399-405.

7. Chatterjee S., Kar P., Das T., Ray S., Ganguly S., Rajendiran C. et al. Randomised placebo-controlled double blind multicentric trial on efficacy and safety of Lactobacillus acidophilus LA-5® and Bifidobacterium BB-12® for Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea // JAPI. – 2013. – № 61. – P. 708-712.

8. Chouraqui J.P., Van Egroo L.D., Fichot M.C. Acidified milk formula supplemented with bifidobacterium lactis: impact on infant diarrhea in residential care settings // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2004. – Vol. 38 (3). – P. 288-92. – PMID 15076628.

9. Clinical safety of Lactobacillus casei shirota as a probiotic in critically ill children / R. Srinivasan, R. Meyer, R. Padmanabhan, J. Britto // J Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2006. – Vol. 42 (2). – P. 171-173.

10. Clostridium difficile-associated disease: New challenges from an established pathogen // Cleveland Clin. J of Med. – 2006. – Vol. 73, № 2. – P. 187-197.

11. Demonstration of safety of probiotics – a review / S. Salminen, A. von Wright, L. Morelli, P. Marteau et al. // Int. J Food Microbiol. – 1998. – Vol. 44 (1-2). – P. 93-106.

12. Diagnostic role of stool culture and toxin detection in antibiotic associated diarrhea due to Clostridium difficile in children / A. Gogate, A. De, R. Nanivadekar et al. // Induan. J Med. Res. – 2005. – Vol. 122, № 6. – P. 518-524.

13. Dunne C. Adaptation of bacteria to the intestinal niche: Probiotics and gut disorder // Inflammatory Bowel Diseases. – 2006. – Vol. 7, № 2. – P. 136-145.

14. Effect of Lactobacillus acidophilus on antibiotic-associated gastrointestinal morbidity: a prospective randomized trial / Witsell D.L., Garrett C.G., Yarbrough W.G. et al. // J Otolaryngol. – 1995. – Vol. 24, № 4. – P. 230-233.

15. Efficacy and safety of Saccharomyces boulardii in prevention of antibiotic-associated diarrhea due to Helicobacter pylori eradication / Duman D.G., Bor S., Ozutemiz O. et al. // Eur. J Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 17 (12). – P. 1357-1361.

16. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children, a meta-analysis / Huang J., Bousvaros A., Lee J. et al. // Dig. Dis. Sci. – 2002. – № 47. – P. 2625-2634.

17. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials / Sazawal S., Hiremath G., Dhingra U. et al. // Lancet. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 6 (6). – P. 374-382.

18. Fedorak R.N., Madsen K.L. Probiotics and prebiotics in gastrointestinal disorders // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 20 (2). – P. 146-155.

19. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis // Am. J Gastroenterol. – 1997. – Vol. 92. – P. 739-750.

20. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study / Wistrom J., Norrby S.R., Myhre E.B. et al. // J Antimicrob. Chemother. – 2001. – Vol. 47, № 1. – P. 43-50.

21. Garrigues C., Stuer-Lauridsen B., Johansen E. Characterisation of Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 and other probiotic bacteria using genomics, transcriptomics and proteomics // Australian journal of dairy technology. – 2005. – Vol. 60. – P. 84-92.

22. Guarner F., Malagelada J.-R. Gut flora in health and disease // Lancet. – 2003. – Vol. 360, № 8. – P. 512-531.

23. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to Clostridium difficile / L. Kyne, M.B. Hamel, R. Polavaram, C.P. Kelly // Clin. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 34. – P. 346-353.

24. Hedge D.D., Strain J.D., Heins J.R., Farver D.K. New advances in the treatment of Clostridium difficile infection (CDI) // Therapeutics and Clinical Risk Management. – 2008. – Vol. 4 (5).

25. Hell M., Bernhofer C., Stalzer P., Kern J.M., Claassen E. Probiotics in Clostridium difficile infection: reviewing the need for a multistrain probiotic // Beneficial Microbes. – 2013. – № 4 (1). – P. 3951.

26. Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R. et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea. a systematic review and meta-analysis // JAMA. May 9, 2012. Vol. 307. № 18.

27. Hurley B.W., Nguyen C.C. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea // Arch. Intern. Med. – 2002. – № 162. – P. 2177-2184.

28. Incidence and risk factors for oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population / Turck D., Bernet J.P., Marx J. et al. // J Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2003. – Vol. 37 (1). – P. 22-26.

29. Johnston B.C., Goldenberg J.Z., Vandvik P.O., Xin Sun, Guyatt G.H. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea // Copyright © 2011 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd. Published Online: 9 Nov 2011 Assessed as up-to-date: 24 May 2010 DOI: 10.1002/14651858. CD004827.pub3.

30. Johnston B.C., Supina A.L., Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // CMAJ. – 2006. – Vol. 175 (4). – P. 377-383.

31. Kotowska M., Albrecht P., Szajewska H. Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 21 (5). – P. 583-590.

32. Krause R., Krejs G.J., Wenisch C., Reisinger E.C. Elevated fecal candida counts in patients with antibiotic-associated diarrhea: role of soluble fecal substances // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2003. – January; 10 (1). – P. 167-168.

33. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile diarrhea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double blind, placebo-controlled, multicentre trial / Allen S.J., Wareham K., Wang D., Bradley C., Hutchings H., Harris W., Dhar A., Brown H., Foden A., Gravenor M.B. // Lancet. – 2013. – Early Online Publication, 8 August.

34. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children / Vanderhoof J.A., Whitney D.B., Antonson D.L. et al. // J Pediatr. – 1999. – Vol. 135 (5). – P. 564-568.

35. Martinez F.J., Leffler D.A., Kelly C.P. Clostridium difficile outbreaks: prevention and treatment strategies // Risk Management and Healthcare Policy. – 2012. – № 5. – P. 5564.

36. Matsumoto M., Ohishi H., Benno Y. H⁺-ATPase activity in Bifidobacterium with special reference to acid tolerance // Int. J Food Microbiol. – 2004. – Vol. 93 (1). – P. 109-113.

37. 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. – Vol. 101 (4). – P. 812-822.

38. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea / Hogenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. // Clin. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 27. – P. 702-710.

39. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic associated diarrhea / Cremonini F., Di Caro S., Nista E.C. et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16 (8). – P. 1461-1467.

40. Nylund C.M., Goudie A., Garza J.M., Fairbrother G., Cohen M.B. Clostridium difficile infection in hospitalized children in the United States // Arch Pediatr Adolesc Med. 2011. Vol. 165. P. 451-457 [PMID: 21199971 DOI: 10.1001/archpediatrics.2010.282].

41. Pathoulakis C. Pathogenesis of Clostridium difficile-associated diarrhea // Eur. J Gastroenterol. Hepatol. – 1996. – Vol. 8. – P. 1041-1048.

42. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with Lactobacillus sporogens and fructooligosaccharides in children: A multicentric double-blind vs placebo study / LaRosa M., Bottaro G., Gulino N. et al. // Minerva Pediatr. – 2003. – Vol. 55 (5). – P. 447-452.

43. Probiotics in the prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis / A.L. D'Souza, C. Rajkumar, J. Cooke, C.J. Bulpitt // BMJ. – 2002. – Vol. 324, № 7350. – P. 1361-1366.

44. Prophylactic Lactobacillus GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study / Arvola T., Laiho K., Torkkeli S. et al. // Pediatrics. – 1999. – Vol. 104, № 5. – P. 64.

45. Saccharomyces boulardii and antibiotic-associated diarrhea in children / O. Erdevė, U. Tiras, Y. Dallar, S. Savas // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 21 (12). – P. 1507-1508.

46. Sánchez B., Champomier-Vergès M.C., Stuer-Lauridsen B., Ruas-Madiedo P., Anglade P., Baraige F., de los Reyes-Gavilán C.G., Johansen E., Zagorec M., Margolles A. Adaptation and response of Bifidobacterium animalis subsp. lactis to bile: a proteomic and physiological approach // Appl. Environ. Microbiol. – 2007. – Vol. 73 (21). – P. 6757-67.

47. Schroeder M.S. Clostridium difficile-associated diarrhea // Amer. Fam. Physic. – 2005. – Vol. 71, № 5. – P. 921-928.

48. Sheu B.S., Cheng H.C., Kao A.W., Wang S.T., Yang Y.J., Yang H.B. et al. Pretreatment with Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy in eradicating residual Helicobacter pylori infection after failed triple therapy // Am. J Clin. Nutr. – 2006. – № 83. – P. 864-869.

49. Sheu B.S., Wu J.J., Lo C.Y., Wu H.W., Chen J.H., Lin Y.S. et al. Impact of supplement with Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt on triple therapy for Helicobacter pylori eradication // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – № 16. – P. 1669-1675.

50. Taipale T., Pienihäkkinen K., Isolauri E., Larsen C., Brockmann E., Alanen P., Jokela J., Söderling E. Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 in reducing the risk of infections in infancy // Br. J Nutr. – 2011. – Vol. 105(3). – P. 409-16. – PMID 20863419.

51. Vernazza C.L., Gibson G.R., Rastall R.A. Carbohydrate preference, acid tolerance and bile tolerance in five strains of Bifidobacterium // J Appl. Microbiol. – 2006. – Vol. 100 (4). – P. 846-53.

52. Warren C.A., Guerrant R.L. Pathogenic C. difficile is here (and everywhere) to stay // Lancet. 2011 Jan 1. – Vol. 377 (9759). – P. 8-9.

53. Yogurt with Bifidobacterium longum reduces erythromycin-induced gastrointestinal effects / J.F. Colombel, A. Cortot, C. Neut, C. Romond. // Lancet. – 1987. – № 2. – P. 43.

54. Zar F.A., Bakkanagari S.R., Moorthi K.M., Davis M.B. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 45 (3). – P. 302-307.

55. Zilberberg M.D. et al. Risk factors for recurrent Clostridium difficile infection (CDI) hospitalization among hospitalized patients with an initial CDI episode: a retrospective cohort study // BMC Infectious Diseases. – 2014. – Vol. 14. – P. 306. <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/306>.

56. ВОЗ: Лечение диареи, 2006.

57. Заплатников А.Л., Захарова И.Н., Коровина Н.А. Clostridium difficile-инфекция у детей // РМЖ. – 2004. – № 5. – С. 373-377.

58. Кожевин Р.В. Клинико-эпидемиологический анализ и факторы риска антибиотик-ассоциированной диареи у детей // Перинатология и педиатрия. – 2003. – № 3. – С. 98-99.

59. Майданник В.Г. Антибиотик-ассоциированная диарея, связанная с Clostridium difficile // Здоров'я України. – 2010. – С. 20-22.

60. Малов В.А. Антибиотик-ассоциированные диареи // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – № 1 (4). – С. 27.

Prophylaxis of antibiotic-associated diarrhea caused by toxigenic strain of *Clostridium difficile* in children

M.L. Ariaiev, V.A. Hudz, R.V. Kozhevina

Summary. The article presents actual views on the problem of antibiotic-associated diarrhea (AAD), including *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CD-AD). At the same time, attention is focused at the symptoms, causative agents of the occurrence of CD-AD (*C. difficile*), consequences, which this strain carries for the organism. The research data on the clinical efficacy of probiotic drugs were analyzed. The article focuses on the effectiveness of probiotics as a preventive measure of treatment. The evidence base for the appropriateness of using probiotics Linex Baby® and Linex® Baby drops in the prevention of AAD (as well as CD-AD) was provided.

Key words: Antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*-associated diarrhea, BB-12, Linex Baby®, Linex® Baby drops.

Профілактика антибіотик-асоційованої діареї, спричиненої токсигенним штамом *Clostridium difficile*, у дітей

М.Л. Ар'єв, В.А. Гудзь, Р.В. Кожевін

Резюме. У статті викладено сучасні погляди на проблему антибіотик-асоційованої діареї, зокрема *Clostridium difficile*-асоційованої діареї (CD-AD). Також зосереджено увагу на симптомах, збуднику CD-AD (*C. difficile*), наслідках інфікування організму цим штамом. Проаналізовано дані досліджень клінічної ефективності пробіотичних препаратів. У статті зосереджено увагу на ефективності пробіотикотерапії як превентивного заходу лікування. Надано доказову базу доцільності застосування пробіотиків Лінекс Бебі® і Лінекс® Дитячі краплі в профілактиці ААД, зокрема CD-AD.

Ключові слова: Антибіотик-асоційована діарея, *Clostridium difficile*-асоційована діарея, BB-12, Лінекс Бебі®, Лінекс® Дитячі краплі.

УДК 616.34-008.314.4-053.2-02:615.33/579.852.13

Стаття вперше опублікована в «Медицинській газеті «Здоров'я України» (специвипуск «Педіатрія»), № 3, 2017.

4-07-ЛИН-ОТС-0717

Ⓟ