

Перспективным направлением на современном этапе является создание новых комбинированных препаратов, обладающих спазмолитическими, ветрогонными и пребиотикосодержащими свойствами. В этой связи определенный интерес представляет Плантекс, который имеет оптимизированный набор плодов фенхеля, его эфирное масло и лактозу. Салернский кодекс здоровья, принятый в XIV в., гласит: "Газов скопление наружу выводит от фенхеля семя". Фенхель – двулетнее, или многолетнее, растение (синоним: аптечный укроп). Плоды фенхеля содержат 3–6% эфирного масла, 12–18% жирного масла, в состав которого входят олеиновая, линолевая, стеариновая и пальмитиновая кислоты, 5% сахара и около 20% белковых веществ. Плоды фенхеля и эфирное масло фенхеля реализуют положительное влияние на физиологические функции ЖКТ в результате спазмолитического действия, усиления кислотообразующей функции желудка, моторики ЖКТ, улучшения аппетита, нормализации обмена веществ.

Что касается еще одной составляющей Плантекса – лактозы, то получены достоверные доказательства того, что этот углевод, являющийся одним из важнейших компонентов грудного молока, считается естественным пребиотиком, поскольку индуцирует рост бифидобактерий и лактобацилл у детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании [16–18]. В верхних отделах ЖКТ лактоза частично подвергается расщеплению, а частично доходит в неизменном виде до толстой кишки, где подвергается ферментации сахаролитическими бактериями. Во время ферментации образуются молочная кислота и короткоцепочечные жирные кислоты, которые воздействуют на консистенцию кала и частоту актов дефекации. Таким образом, лактоза, входящая в состав Плантекса, в свою очередь, является мягким регулятором моторной функции толстой кишки.

Плантекс выпускается в детской форме, которая обеспечивает легкость предписанного режима дозирования в зависимости от возраста ребенка. Рекомендуемые дозы – с 2-недельного возраста до 1 года жизни по 1–2 пакетика в день в течение 2–4 нед. Разводят в небольшом количестве жидкости, принимают до или между приемом пищи. Плантекс является высококачественным, надежным и действенным препаратом для лечения детей с легкой формой функциональных расстройств ЖКТ. Положительными качествами препарата считают его хорошую переносимость при минимальном количестве нежелательных реакций, что представляет значительный практический интерес. В качестве побочных явлений в редких

случаях могут отмечаться аллергические высыпания на коже.

Лечение при значительно выраженных кишечных коликах проводят в стационаре, где с помощью лабораторно-инструментальных технологий устанавливают причину функциональных расстройств ЖКТ и дисбиотических нарушений функций толстой кишки, в соответствии с этим проводится комплексная коррекция. Назначают поверхностно-активное вещество симетикон – пеногаситель, современные ферментные препараты, пре- и пробиотики и другие симптоматические средства.

#### Литература

1. Al-Chaer E, Feng Y, Willis WD. Visceral Pain: A disturbance in the sensorimotor continuum? *Pain Forum* 1998; 3: 117–25.
2. Zeltzer LK, Arnoult S, Hamilton A, DeLaura S. *Human PE (ed). Pediatric Gastrointestinal Motility Disorders. New York: Academy Professional Information Services; 1994; 155–76.*
3. Cervero F. *Mechanisms of Visceral Pain; Past and Present. Gebhart GF (ed). Visceral Pain: Progress in Pain Research and Management. Seattle, WA: LSP Press; 1995; 25–40.*
4. Irving GA, Wallace MS. *Pain Management for the Practicing Physician. New York: Churchill Livingstone, 1997.*
5. Fitzgerald M. *Development of pain pathways and mechanisms. Anand KJS, McGrath PJ (eds). Pain in Neonates. Amsterdam, Netherland: Elsevier, 1993; 19–37.*
6. Berde CB, Sethna NF, Anand KS. *Pediatric pain management. Gregory GA (ed). Pediatric Anesthesia. New York, NY: Churchill Livingstone, 1989; 2: 679–727.*
7. Anand KJS, Hickey PR. *Pain and its effects in the human neonate and fetus. N Engl J Med* 1997; 317: 1321–6.
8. Bregman BS. *Development of serotonin immunoreactivity in the rat spinal cord and its plasticity after neonatal spinal lesions. Dev Brain Res* 1987; 34: 245–64.
9. Walker LS, Garber J, Green JW. *Psychosocial correlates of recurrent childhood pain: a comparison of pediatric patients with recurrent abdominal pain, organic illness, and psychiatric disorders. J Abnorm Psychol* 1993; 102: 248–58.
10. Копанев ЮА, Соколов АЛ. *Дисбактериоз кишечника: микробиологические, иммунологические и клинические аспекты микробиологических нарушений у детей. М., 2002.*
11. Костоломова ГА. *Клинико-иммунологический анализ дисбиотических состояний у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тюмень, 2001.*
12. Cberbut C, Aube AC, Blottiere HM et al. *Effects of short-chain fatty acids on gastrointestinal motility. Scand J Gastroenterology* 1997; 32 (suppl. 222): 58–61.
13. Saavedra J, Bauman N, Oung I et al. *Feeding of Bifidobacterium bifidum and Streptococcus Thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding of rotavirus. Lancet* 1994; 344: 1046–9.
14. Киселева Е.С., Жихарева Н.С. *Олигосахариды – пребиотики в детском питании. По материалам зарубежной печати. Рус. мед. журн. 2003; 3 (11): 146–8.*
15. Копь ИЯ, Абрамова ТВ, Куркова ВИ. *Мультицентровое клиническое исследование эффективности применения смеси с пребиотиками в питании детей первого месяца жизни. Сб. матер. научно-практической конференции педиатров России "Фармакотерапия в педиатрии". М., 2004; 50.*
16. Rotimi VO, Duerden BI. *The development of the bacterial flora in normal neonates. J Med Microbiol* 1981; 14 (1): 51–62.
17. Gnotz MJ, Kunz C, Kinne-Saffran E. *Human milk oligosaccharides are minimally digested in vitro. J Nutr* 2000; 130 (12): 3014–20.
18. Dai D, Walker WA. *Protective nutrients and bacterial colonization in the immature human gut. Advances in Pediatrics* 1999; 46: 353–82.

## Антибиотикоассоциированная диарея у детей

Е.А. Корниенко

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Антибиотикоассоциированная диарея (ААД) – это диарея, которая появляется на фоне или после курса антибиотиков (АБ). Причины ее могут быть различными и могут зависеть от вида АБ, его механизма действия, дозы, продолжительности курса. Ряд АБ может оказывать прямое воздействие на структуру кишечного эпителия (неомицин, амоксициллина клавуланат), другие – на кишечный кровоток (пенициллин, сульфаниламиды), третьи способны стимулировать мотилинорные рецепторы и ускорять моторику кишки (эритромицин), но главной причиной ААД является влияние АБ на экосистему кишечника [1]. В результате антибиотикотерапии происходит уменьшение численности резидентной флоры, выполняющей защитную, барьерную функцию, в резуль-

тате чего нарушается "колониционная резистентность" и увеличивается количество условно-патогенных микроорганизмов. Параллельно нарушаются метаболические процессы, обусловленные кишечной микрофлорой, и в организме могут накапливаться потенциально токсичные продукты. Подавление облигатной микрофлоры может сопровождаться нарушением деконъюгации желчных кислот и, как следствие, – секреторной диареей. Накопление непереваренного микрофлорой муцина в просвете кишки может связывать катионы Na, K, Ca и вызывать осмотическую диарею. Уменьшение пула короткоцепочечных жирных кислот и накопление нерасщепленных углеводов также поддерживают осмотическую диарею.

### Эпидемиология

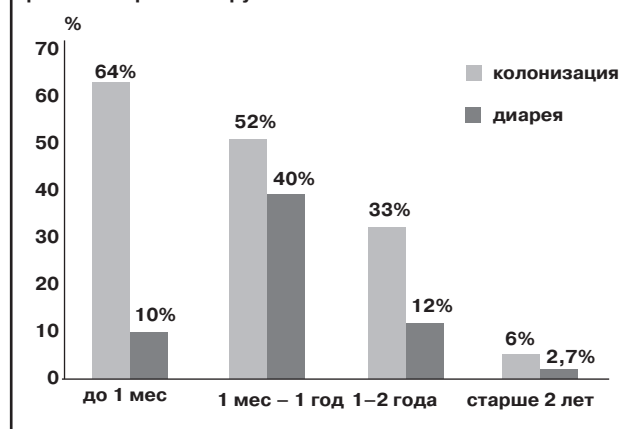
Результаты эпидемиологического исследования, проведенного во Франции, показали, что из 650 детей в возрасте от 1 мес до 15 лет, получавших антибиотикотерапию продолжительностью 7–10 дней, диарея (жидкий стул чаще 3 раз в день на протяжении не менее 2 дней) отмечена у 1% [2]. Наибольшую опасность имеют АБ широкого спектра (амоксциллина клавулонат, амоксициллин), плохо всасываемые из кишечника, секретируемые с желчью (клиндамицин, линкомицин, тетрациклин, цефтриаксон, цефиксим), слабее влияют плохо проникающие в кишечник из крови АБ (пенициллин, аминогликозиды) и АБ узкого спектра. По данным Y. Bouhnik [3], ААД развивается у 5–10% пациентов, получающих ампициллин, у 10–25% – амоксициллина клавулонат, у 15–20% – цефалоспорины II поколения и лишь у 2–5%, принимающих другие антибиотики. Парентеральное назначение АБ, при условии их энтерогепатической циркуляции, не снижает риск ААД, за исключением аминогликозидов, введение которых не сопровождается развитием диареи [4]. В таблице представлены две группы факторов риска ААД: обусловленные свойствами антибиотика и особенностями организма-хозяина.

### Этиология

ААД может быть этиологически связана с различными микробами: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus* и др., грибами рода *Candida*, но наиболее тяжелые ее формы обусловлены *Cl. difficile*.

*Cl. difficile* – это грамположительный облигатный анаэроб, который образует споры, позволяющие длительно выживать в окружающей среде, встречается у людей и домашних животных, растет медленно на селективных средах, содержащих циклосерин и цефокситин и обогащенных фруктозой и яичным желтком. Клостридиоз – это типичная нозокомеальная инфекция. В литературе описаны его вспышки в больницах: только 7% пациентов стационаров являются носителями *Cl. difficile* при поступлении и 21% становятся таковыми во время пребывания в стационаре [5]. Источником инфекции могут быть туалеты, ванны, швабры, тапки медперсонала, лестницы, стены больничных палат. Микроб обнаруживается на руках персонала, может длительно сохраняться под кольцами на пальцах. *Cl. difficile* может распространяться в детских коллективах: детских садах, яслях, а также в роддомах. В литературе описано несколько вспышек инфекции *Cl. difficile* у детей. Delmee и соавт. проспективно наблюдали за одной из палат новорожденных в больнице Бельгии в течение 6 мес и установили, что 76 (67%) из 114 детей были инфицированы *Cl. difficile* [6]. У 2 из этих детей развился тяжелый некротический энтероколит. Larson и соавт. проспективно наблюдали за 451 новорожденным в 5 палатах одной из больниц Великобритании [7]. В зависимости от палаты, инфицированность *Cl. difficile* варьировала от 6 до 52%. Источником инфицирования была ванна, в которой

Частота колонизации (1) *Cl. difficile* и диареи (2) у детей разных возрастных групп.



купали детей. При обследовании матерей, микроб в вагинальных мазках не обнаружен. Небольшие вспышки клостридиоза были описаны также в детских онкологических отделениях [8].

Несмотря на высокую частоту инфицирования *Cl. difficile* новорожденных, симптомы диареи у них наблюдаются редко (см. рисунок). Это объясняется незрелостью рецепторов слизистой оболочки кишечника, что обуславливает их нечувствительность к токсинам, недостаточной активностью воспалительного ответа, а также протективным действием материнского молока у детей, находящихся на грудном вскармливании [9]. Могут иметь значение и материнские антитела к *Cl. difficile*. Наиболее высокая частота клинически манифестного клостридиоза у детей отмечена в возрасте от 6 мес до 2 лет, поскольку кишечный микробиоценоз, как и барьерные функции кишечника, формируется лишь к концу 2-го года жизни.

### Клиническая картина

Клинически различают 3 формы ААД:

- простую диарею;
- геморрагический колит;
- псевдомембранозный колит.

Простая диарея является самой частой формой ААД, она может быть обусловлена любым из перечисленных инфекционных агентов. Обычно она начинается через несколько дней от начала курса антибиотикотерапии, но иногда появляется лишь через несколько недель после ее окончания. Диарея обычно нетяжелая, не сопровождается болями в животе или лихорадкой. У большинства больных диарея прекращается даже без лечения после отмены АБ, но иногда может протекать более упорно или давать рецидивы. При эндоскопическом исследовании слизистая оболочка толстой кишки (СОТК) несколько гиперемирована и отечна, иногда отмечаются единичные петехиальные эрозии.

### Факторы риска развития антибиотикоассоциированной диареи

Особенности антибиотикотерапии	Особенности организма-хозяина
<p><b>АБ широкого спектра:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Амоксициллин</li> <li>• Амоксициллина клавуланат</li> <li>• Цефалоспорины II и III поколения</li> <li>• Клиндамицин</li> <li>• Линкомицин</li> </ul> <p><b>Продолжительность курса:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• длительный курс</li> <li>• повторные курсы</li> </ul> <p><b>Количество принимаемых АБ</b></p>	<p>Возраст от 6 мес до 2 лет</p> <p>Искусственное вскармливание</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ААД в анамнезе</li> <li>• Заболевания желудочно-кишечного тракта</li> <li>• Серьезные сопутствующие заболевания</li> <li>• Иммунодефицит</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Длительное пребывание в стационаре</li> <li>• Хирургические вмешательства</li> <li>• Гастроинтестинальные процедуры</li> <li>• Энтеральное питание через зонд</li> </ul>

Геморрагический колит этиологически связан с *Cl. difficile* или *Klebsiella oxytoca* [10]. Он проявляется многократным водянистым стулом, впоследствии с примесью крови, сопровождающимся приступообразными болями в животе. Температура обычно нормальная или субфебрильная. Эндоскопически обнаруживают отечную, гиперемированную СОТК с множественными геморрагическими эрозиями, локализующимися как бы на возвышениях. Гистологическая картина неспецифична и характеризуется воспалительной инфильтрацией *lamina propria* с примесью нейтрофилов, микроэрозиями, повреждением крипт с уменьшением продукции слизи.

Псевдомембранозный колит (ПМК) обусловлен *Cl. difficile*, которая вырабатывает токсины А и В. Почти все штаммы *Cl. difficile* продуцируют оба токсина, реже – только токсин В. Токсины *Cl. difficile* повреждают актин микроворсинок энтероцитов, вследствие чего усиливается парацеллюлярная проницаемость кишечного эпителия, происходит потеря ионов хлора из клеток. Кроме того, токсины вызывают воспалительную реакцию СОТК с продукцией провоспалительных цитокинов, хемокинов, эйкозаноидов и субстанции Р. Результатом этого процесса является выраженная нейтрофильная инфильтрация стенки кишки и формирование псевдомембран на поверхности слизистой оболочки [11].

В 95% случаев ПМК манифестирует тяжелой диареей 4–10 раз в день, стул может быть водянистым, светлым или зеленоватым с большим количеством слизи и прожилками крови. В 70% диарея сопровождается тенезмами, в 26% – повышением температуры, может быть небольшая потеря массы тела, гипоальбуминемия, гипохолестеринемия [12]. Иногда диарея отсутствует и заболевание проявляется токсическим мегаколоном или илеусом, может быть небольшой асцит.

Эндоскопическая картина ПМК обычно очень характерная: на поверхности отечной гиперемированной СОТК обнаруживают желтовато-белые выступающие бляшки диаметром от 2 до 20 мм. Гистологически выявляют поверхностный некроз СОТК с экссудатом лейкоцитов и фибрина, перемешанных со слизью. Крипты заполнены слизью, в собственной пластинке – выраженная инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами.

При более легком течении ПМК типичные бляшки эндоскопически могут не обнаруживаться, поэтому гистологическое исследование имеет важное значение, так как позволяет выявить очаговые некрозы эпителия с фибринозно-лейкоцитарным экссудатом. При очень тяжелом ПМК эндоскопическая картина может напоминать ишемический колит или болезнь Крона с формированием глубоких язв под фибрином, что требует тщательной дифференциальной диагностики с этими заболеваниями [13].

В ряде случаев у детей *Cl. difficile* может стать причиной рецидивирующей или хронической диареи, повторных кишечных колик или других гастроинтестинальных симптомов, которые могут сопровождаться плохим аппетитом и задержкой роста [14]. Повышенный риск клостридиоза имеют дети с болезнью Гиршпрунга, синдромами короткой кишки и кишечной псевдообструкции.

Осложнениями ПМК у детей могут быть экссудативная энтеропатия [14], ректальный пролапс [15], хронический остеомиелит [16], перфорация кишки и некротический энтероколит [17].

### Диагностика

Появление диареи на фоне или после курса АБ требует уточнения ее этиологии. С этой целью проводят посев кала на ряд питательных сред, в том числе культивирование в аэробных и анаэробных условиях. Для посева на *Cl. difficile* используют циклосерин-цефокситин-фруктозный агар. Бактериологический метод имеет ограниченную чувствительность (78%) и требует наличия хорошо

оснащенной лаборатории, что не всегда возможно на практике. По этой причине для диагностики клостридиоза все большую распространенность приобретает иммуноферментный метод обнаружения токсинов А и В в кале. Его чувствительность составляет от 76 до 96%, специфичность – от 94 до 100% [5]. Учитывая вероятность обнаружения у пациента лишь одного из токсинов, рекомендуется каждый раз исследовать кал на оба из них.

Учитывая многообразие причин диареи у детей, даже при обнаружении *Cl. difficile* или высева других возможных возбудителей ААД, в каждом случае необходим тщательный анализ клинико-anamnestических данных и результатов дополнительных исследований для установления точной этиологии диареи у ребенка.

### Лечение

В случае появления диареи на фоне курса антибиотикотерапии, если возможно, необходимо отменить данный АБ. При любой из клинических форм ААД показано назначение пробиотиков, в случае необходимости продолжения антибиотикотерапии по поводу основной патологии производят смену АБ на менее опасный. Выбор АБ в этой ситуации может зависеть как от чувствительности микрофлоры, вызвавшей основное заболевание, так и от этиологии ААД. При предполагаемой роли условно-патогенных аэробов, в частности *Kl. oxytoca*, рекомендуются аминогликозиды II поколения парентерально (амикацин 10 мг/кг) или нитрофураны (нифурател 15 мг/кг), при кандидозе – флуконазол (10 мг/кг внутрь или внутривенно) или натамицин (100 мг 2 раза в день внутрь), при клостридиозе – метронидазол (20 мг/кг внутрь) или ванкомицин (40 мг/кг внутрь). При этом АБ назначают совместно с пробиотиком.

Среди известных пробиотиков только два доказали свою эффективность в лечении ААД: *Saccharomyces boulardii* (Энтерол) и *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG). Однако сравнительные данные по изучению результатов лечения ААД этими пробиотиками показали, что *S. boulardii* превосходят LGG по эффективности: устранение симптомов диареи на фоне лечения *S. boulardii* было достигнуто у 95% больных, в то время как при лечении LGG – у 80%, рецидивы же диареи наблюдались после отмены LGG у 50% больных, а после курса *S. boulardii* – только у 5% [5]. Монотерапия ААД *S. boulardii* не уступает по эффективности лечению метронидазолом или ванкомицином, а по отдаленным результатам и вероятности рецидивов – превосходит таковое [5].

В эксперименте антимикробное действие лиофилизированных *S. boulardii* было продемонстрировано в отношении многих патогенных микроорганизмов, вирусов, грибов и простейших: *Rotavirus*, *Cl. difficile*, *Candida albicans*, *Candida crusei*, *Klebsiella oxytoca*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli*, *S. shigella dysenteriae*, *Staphylococcus aureus*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*. Столь широкий круг действия позволяет использовать *S. boulardii* как для лечения острых диарей, так и для устранения практических всех возможных возбудителей ААД [18, 19]. *S. boulardii* обладают природной антибиотикоустойчивостью, что позволяет назначать препарат уже на фоне лечения АБ. Они обладают природной устойчивостью к соляной кислоте и другим секретам и ферментам желудочно-кишечного тракта, что позволяет беспрепятственно достигать любых отделов кишечника и активно функционировать в нем. *S. boulardii* продуцирует особую протеазу 54 кДа, которая ингибирует действие токсинов *Cl. difficile* А и В в СОТК [20]. Благодаря маннозе, присутствующей в высокой концентрации на клеточной мембране *S. boulardii*, патогенные бактерии крепко прилипают к дрожжевой клетке, взаимодействуя с лектиновыми рецепторами (адгезинами) и выводятся из кишечника наружу. Этот механизм предотвращает адгезию патогенных бактерий к СОТК [21]. *S. boulardii* снижают гиперсекрецию воды и электро-

литов, вызываемую энтеротоксинами патогенных бактерий, высвобождая белок 120 кДа, который подавляет стимуляцию аденилатциклазы, тем самым снижая продукцию цАМФ и секрецию хлоридов и жидкости [22]. Кроме того, *S. boulardii* тормозят процессы фосфорилирования и распада белков, уменьшая вероятность экссудации и потери белка [22]. *S. boulardii* способствуют сохранению плотности межклеточных соединений кишечного эпителия, препятствуя фосфорилированию легких цепей миозина, поддерживая таким образом целостность СОТК [23]. Леофилизированные *S. boulardii* выделяют полиамины – спермин и спермидин – гормоноподобные субстанции, стимулирующие регенерацию кишечного эпителия [24]. Это сопровождается повышением ферментативной активности кишечника за счет стимуляции выработки мембранных ферментов: лактазы, сахараза изомальтазы, мальтазы [24], а также усилением всасывания посредством усиления работы транспортного канала SGLT-1, обеспечивающего совместное всасывание Na и глюкозы [24]. *S. boulardii* оказывает стимулирующее действие на местную иммунную систему кишечника, усиливая секрецию IgA [24]. Одновременно происходит подавление MAPкиназы ядерного провоспалительного белка NFκB с соответствующим снижением продукции провоспалительных цитокинов [25] и окиси азота (NO), местного сосудорасширяющего медиатора. *S. boulardii* участвуют в метаболизме углеводов, увеличивая пул короткоцепочечных жирных кислот (уксусной, масляной и пропионовой), усиливая тем самым энергообеспечение и регенерацию эпителия и способствуя росту собственной индигенной бифидофлоры [26]. Столь мощное комплексное воздействие *S. boulardii* на все звенья патогенеза диареи объясняет высокую эффективность содержащего их препарата при ААД и других диарейных заболеваниях и выводит *S. boulardii* из общего ряда пробиотиков, позволяя рассматривать его в качестве биотерапевтического агента с широким потенциалом лечебных свойств.

Энтерол назначается детям в дозе от 500 до 1000 мг/сут в зависимости от возраста, курс может составлять от 10 до 30 дней. Buts и соавт. показали высокую эффективность *S. boulardii* в дозе 500 мг/сут в течение 15 дней при лечении 19 детей в возрасте от 2 до 32 мес с хронической диареей, ассоциированной с *Cl. difficile* [27]. Исчезновение симптомов диареи было достигнуто у 94,7%, отрицательный ответ на токсин В *Cl. difficile* – у 84,2% детей, побочных реакций не зарегистрировано. В исследовании Costalos и соавт. *S. boulardii* в дозе 50 мг/кг (курс 30 дней) оказали благоприятное действие на формирование кишечного биоценоза у 87 недоношенных детей, получавших энтеральное питание [28].

Результаты многочисленных исследований (в целом объединивших 3000 больных), в которых изучали эффективность *S. boulardii* при лечении пациентов разных заболеваний кишечника, доказали безопасность их назначения в любом возрасте. Было отмечено лишь несколько случаев фунгемии у пациентов с центральным венозным катетером, поэтому Энтерол не следует рекомендовать детям, находящимся в реанимации и получающим терапию через центральный венозный катетер.

### Литература

1. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 573–81.
2. Beaugerie L, Flabault A, Barbut F et al. Antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* in the community. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 905–12.
3. Boubnik Y. Microflora and diarrhoea: antibiotic-associated diarrhoea. Rambaut JC, Buts JP (eds). *Gut Microflora*. Paris: John Libbey Eurotext, 2006; 181–97.
4. Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2,462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 43–50.
5. McFarland LV, Brandmarker SA, Guandalini S. Pediatric *Clostridium difficile*: a phantom menace or clinical reality? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 220–31.

6. Delmee M, Verellen G, Avesani V et al. *Clostridium difficile* in neonates: serogrouping and epidemiology. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 36–40.
7. Larson HE, Barclay FE, Honour P et al. Epidemiology of *Clostridium difficile* in infants. *J Infect Dis* 1982; 146: 727–33.
8. Ferroni A, Merckx J, Ancelle T et al. Nosocomial outbreak of *Clostridium difficile* diarrhea in a pediatric service. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 928–33.
9. Buts JP. The clinical significance of *Clostridium difficile* infections in infants and children. *Rambaud JC, LaMont JT (eds). Updates of Clostridium difficile*. Paris: Springer-Verlag, 1996; 29–36.
10. Benoit R, Danquechin DE, Loulergue J et al. Diarrhoea post-antibiotique: role de *Klebsiella oxytoca*. *Gasroenterol Clin Biol* 1992; 16: 860–4.
11. Lamont JT. Recent advances in the structures and function of *Clostridium difficile* toxins. *Rambaud JC, LaMont JT (eds). Updates of Clostridium difficile*. Paris: Springer-Verlag, 1996; 72–86.
12. Price AB. Pseudomembranous colitis. *Wright R (ed). Recent advances in gastroenterology*. London, WB Saunders, 2005; 15–172.
13. Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a review. *Arch Intern Med* 2000; 161: 5–33.
14. Cooperstock M. *Clostridium difficile* in infants and children. *Rambaud JC, Ducluzeau R (eds). Clostridium difficile-associated intestinal diseases*. Paris: Springer-Verlag, 1990; 81–94.
15. Harris PR, Figueroa-Colon R. Rectal prolapse in children associated with *Clostridium difficile* infection. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 78–80.
16. Garlani MJ, Murray JC, Morad AB et al. Chronic osteomyelitis caused by *Clostridium difficile* in an adolescent with sickle cell disease. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 1054–6.
17. Thomas DFM, Fernie DS, Bayston R et al. Clostridial toxins in neonatal necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child* 1984; 59: 270–83.
18. Cetina-Sauri G, Sierra Basto G. Therapeutic evaluation of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhea. *Anales de Pediatria* 1994; 41 (6): 397–400.
19. Castaneda C, Garcia E, Santa Cruz M et al. Effects of *Saccharomyces boulardii* protease inhibits *Clostridium difficile* toxin A effects in the rat ileum. *Infect Immun* 1996; 12: 5225–32.
20. Castagliuolo I, LaMont JT, Nikulasson ST et al. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits *Clostridium difficile* toxin A effects in the rat ileum. *Infect Immun* 1996; 12: 5225–32.
21. Gedek BR. Adherence of *E. coli* serogroup O-157 and the *Salmonella typhimurium* mutant DT 104 to the surface of *Saccharomyces boulardii*. *Mycoses* 1999; 42 (4): 261–4.
22. Cberucka D, Daban S, Mograbi B et al. *Saccharomyces boulardii* preserves the barrier function and modulates the signal transduction pathway induced in enteropathogenic *Escherichia coli*-infected T84 cells. *Infect Immun* 2000; 68: 5998–6004.
23. Daban S, Dalmaso G, Imbert V et al. *Saccharomyces boulardii* interferes with enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced signaling pathways in T84 cells. *Infect Immun* 2003; 72 (2): 766–73.
24. Buts JP, Bernasconi P, Van Craynest MP et al. Response of human and rat small intestinal mucosa to oral administration of *Saccharomyces boulardii*. *Pediatric Res* 1986; 20: 192–6.
25. Sougiolzis S. *Saccharomyces boulardii* produces a soluble anti-inflammatory factor that inhibits NF- $\kappa$ B-mediated IL-8 gene expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 2: 23.
26. Girard-Pipau F, Pompei A, Schneider S et al. Intestinal microflora, short chain and cellular fatty acids, influence of a probiotic *Saccharomyces boulardii*. *Microb Ecol Health Dis* 2002; 14: 220–7.
27. Buts JP, Corbier G, Delmee M. *Saccharomyces boulardii* for *Clostridium difficile*-associated enteropathies in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16: 419–25.
28. Costalos C, Skouteri V, Gounaris A et al. Enteral feeding of premature infants with *Saccharomyces boulardii*. *Early Hum Dev* 2003; 11: 89–96.

## Использование лактосодержащего пробиотического продукта в коррекции постинфекционных микробиологических нарушений у детей

<sup>1</sup>Д.В.Усенко, <sup>1</sup>А.В.Горелов, <sup>2</sup>М.Д.Ардатская, <sup>3</sup>Е.А. Карасева, <sup>3</sup>Л.И.Загузова, <sup>3</sup>Г.П.Прудникова

<sup>1</sup>ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора;

<sup>2</sup>ФГУ УНЦ МЦ УД Президента РФ, Москва

<sup>3</sup>Детская инфекционная больница №5, Москва

Свидетельством пристального интереса к вопросам микробиологии человека, ее формированию, роли в поддержании здоровья человека и, в первую очередь, в определении значения ее нарушений являются увеличивающиеся с каждым годом количество публикаций по данной проблеме. Во многом это стимулируется не только пониманием актуальности проблемы нарушения микробиологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но, в большей степени, тем, что подходы к их коррекции остаются предметом дискуссии [1].

Эволюция понятия "дисбиоз кишечника", впервые предложенного в начале XX в. А.Nestle, как «появление в кишечнике человека под влиянием неблагоприятных факторов (в основном кишечных инфекций) "неполноценных" штаммов кишечной палочки, в отличие от "полноценных", свойственных здоровым людям» [2] в значительной степени определялась расширением наших знаний о функции нормальной микрофлоры, ее участии в становлении и поддержании иммунного гомеостаза организма человека, метаболических процессах, обеспечении колонизационной резистентности, интимных процессах взаимодействия ее представителей.

Одной из наиболее частых причин формирования дисбиотических нарушений в детском возрасте являются острые кишечные инфекции (ОКИ). По данным разных авторов, нарушение нормальной микрофлоры кишечника имеет место у 95–97% больных с ОКИ [3, 4]. При этом количественно и качественно измененная микрофлора кишечника может становиться источником интоксика-

ции и сенсбилизации, потенцирует патологические процессы в кишечнике, снижает темпы репаративных процессов, представляет собой одно из ключевых звеньев сложной цепи развития хронических инфекционно-воспалительных заболеваний ЖКТ, нарушения проницаемости кишечного барьера по отношению к инфекционным и неинфекционным агентам, способствующим формированию пищевой аллергии. [2]. Проведенные ранее исследования показали, что развивающийся при ОКИ дисбактериоз утяжеляет их течение, способствует хронизации процесса и формированию упорных диарей, снижает эффективность проводимой терапии [5].

Своевременная коррекция дисбиотических нарушений кишечника в данной ситуации обеспечивает ускорение репаративных процессов, восстановление иммунологического гомеостаза, снижает риск развития хронических заболеваний ЖКТ. Для этого традиционно используются пробиотики. В нашей стране наиболее популярными и изученными являются пробиотики, содержащие бифидобактерии (*Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. bifidum*, *B. adolescentis*, *B. animalis*), лактобактерии (*Lactobacillus rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. gasseri*) и другие микроорганизмы (*Lactococcus cremoris*, *L. lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium*, *Saccharomyces boulardii*).

В последние годы пробиотикотерапия получила новое развитие в виде научных разработок, подбора соответствующих штаммов микроорганизмов, что позволило создать современные продукты высокой биологической