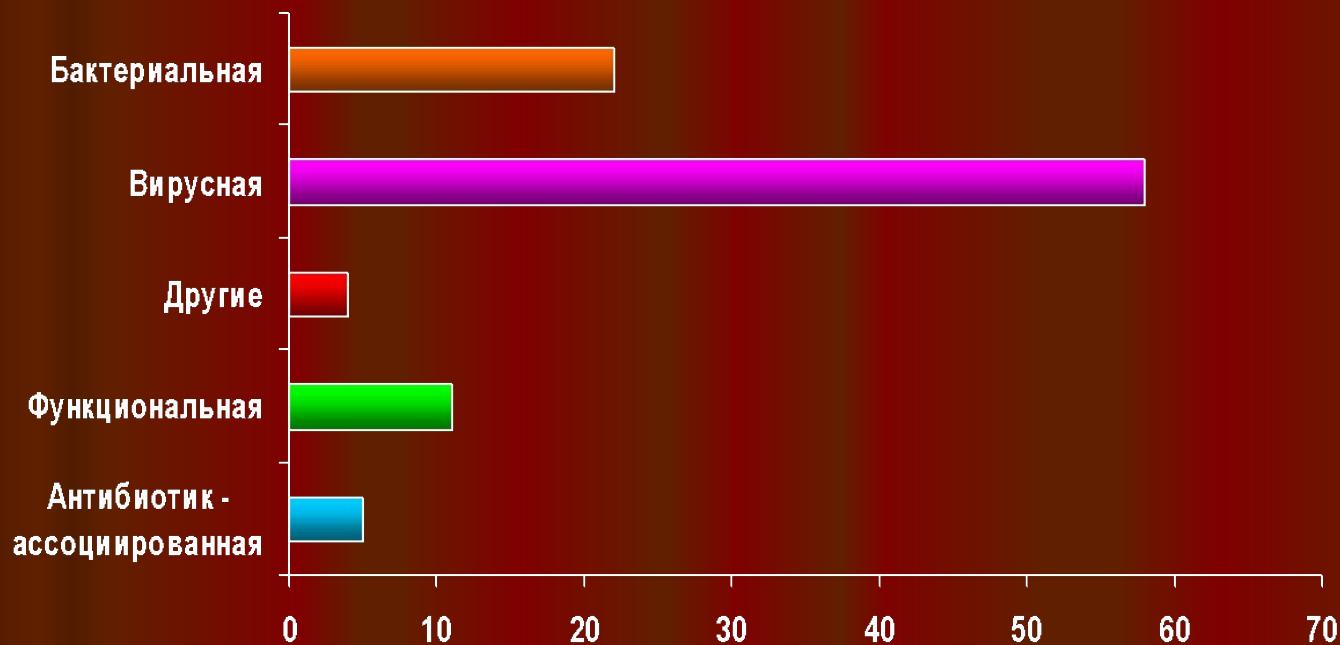


Антибиотикоассоциированные диареи и *C.l.difficile* –инфекция у детей



ЕЖЕГОДНО, СОГЛАСНО ДАННЫМ ВОЗ, РЕГИСТРИРУЕТСЯ 1-1,2 МЛД. ДИАРЕЙНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ГОД

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ДИАРЕЙ (ВОЗ)

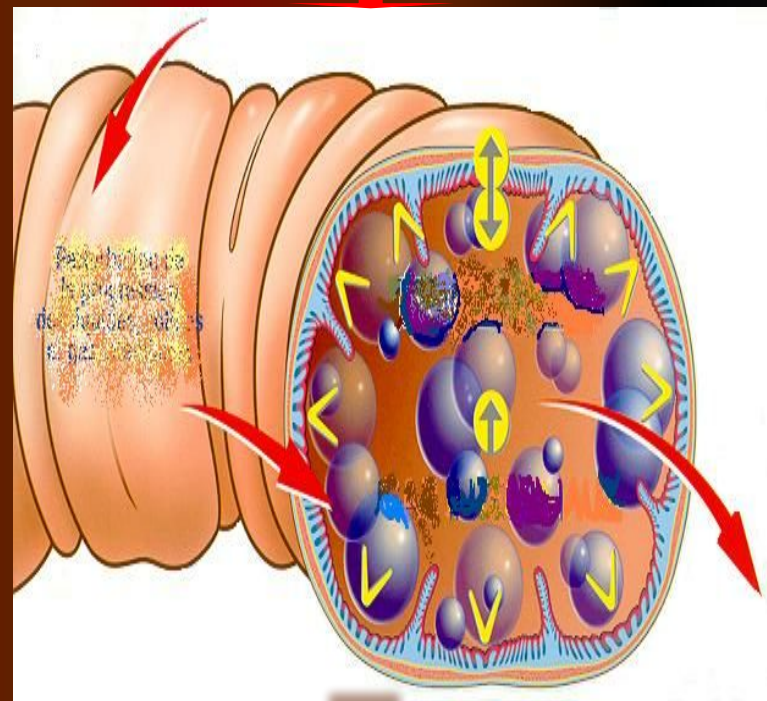


**ЕЖЕГОДНО
В МИРЕ
ГИБНУТ
ОТ ДИАРЕИ
5.000.000
ДЕТЕЙ**

Антибиотико-ассоциированные диареи встречаются по данным ряда зарубежных авторов **у 6-29% детей** (Mitchell et al., США, 1996; Damrongmanee, Karapol, Таиланд, 2007; Ruszczynski et al., Польша, 2008).

ВОЗ определяет ААД как три или больше эпизодов жидкого, водянистого стула за 24 часа, которые возникают на фоне антибактериальной терапии или в течение 2 месяцев после прекращения курса

Антибиотик



ДИАРЕЯ

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ААД

ЭКЗОГЕННЫЕ

- ГРУППА АНТИБИОТИКА
- ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ
- ПОВТОРНЫЕ КУРСЫ ЛЕЧЕНИЯ АБ
- КОМБИНИРОВАННАЯ АБ ТЕРАПИЯ
- АБ, СЕКРЕТИРУЮЩИЕСЯ ЖЕЛЧЬЮ

ЭНДОГЕННЫЕ

- ВОЗРАСТ (менее 5 и старше 65 лет)
- ХРОНИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ ЖКТ
- ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
- ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ХПН, ОНКОЛОГИЯ)
- ГОСПИТАЛИЗМ
- ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Частота ААД в зависимости от АБ

До 20%	Менее 20%	Редкие
АМПИЦИЛЛИН Цефалоспорин 3 поколения	АМИНОГЛИКОЗИДЫ МАКРОЛИДЫ КО-ТРИМОКСАЗОЛ ФТОРХИНОЛОНЫ ЛИНКОМИЦИН ПЕНИЦИЛЛИН	ДОКСИЦИКЛИН РИФАМПИЦИН ИЗОНИАЗИД МЕТРОНИДАЗОЛ ВАНКОМИЦИН

ААД развивается у 2 - 26% больных, получающих АБ

Путь введения АБ не влияет на частоту диареи

Антибиотики-триггеры при ААД и CDI

АА

Д

10-25%

- Амоксициллин/клавуланат

15-20%

- Цефиксим

5-10%

- Ампициллин или клиндамицин

1-2%

- Фторхинолоны

>1%

- Триметоприм-сульфаметоксазол

CDI

Группы риска

- ЦФ II (OR=3,3)
- ЦФ III (OR=5,3)
- карбапенемы (OR=4.7)

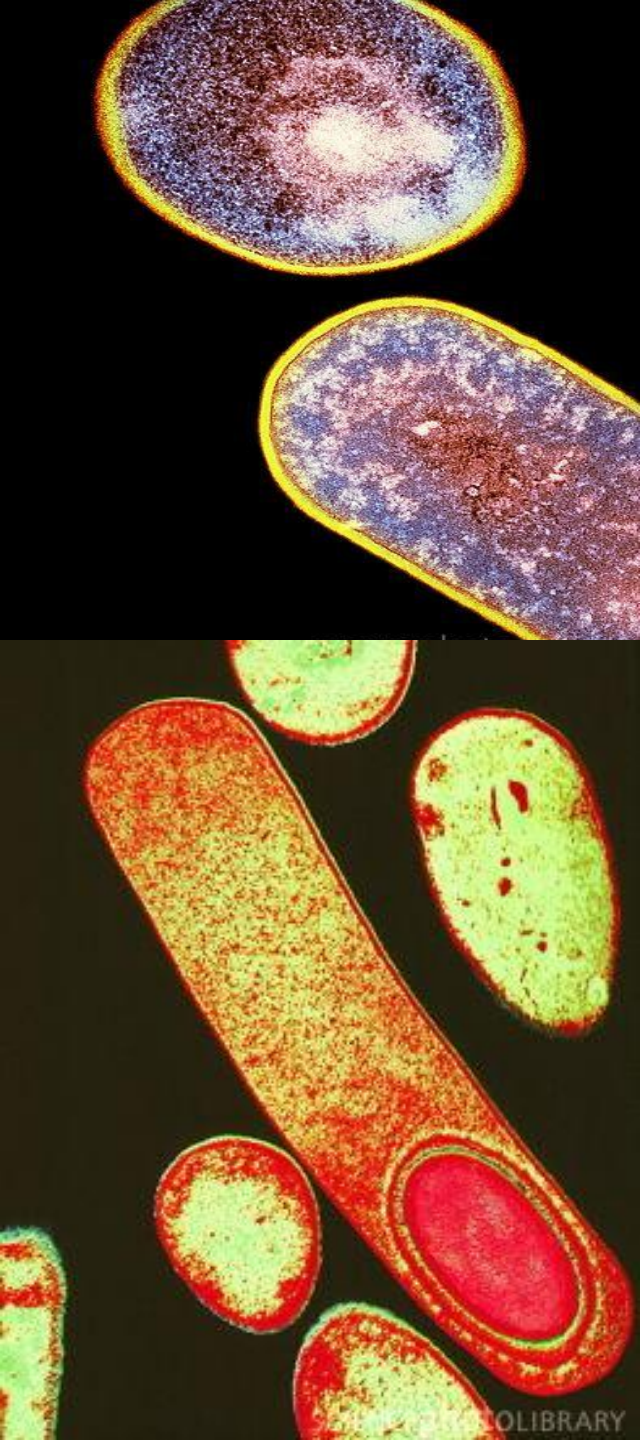
Не выявлен риск для ЦФ I и макролидов

Пациенты с CDI получали чаще несколько препаратов разных классов, в больших суточных дозах

Частота развития диареи, ассоциированной с применением антибиотиков

- Анкетировано 16200 больных, принимавших антибиотик с их последующим телефонным опросом.
- Развитие диареи на фоне проводимой антибиотикотерапии и в последующие 3 месяца после ее прекращения у 15% лиц старше 15 лет и у 9% лиц моложе 15 лет, где 24% составили дети младше 5 лет и новорожденные.
- У 45% отмечались жалобы на тошноту, рвоту и другие жалобы верхних отделов ЖКТ.
- У 63%- жалобы носили временный характер и после прекращения диареи полностью купировались
- У 31%- жалобы были регулярными и выявлялись на протяжении не менее 3 месяцев после прекращения антибиотикотерапии.

(Mitchell et al., США, 1996; Damrongmanee, Karapol, Таиланд, 2007; Ruszczynski et al., Польша, 2008).



Основные причины развития антибиотикоассоциированных диарей:

- 1) непосредственное побочное действие антибиотиков на ЖКТ – аллергическое, токсическое и фармакологическое;
- 2) дисбактериоз кишечника как результат подавления антибиотиками облигатной микрофлоры и избыточного роста патогенных и условно-патогенных микроорганизмов;
- 3) нарушение метаболизма желчных кислот и углеводов в кишечнике под действием антибиотиков, что ведёт к развитию осмотической диареи.

Изменения микрофлоры при применении антибиотиков



Побочные эффекты антибиотиков:

- Наиболее часто **аллергические реакции**, приводящие в том числе к развитию диареи, **отмечаются на антибиотики из группы пенициллинов (амоксциллин/клавуланат)**.
- **Прямое токсическое действие на слизистую ЖКТ** оказывают **аминогликозиды (неомицин, канамицин)**; способны нарушить в ней микроциркуляцию пенициллины и сульфаниламиды.
- **Мотилиноподобным действием** обладают **14-ти членные макролиды (эритромицин)**, прокинетическое действие обнаружено у **клавуланата – ингибитора β -лактамаз**, также усиливают моторику ЖКТ **цефалоспорины III поколения (цефоперазон, цефтриаксон, цефиксим)**.



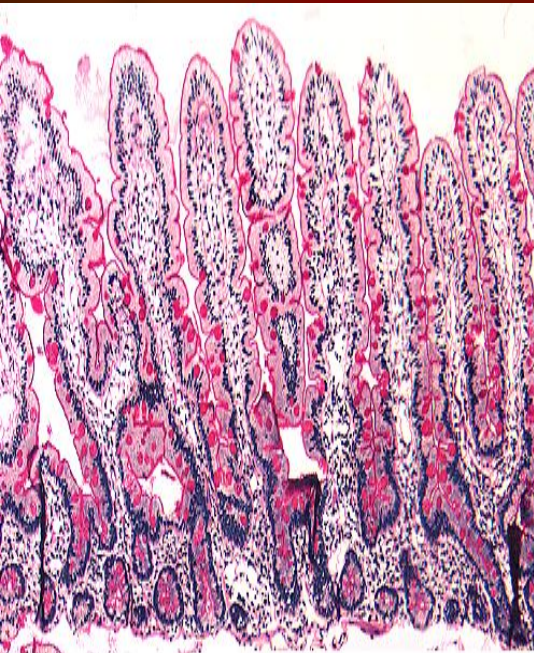
Побочные эффекты антибиотиков:

- Цефалоспорины III поколения, выделяясь с желчью, могут нарушать обмен желчных кислот (холевой и хенодезоксихолевой), а также метаболизм углеводов с образованием короткоцепочечных жирных кислот (уксусной, пропионовой, масляной, валериановой), что ведёт к развитию осмотической диареи.
- Любые антибиотики могут приводить к угнетению нормальной микробиоты ЖКТ и, как следствие, избыточному росту таких микроорганизмов, как **Staphylococcus aureus, Salmonella spp., Klebsiella oxytoca, Candida, Clostridium perfringens, Clostridium difficile**.
- Основным этиологическим фактором инфекционной антибиотико-ассоциированной диареи является **Clostridium difficile** (10-25%).

Побочные эффекты антибиотиков:

- Цефалоспорины III поколения, выделяясь с желчью, могут нарушать обмен желчных кислот (холевой и хенодезоксихолевой), а также метаболизм углеводов с образованием короткоцепочечных жирных кислот (уксусной, пропионовой, масляной, валериановой), что ведёт к развитию осмотической диареи.
- Любые антибиотики могут приводить к угнетению нормальной микробиоты ЖКТ и, как следствие, избыточному росту таких микроорганизмов, как **Staphylococcus aureus**, **Salmonella spp.**, **Klebsiella oxytoca**, **Candida**, **Clostridium perfringens**, **Clostridium difficile**.
- Основным этиологическим фактором инфекционной антибиотико-ассоциированной диареи является **Clostridium difficile** (10-25%).

Факторы риска *Cl. difficile* – инфекции:



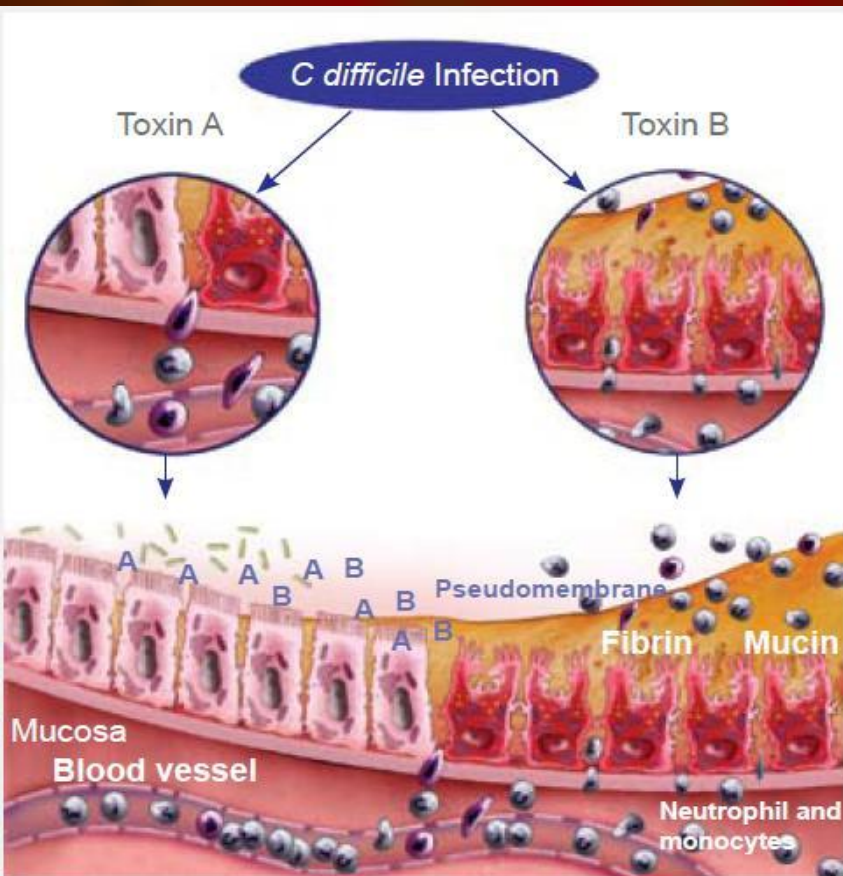
- помимо антибиотиков, *Cl. difficile* – инфекция может развиваться при назначении химиотерапии, противоопухолевых средств, иммунодепрессантов, препаратов золота, НПВС, нейролептиков, ингибиторов протонной помпы и других лекарственных средств;
- **возраст пациента** – у детей раннего возраста чаще встречается носительство *Cl. difficile*, продуцирующей токсины, но редко бывают клинически манифестные формы (вероятно, из-за отсутствия рецепторов в ЖКТ); наиболее высок риск развития заболевания у людей в возрасте от 65 лет и старше;
- **преморбидный фон** – у детей до 1 года с болезнью Гиршпрунга или ВЗК возможны тяжёлые случаи *Cl. difficile* – инфекции;
- **длительные и повторные госпитализации** повышают риск колонизации *Cl. difficile*.

Случай внутрибольничной вспышки *Clostridium difficile* – инфекции в Канаде (май 2011 года)

- **Количество инфицированных – более 80 взрослых больных разного возраста.**
- **Вспышки зарегистрированы в 10 стационарах городов Торонто, Гамильтон и Напани (провинция Онтарио) в течение 1 месяца.**
- **Летальный исход отмечен у 21 пациента пожилого возраста.**
- **Данный факт вызвал волнения среди населения провинции, что потребовало вмешательства PR-менеджеров для убеждения общества, что посещение больниц не представляет угрозы их жизни и здоровью.**
- **Широкий резонанс в СМИ побудил Агентство общественного здравоохранения Канады начать служебное расследование с целью выявления возможной связи между этими внутрибольничными вспышками *Cl. difficile* – инфекции.**

Патогенез *Cl. difficile* – инфекции

(Жихарева Н.С., Хавкин А.И., 2009 г.)

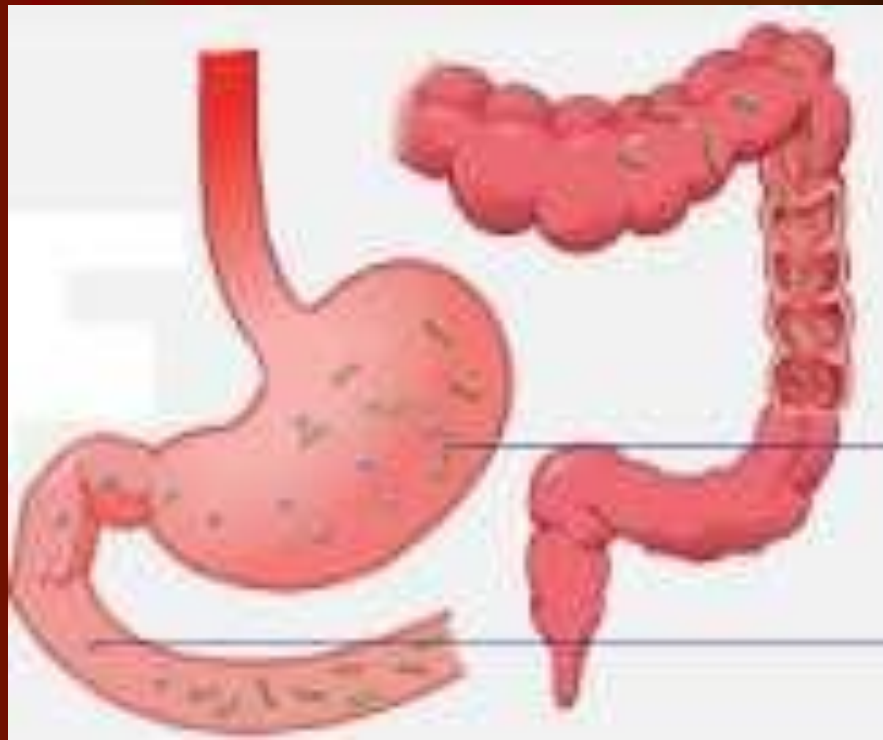


Патофизиология Клостридиум дифициле инфекции

- Нарушение микроэкологии кишечника, как правило, связанное с применением антибиотиков или др. препаратов;
- Колонизация кишечника токсигенными штаммами *Cl. difficile*;
- Продукция *Cl. difficile* токсинов А и/или В;
- Повреждение слизистой оболочки кишечника с развитием в ней воспалительного процесса.

Патофизиология

Вегетативные клетки убиваются в желудке, но споры выживают в кислой среде



C difficile размножается в толстой кишке

Вегетивные клетки
Споры

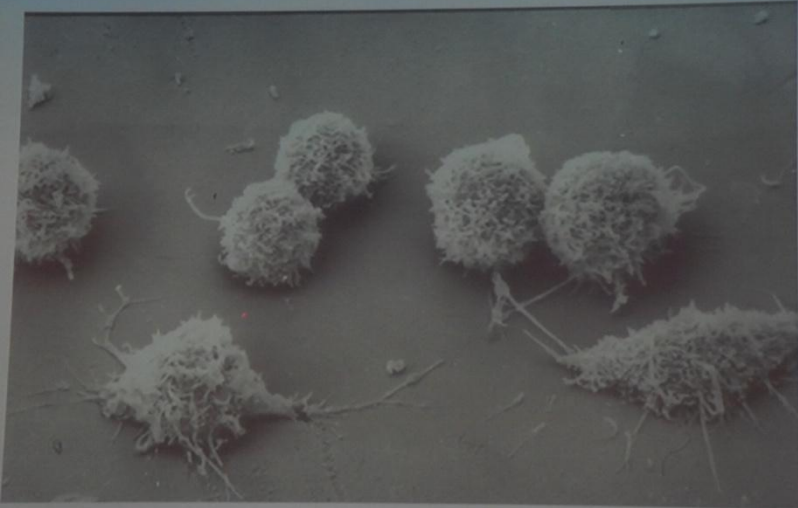
C difficile возвращается к жизни в тонком кишечнике

C difficile передается фекально-оральным путем.

Она поглощается в **вегетативной форме** или в **форме спор**.

Споры могут выжить в течение долгого времени после поглощения в кишечнике человека и не подвергаться влиянию очень низкого уровня pH в желудке. Они возвращаются к жизни в тонком кишечнике и переходят в вегетативную форму. В толстом кишечнике эти вегетативные формы могут вызвать заболевание.


Широкий спектр антибиотиков повреждает нормальную кишечную микрофлору. Поскольку кишечная микрофлора играет важную роль в кишечном иммунитете, разрушение кишечной микрофлоры может привести к колонизации *C difficile*. В криптах кишечных ворсинок *C difficile* колонизирует и выделяет токсины А и В. Токсин В в 1000 раз более токсичен, чем токсин А⁴⁸



- **Clostridium difficile** – анаэробная спорообразующая Грам (+) палочка, вегетативные формы которой продуцируют экзотоксины:
 - **токсин А (энтеротоксин)** – повреждает слизистую оболочку кишечника путём непосредственного воздействия на **энтероциты**, из-за воспаления которых происходит деэпителизация ворсинок, повышается проницаемость сосудов и усиливается экссудация жидкости в просвет кишечника; **опосредованное поражение ЖКТ токсином А происходит за счёт стимуляции им синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО).**
 - **токсин В (цитотоксин)** – оказывает своё действие лишь в присутствии токсина А, т.к. на энтероцитах нет рецепторов к нему; **проникая внутрь клеток, токсин В повреждает их мембраны, ингибирует синтез белка в энтеро- и колоноцитах**, что приводит к потере K^+ .



Новые факты о *Cl. difficile*

- В большинстве стран наиболее часто регистрируются случаи заболевания, связанные с **внебольничными штаммами**
- Возрастная структура – дети до 5-6 лет, пожилые. В последние годы стали чаще регистрироваться случаи заболеваний среди подростков и лиц молодого возраста
- Часто – сочетание факторов риска с приемом АБ, ингибиторов протонной помпы, НПВП, ГКС
- Новый внутрибольничный гипервирулентный штамм: III токсинотип (риботип 27) – токсины (A–;B+)  **внутрибольничные вспышки**

Гипервирулентный штамм *Cl. difficile* (риботип 27)

- Впервые идентифицирован в 2002 году во время внутрибольничной вспышки (16 заболевших) в Канаде. Далее – в США, Японии (15 человек). Во многих странах Европы – вспышки, однако регистрируются и спорадические случаи
- Клинически характеризуется тяжелым рецидивирующим течением, развитием осложнений и высоким уровнем летальности




**для клинической картины достаточно
продукции только токсина В**

- Частота распространения данного штамма коррелирует с широким применением в стационарах ЦС и ФХ

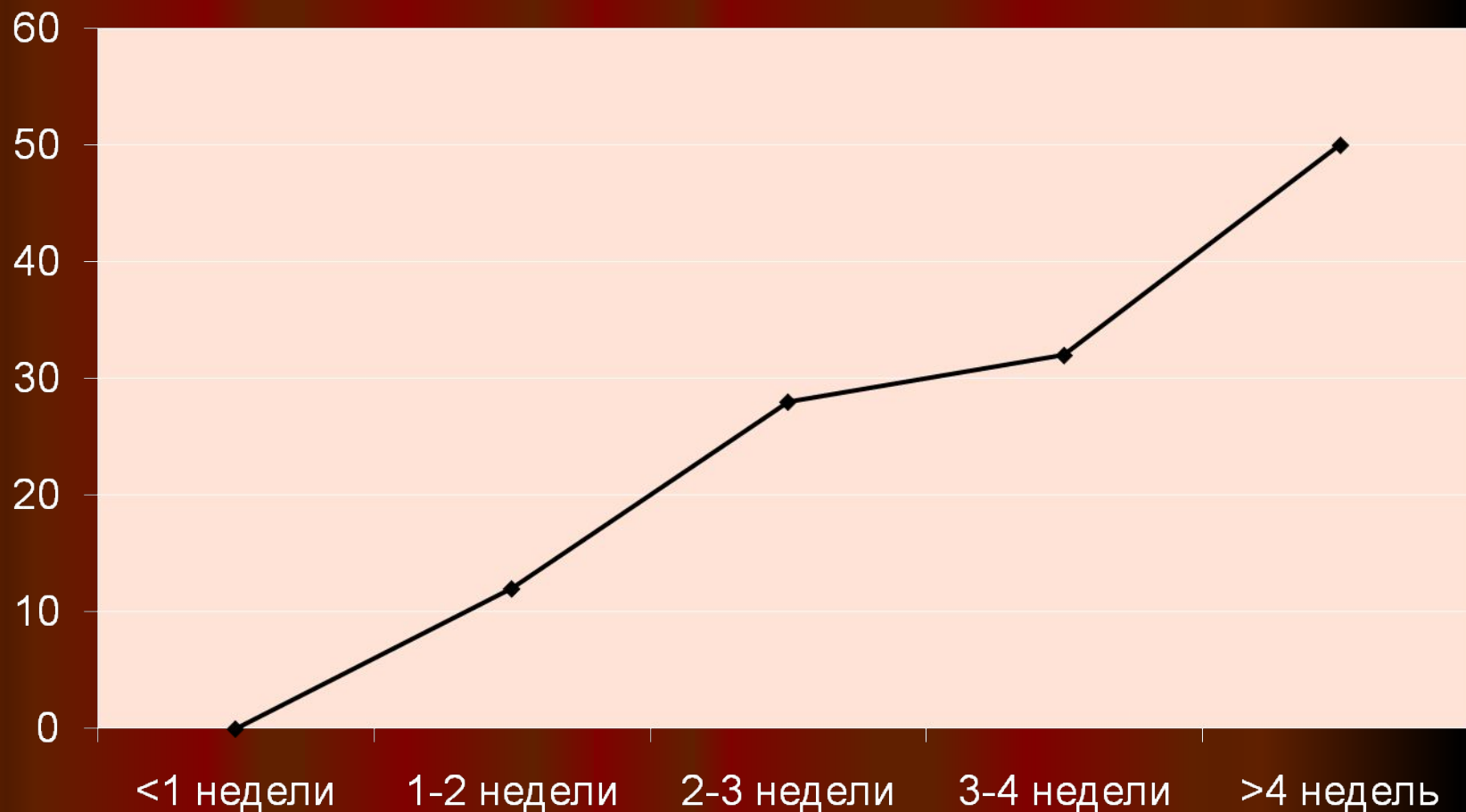


Dräger
8-15

Бессимптомное носительство *Cl. difficile*

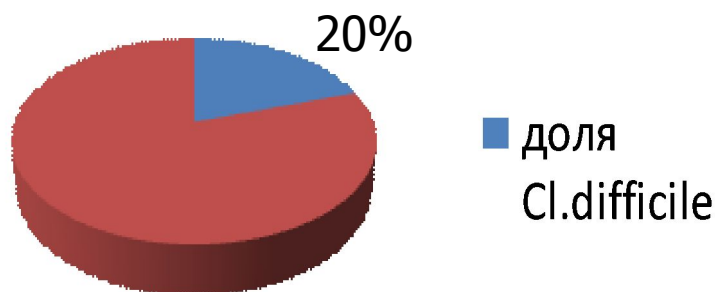
- Частота бессимптомного носительства у взрослых: 3-8% (в Европе 3-8%, в Японии – до 15%)
- У новорожденных часто выявляется *Clostridium difficile*, однако диарея развивается редко ввиду отсутствия рецепторов к токсину
- Колонизация *Cl. difficile* детей раннего возраста (15-20%) происходит на 1-2 месяце жизни  Роль *Cl. difficile*-инфекции у детей возрастает
- Во время пребывания в стационаре частота бессимптомного носительства увеличивается до 25-30% и выше, особенно на фоне антибиотикотерапии
- Редкие формы носительства: внекишечное у беременных, носительство домашних животных (обсуждается)

Частота выявления (%) *Cl.difficile* у больных в зависимости от длительности пребывания в стационаре.

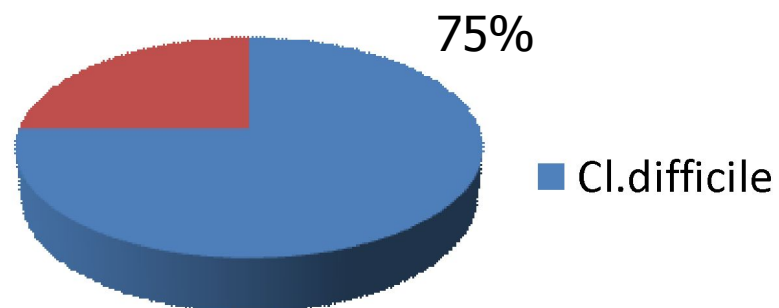


Удельный вес(%) Clostridium difficile в развитие антибиотико-ассоциированных поражений кишечника.

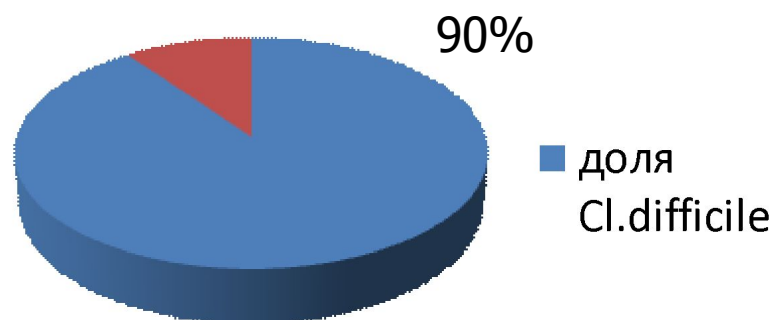
Антибиотико-ассоциированные
диареи



Антибиотико-ассоциированные
колиты



Псевдомембранозный колит



Cl.difficile –инфекция -

– это заболевание, обусловленное воздействием токсинов, продуцируемых Clostridium difficile, и характеризующееся развитием симптомов поражения ЖКТ, различающихся по распространенности, глубине и тяжести клинических проявлений

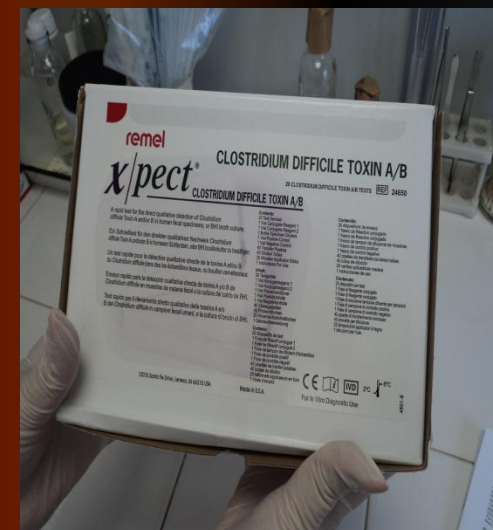


Обследовано 313 детей с инфекционной, соматической и хирургической патологией, госпитализированных в ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского за 2010-2011 гг.

- **У всех пациентов отмечалась диарея** на фоне антибактериальной терапии или в ранние сроки (1-3 дня) после её окончания.
- **Cl. difficile - инфекция установлена у 17,8% детей** путём обнаружения в фекалиях токсинов А и В Cl. difficile методом ИФА («Remel», США), при этом:
 - в инфекционных отделениях – у 74,3% от всех детей с подтверждённым диагнозом Cl. difficile - инфекции;
 - в соматических отделениях – у 2,7%;
 - в хирургических отделениях – у 18,0%.

Диагнозы при поступлении:

- Острая кишечная инфекция - 15,5% детей;
- Кишечное кровотечение – 15,3% детей;
- ОРЗ - 58,8% детей;
- Язвенная болезнь желудка – 2,7% детей;
- Гнойный вениткулит – 2,7% детей.



Диарея наблюдалась в основном у детей в возрасте до 3-х лет (69,2%), дети до 1 года составили 76%.

Спектр антибактериальных препаратов, применявшихся у детей с *Cl. difficile* - инфекцией:

- цефалоспорины II - IV поколений - 76,7%;
- фторхинолоны, аминогликозиды и карбапенемы - 21,2%;
- цефалоспорины I поколения, аминопенициллины и нитрофураны – 2,1%.

Тактика антибактериальной терапии у детей с *Cl. difficile* - инфекцией

- монотерапия – 65,5%;
- комбинированная или последовательная терапия двумя и более антибиотиками – 34,5%.

Частота выявления токсинов *Cl. difficile* у детей на различных этапах лечения антибактериальными препаратами:

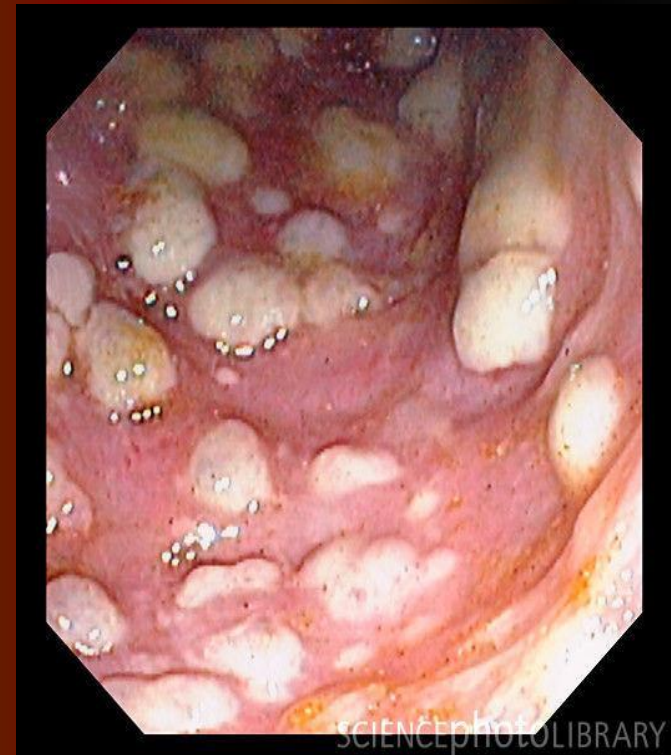
- получали антибиотики в амбулаторных условиях – 30,8%;
- получала антибиотики в стационаре – 64,2%.



Варианты антибиотико-ассоциированной *Cl. difficile* – инфекции:

(Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г., Юнес Б., 2011 г.)

- *Cl. difficile* – энтерит (30,0%).
- *Cl. difficile* - колит или энтероколит (без псевдомембран) (69,7%).
- Псевдомембранозный колит (0,3%).



SCIENCEPHOTOLIBRARY

Особенности клинической картины острого периода *Cl. difficile* - инфекции: (Мазанкова Л.Н., Юнес Б., 2010 г.)

- **Начало заболевания** острое на фоне антибиотикотерапии или через 1-2 недели после её окончания – у 100% детей;
- **Диарея** по типу гемоколита – у 69,7% детей, водянистая – у 30% детей;
- **Схваткообразные боли в животе** на фоне явлений метеоризма и нарастающего **пареза кишечника** - у 100% детей;
- **Лихорадка** до 38-39°C – у 98% детей;
- **Развитие эксикоза и гипопропротеинемии** – у 58% детей.



Клиническая картина антибиотикоассоциированного *Cl.difficile* – энтерита

- Начало заболевания – острое на фоне антибиотикотерапии или через 7-8 недель после её окончания
- водянистая диарея
- Схваткообразные боли в животе на фоне явлений нарастающего пареза кишечника
- Повышение температуры
- Возможно развитие эксикоза с гипопротеинемией и вторичной экссудативной энтеропатией

Клиническая картина *Cl.difficile* энтероколита.

1. Острое начало заболевания,
2. Явления энтероколита:
 - Частота дефекаций в сутки от 5 и более раз (в отдельных случаях до 20-30 раз),
 - Стул жидкий, слизь, зелень, гемоколит
 - Упорный характер энтероколита продолжительностью до 8-10 недель
3. Боли в животе- спастического характера, усиливающиеся при пальпации.
4. Фебрильная рецидивирующая лихорадка.



Особенности псевдомембранозного колита

- Острое начало с болью в животе спастического характера, анорексией, лихорадкой, интоксикацией, метеоризмом, диареей.
- Стул частый, жидкий, с примесью слизи и крови, иногда с обрывками фибриновых наложений.
- Возможно развитие эксикоза.
- При злокачественном (фульминантном) течении псевдомембранозного колита диарея может отсутствовать

вследствие молниеносного развития болезни; наоборот, у половины пациентов отмечается кишечная непроходимость и симптомы «острого живота», консервативная терапия часто неэффективна, что требует экстренного оперативного лечения (больным проводят субтотальную колэктомию).



Эндоскопические проявления инфекции *Clostridium difficile*.



Антибиотикассоциированный энтерит
КОЛИТ

Эрозивный колит

Псевдомембранный

Лабораторная диагностика

Cl.difficile – инфекции

- Прямое определение токсинов А и В в кале или культуре тканей (ИФА, хромотография)
- Культуральный метод с последующей идентификацией токсинов А и В
- Определение бинарного токсина (метод ПЦР)
- При необходимости типирования штаммов ПЦР-риботипирование

Показания к обследованию на *Cl. difficile*

- Тяжелая диарея, возникающая на фоне или после окончания антибиотикотерапии, химиотерапии
- При рецидивирующей диарее, когда другие причины исключены
- При внутрибольничных вспышках ОКИ с тяжелым течением

При спорадических случаях: определение токсинов А и В

При внутрибольничных вспышках: + культуральный метод
+/- ПЦР-риботипирование

Для исследования берутся образцы неоформленного стула

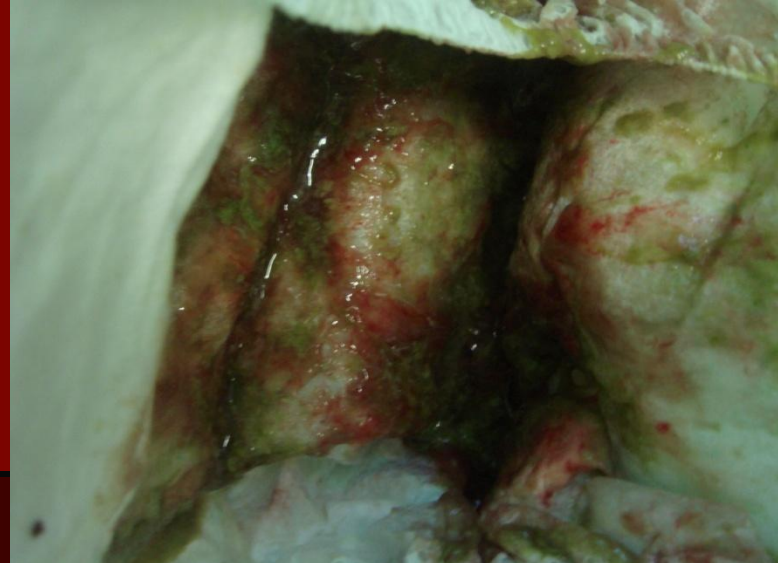
Условия хранения: t + 4-20°C

Необходимо повторное
исследование для контроля излеченности!

СОЧЕТАНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА И *Cl.difficile* – инфекции

- Длительность АБ терапии за 3 мес. до обследования была ↑ в группе без ВЗК (69%).
- Ни у одного пациента с ВЗК и клостридиозной инфекцией не проводилась терапия иммуносупрессивными препаратами
- У большинства пациентов исход заболевания был благоприятный, только у 1 пациента проводилось хирургическое лечение
- **ОТМЕЧЕН РОСТ КЛОСТРИДИОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВЗК И БЕЗ**
- **КЛОСТРИДИОЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ МОЖЕТ МАСКИРОВАТЬ СОБОЙ ВЗК**
- **ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ НЕ УВЕЛИЧИВАЕТ РИСК КЛОСТРИДИОЗА**

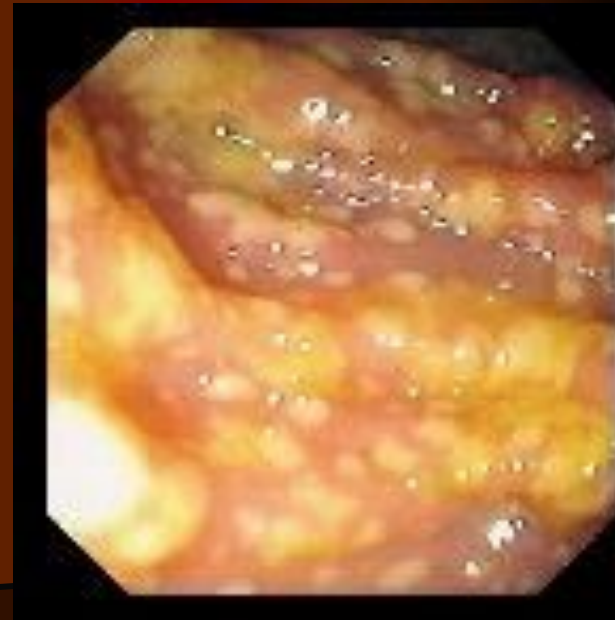
Исследование кала – выявлены токсины А и В Clostridium difficile



ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНЫЙ КОЛИТ – острое, тяжелое заболевание толстой кишки, связанное с применением антибиотиков и/или с хирургическим вмешательством на кишечнике, характеризующееся образованием на слизистой оболочке округлых фибринозных бляшек, сливающихся при прогрессировании процесса на фоне воспалительно-геморрагических изменений



**ПЕРВОЕ НАУЧНОЕ ОПИСАНИЕ
ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОГО КОЛИТА
СДЕЛАНО АМЕРИКАНСКИМ ХИРУРГОМ
J.Finney В 1893 ГОДУ,
ИЗМЕНЕНИЯ СО СТОРОНЫ
КИШЕЧНИКА ОН
ОПИСАЛ, КАК
«КОЛИТ,
НАПОМИНАЮЩИЙ
ДИФТЕРИЙНЫЙ»**



Факторы риска развития ПМК

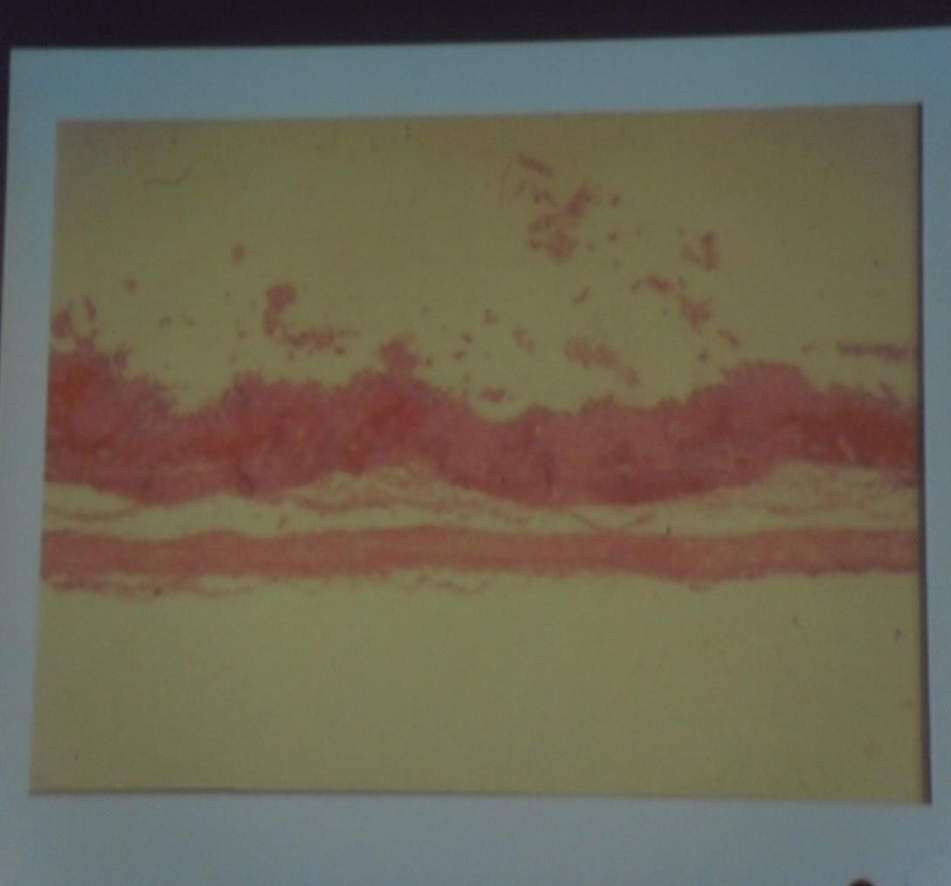
- Возраст младше 6 лет
- Госпитализация (нозокомиальная инфекция)
- Иммуносупрессия
- Уремия
- Ишемия кишечника
- Химиотерапия
- Хирургические вмешательства на кишечнике.

Патогенез ПМК, ассоциированного с *Cl. difficile*



- **Гистология:** дистрофические и атрофические изменения толстой кишки с массивными фибринозными наложениями на поверхности и отсутствие воспалительной инфильтрации в области собственной пластинки
- **Заключение:** псевдомембранозный колит.







Массы гомогенного эозинофильного экссудата с включениями некротизированных эпителиальных клеток на поверхности биоптата

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПМК

- Явления энтероколита, гемоколита
- Схваткообразные боли в животе, уменьшающиеся после стула
- Рецидивирующая лихорадка
- Лейкоцитоз > 15 тыс.
- Лейкоциты в кале
- Возможно развитие эксикоза с гипопротеинемией и вторичной экссудативной энтеропатией
- М.б. холероподобный вариант с летальным исходом

Диагностика ПМК

- Общий анализ крови – нейтрофильный лейкоцитоз, ускорение СОЭ
- Копроцитограмма - лейкоциты, эритроциты
- Колоноскопия с биопсией
- Интестиноскопия с биопсией слизистой тощей кишки
- Морфология биоптатов
- УЗИ брюшной полости и толстой кишки с наполнением
- КТ органов брюшной полости
- Обзорная рентгенограмма



Pseudomembranous colitis



Pseudomembranous colitis

ПМК = или \neq ААД?

**ПМК = или \neq
Cl.difficile-
инфекция?**



Pseudomembranous colitis



**Пробиотики в
лечении и
профилактике СДИ**



Этиотропное лечение *Cl.difficile*-инфекции

Препараты выбора (антибактериальные):

- Ванкомицин - 40 мг/кг/сутки per os 14 дней;
- Метронидазол* - 7,5 мг/кг x 3 p/сутки per os 10-14 дней;
- Альфа Нормикс (рифаксимин) – 200 мг x 3 p/сутки per os 10 дней (дети старше 12 лет)



* - По последним данным встречаются штаммы, резистентные к метронидазолу.

Альтернативные средства (пробиотики):

- Энтерол (*S. boulardii*) – 5 дней, затем
- Бифиформ-кидс, Бифиформ-малыш
Бифиформ, нормофлорины L и B
2-4 недели в период реконвалесценции.



Роль пробиотиков в предотвращении развития антибиотикассоциированной диареи и терапии клостридиозной инфекции

Lynne V. McFarland, США, 2006. Метаанализ 31 РПКИ



Антибиотикоассоциированная диарея

- 25 исследований (2810 пациентов) эффективности пробиотиков в предотвращении ААД
- 13 (52%) установили достоверное снижение риска ААД на фоне применения пробиотиков
- Достоверно снижали риск ААД пробиотические штаммы *S. boulardii*, *L.rhamnosus GG*; в отношении других пробиотических микроорганизмов достоверных данных не получено

Клостридиозная инфекция

- 6 исследований (354 пациента)
- 2 исследования (33%) установили достоверное снижение частоты рецидивов клостридиоза на фоне применения пробиотиков
- Только пробиотики, содержащие *S. Boulardii*, достоверно снижали вероятность рецидива заболевания

Saccharomyces boulardii в предотвращении антибиотико-ассоциированной диареи

- **Szajewska H., Mrukowicz J., 2005, Польша.**

(метаанализ 5 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований – 1076 пациентов)

- применение пробиотических препаратов на основе *S. boulardii* снижало риск развития антибиотико-ассоциированной диареи с 17,2% до 6,7%.

- **Kotowska M., Albrecht P., Szajewska H., 2005, Польша.**

(применение *S. boulardii* на фоне антибактериальной терапии у 269 детей в возрасте от 6 месяцев до 14 лет)

- уменьшение частоты диареи в группе детей, получавших пробиотик, по сравнению с плацебо с 23% до 7,5%.



Saccharomyces boulardii

NUMBER 1

PROBIOTIC DRUG WORLDWIDE FOR DIARRHEA*

- Bioflor
- Bioflora
- Codex
- Econorm
- Econormotil
- Enflor
- Enterol
- Florastor
- Floratil
- Florestor
- Inteflora
- Perenterol
- Perenteryl
- Precosa
- Reflor
- UL 250
- Ultra-levura
- Ultra-levure

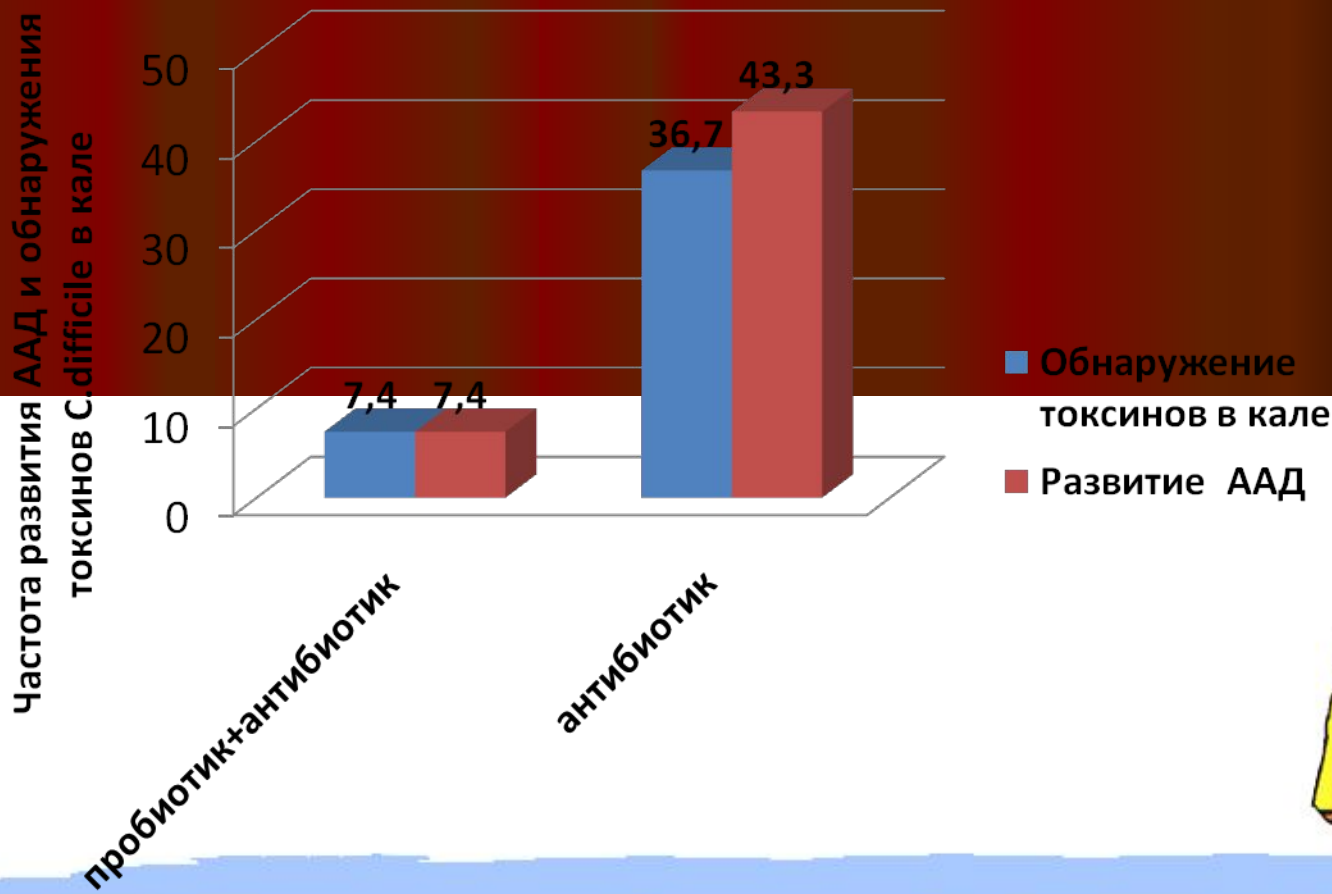


Эффективность *S.boulardii* в предотвращении антибиотикассоциированной диареи

- Предотвращение избыточного роста *C.difficile* в кишечнике (*Elmer GW et al., 1987*)
- Конкуренция за места адгезии к слизистой кишечника
- Продукции протеаз, инактивирующих рецепторы для токсина А *C.difficile* на энтероцитах (*Pothoulakis C. et al., 1993; Castagliuolo I et al., 1996*)
- Предотвращение адгезии *C.difficile* на энтероцитах (*Tasteyre A et al., 2002*)
- Повышение уровня анитоксических антител класса IgA в кишечнике (*Qamar A. et al., 2001*)
- Нормализация состава кишечной микрофлоры после антибактериальной терапии (*Barc MC et al., 2008*)

Роль пробиотиков в профилактике *C.difficile* – инфекции (Ivanko O.G., 2005)

- Применение пробиотика (*L.helveticus*+*L.rhamnosus*) на фоне антибактериальной терапии у детей



L. rhamnosus и L. acidophilus в предотвращении антибиотико-ассоциированной диареи

- **Taskal et al., Чехия, 1995.**
- 33 ребёнка с различной патологией ЖКТ, в том числе с антибиотико-ассоциированной диареей, наряду с традиционным лечением получали комбинацию L. rhamnosus и L. acidophilus, тогда как 42 ребёнка в контрольной группе лечились только традиционными средствами. Оказалось, что включение в комплекс терапевтических мероприятий пробиотиков более, чем в 3,5 раза сокращает длительность антибиотико-ассоциированной диареи и улучшает функциональное состояние ЖКТ у детей.

продолжительность диареи
(в днях)

- традиционное лечение + пробиотики
- традиционное лечение



Бифиформ - защита кишечной микрофлоры при приеме антибиотиков

	Enterococcus faecium, SF 68	Bifidobacterium longum, BB 46
Rifampicin	P	P
Penicillin	HP	P
Meticillin	P	P
Ampicillin	HP	P
Cefuroxim	P	HP
Aztreonam	P	P
Imipramin	P	P
Erythromycin	P	P
Gentamycin	HP	P
Tobramycin	P	P
Streptomycin	P	P

HP – нерезистентен, P – резистентен

- **Бифиформ** содержит штаммы бактерий с высоким уровнем антибиотикорезистентности
- Штаммы используемых бактерий тестируются и контролируются на регулярной основе

Бифиформ Бэби – комбинация **B. Lactis (BB12)** и **S. thermophilus (TH-4)**

- **Bifidobacterium lactis (BB12)** является одним из наиболее изученных штаммов пробиотиков, имеющих высокую антагонистическую активность и колонизационную резистентность в отношении патогенов.
(Salminen S, Benno Y, de Vos W. Intestinal colonization, microbiota and future probiotics. Asia Pac J Clin Nutr 2006)
- **BB12 и Streptococcus thermophilus (TH4)** используются в молочной индустрии с 1984 года
- Штаммы **B. Lactis (BB12)** и **S. thermophilus (TH-4)** с 2002 года разрешены для использования у детей раннего возраста
(Agency response letter GRAS Notice No GRN 000049, U.S. Food and Drug Administration Center for Food Safety and Applied Nutrition Office of Food Additive Safety, March 19, 2002)
- За 25 лет использования не было получено данных о плохой переносимости и побочных эффектах при использовании штаммов в качестве биологически активной добавки

Мероприятия по контролю за распространением *C. difficile* инфекции



- Надзор за распространением инфекции в стационаре: раннее выявление носителей *C. difficile* и контроль за резистентностью к антибиотикам
- Контроль за применением антибактериальных препаратов: особенно Фтрохинолоны и Цефалоспорины
- Использование дезинфицирующих средств: хлоргексидина, гипохлорида К и др.
- Мытье рук, использование перчаток при уходе за больным и контакте с предметами ухода
- Изоляция пациентов: на весь период заболевания и в течение 48 часов после нормализации стула
- Раннее назначение антибиотикорезистентных пробиотиков.



РЕЗЮМЕ:

- ***C. difficile*** – инфекция наблюдается у 17,8% детей, получавших антибиотики по поводу различных заболеваний, преимущественно инфекционных, реже хирургических и соматических;
- Фактором риска развития *C. difficile* - инфекции у детей раннего возраста является назначение им цефалоспоринов II-IV поколений при стационарном (чаще) и амбулаторном (реже) лечении (соотношение 2:1);
- Основной клинической формой *C. difficile* - инфекции у детей является гемоколит (69,7%), реже энтерит (30%), псевдомембранозный колит -0,3%.
- Профилактика антибиотикоассоциированных диарей и *C. difficile* - инфекции включает раннее назначение **антибиотикорезистентных пробиотиков**





- В связи с возрастающей частотой и степенью тяжести диареи, вызванной *Cl.difficile*, необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований в России по применению антибиотиков и пробиотиков для профилактики, лечения и предотвращения развития и рецидивов ААД у детей