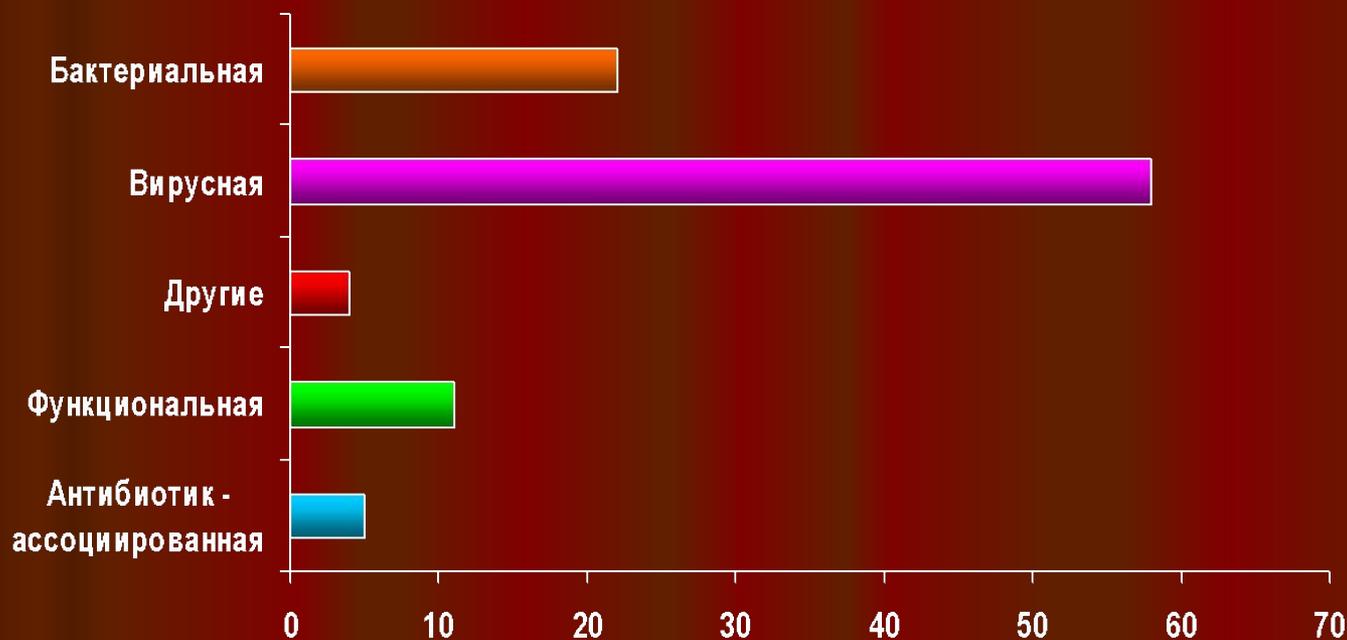


Антибиотикоассоциированные диареи и *C.l.difficile* – инфекция у детей



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

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ДИАРЕЙ (ВОЗ)

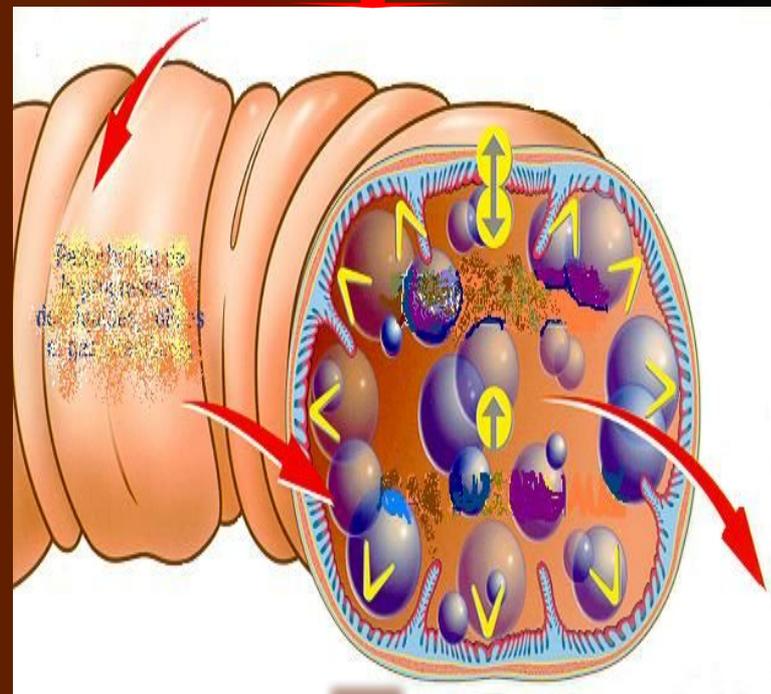


**ЕЖЕГОДНО
В МИРЕ
ГИБНУТ
ОТ ДИАРЕИ
5.000.000
ДЕТЕЙ**

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)

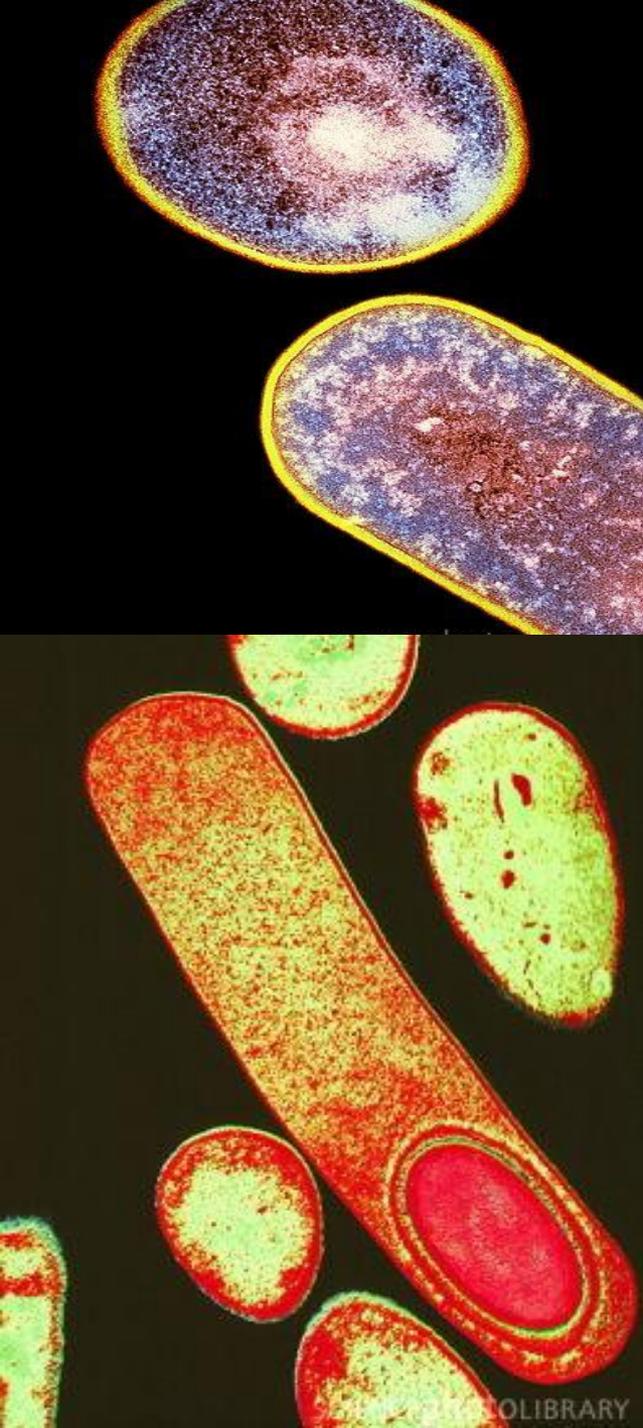
Не выявлен риск для ЦФ I и макролидов

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.

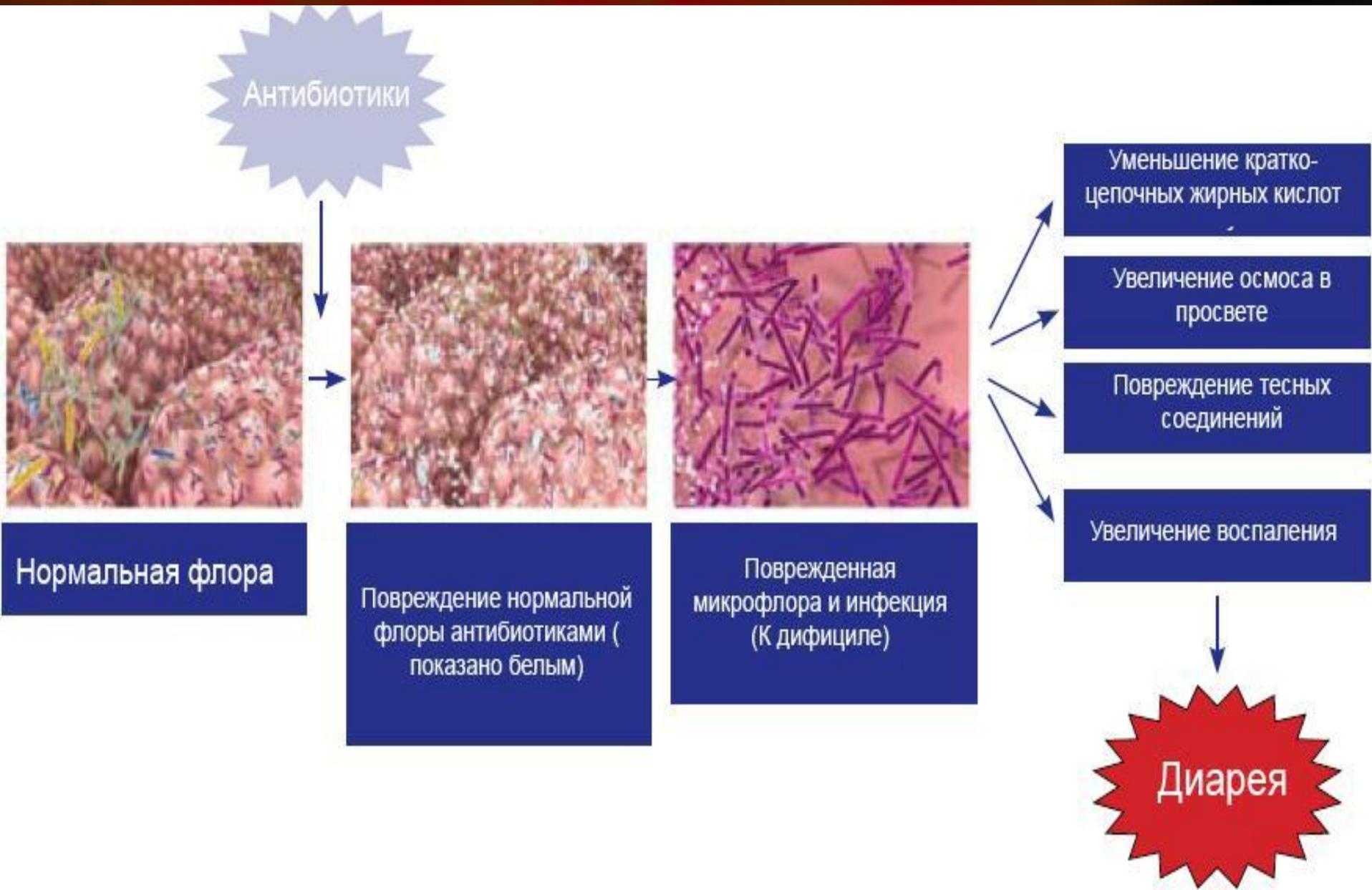
(Mitchell et al., США, 1996; Damrongmanee, Karapol, Таиланд, 2007; Ruszczynski et al., Польша, 2008).



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)**.



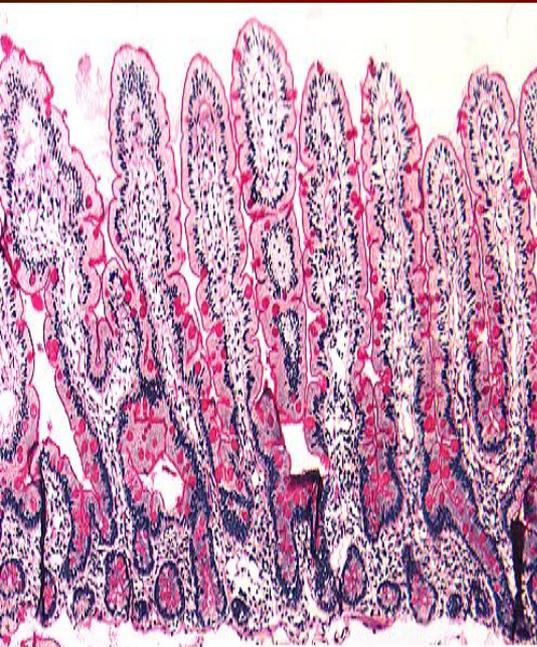
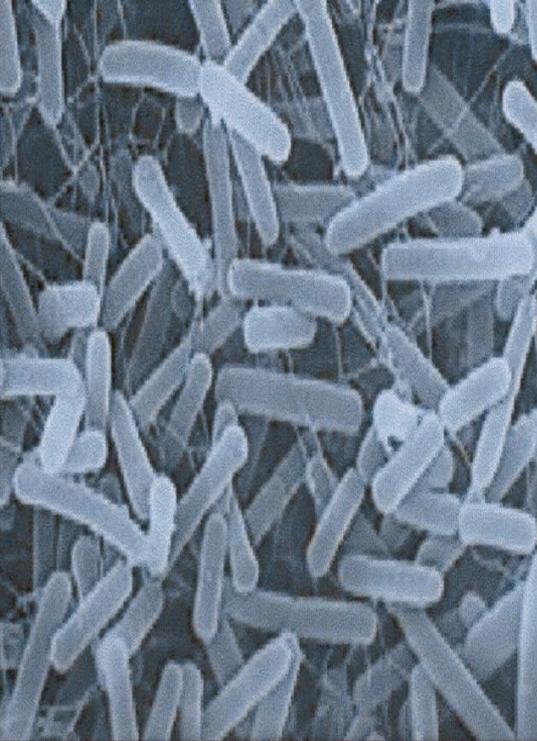
Побочные эффекты антибиотиков:

- 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:



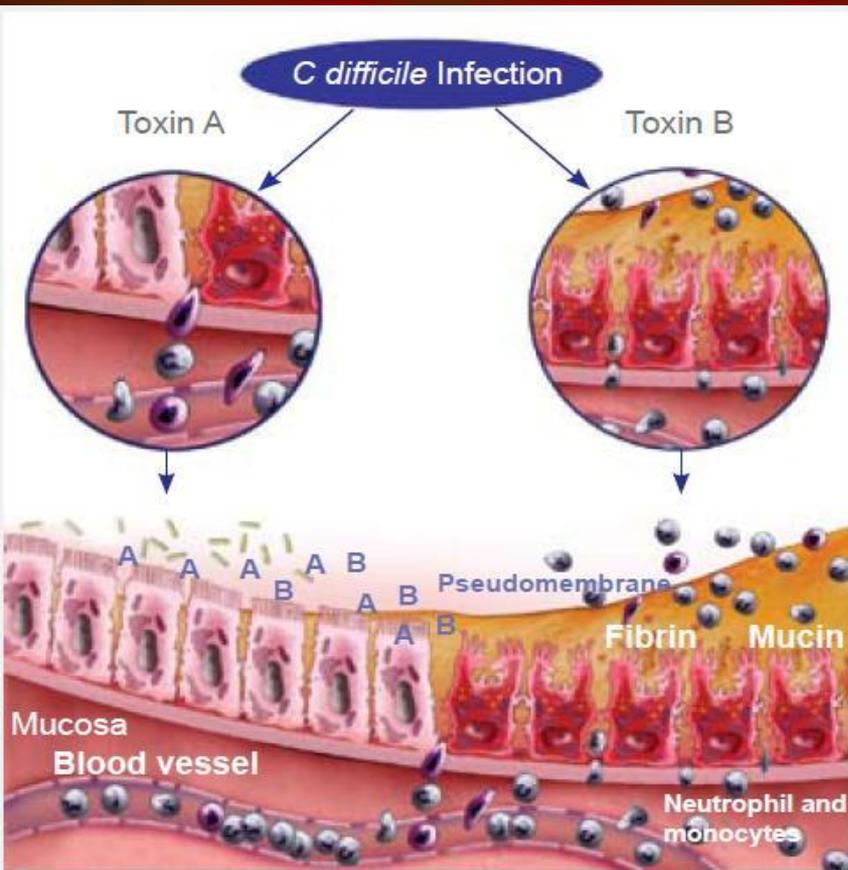
- помимо антибиотиков, *Cl. difficile* – инфекция может развиваться при назначении химиотерапии, противоопухолевых средств, иммунодепрессантов, препаратов золота, НПВС, нейролептиков, ингибиторов протонной помпы и других лекарственных средств;
- **возраст пациента** – у детей раннего возраста чаще встречается 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.)

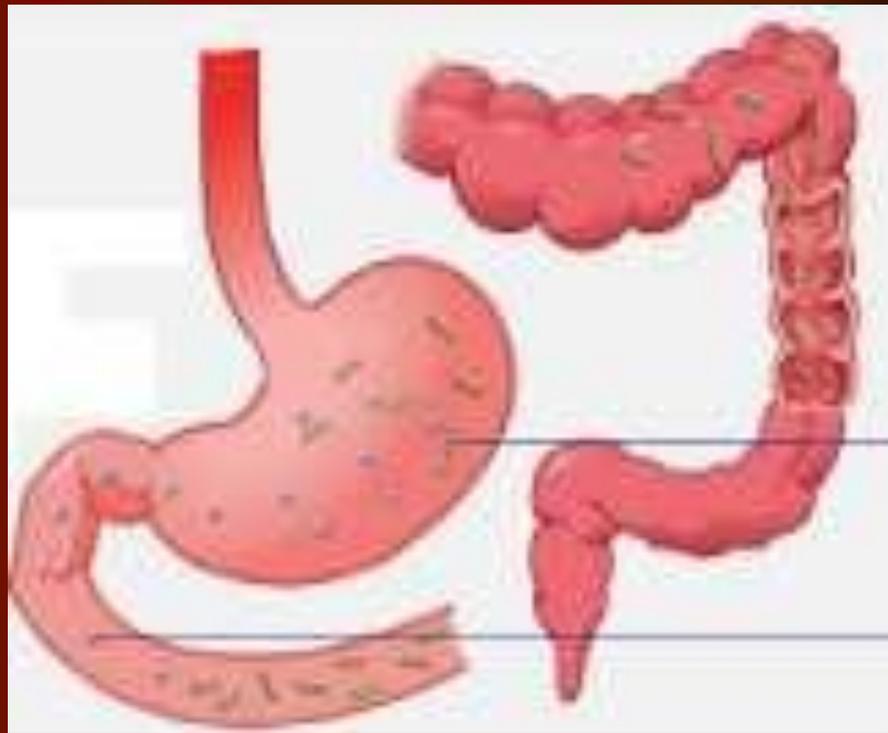


Патофизиология Клостридиум дифициле инфекции

- 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

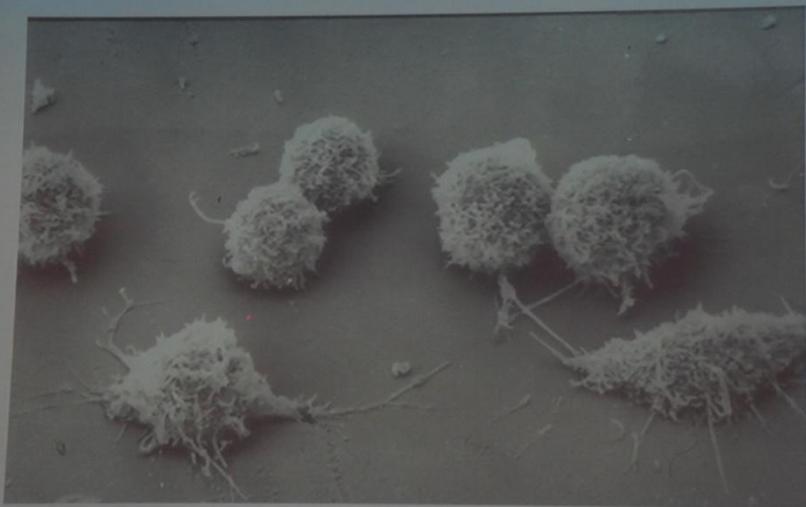
C difficile возращается в тонком кишечнике

C difficile передается фекально-оральным путем.

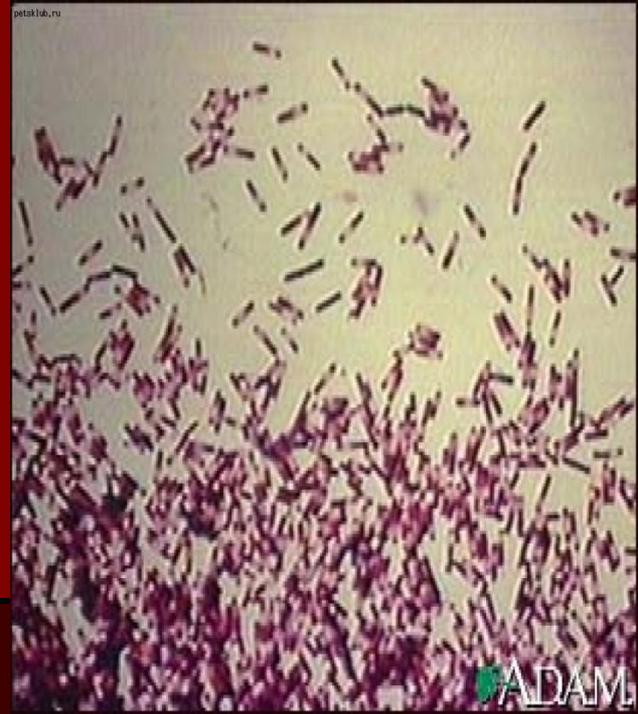
Она поглощается в **вегетативной форме** или **в форме спор**.

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



Бессимптомное носительство *Cl. difficile*

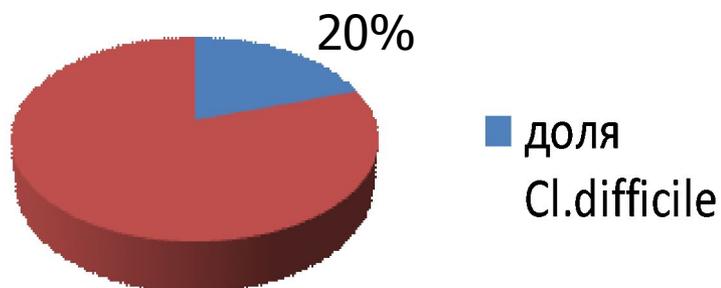
- Частота бессимптомного носительства у взрослых: 3-8% (в Европе 3-8%, в Японии – до 15%)
- У новорожденных часто выявляется *Clostridium difficile*, однако диарея развивается редко ввиду отсутствия рецепторов к токсину
- Колонизация *Cl. difficile* детей раннего возраста (15-20%) происходит на 1-2 месяце 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.

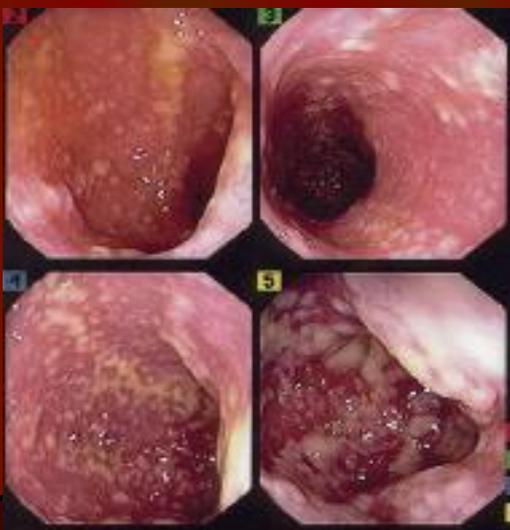
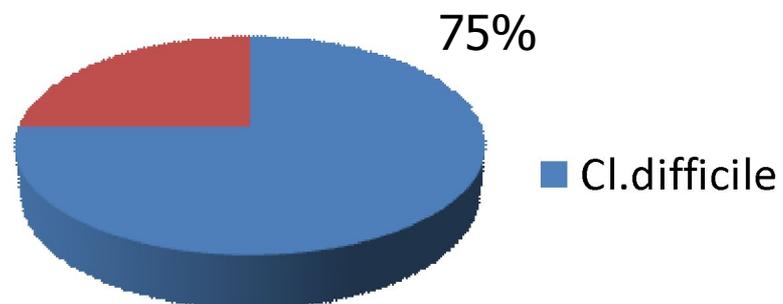


Удельный вес(%) Clostridium difficile в развитие антибиотико-ассоциированных поражений кишечника.

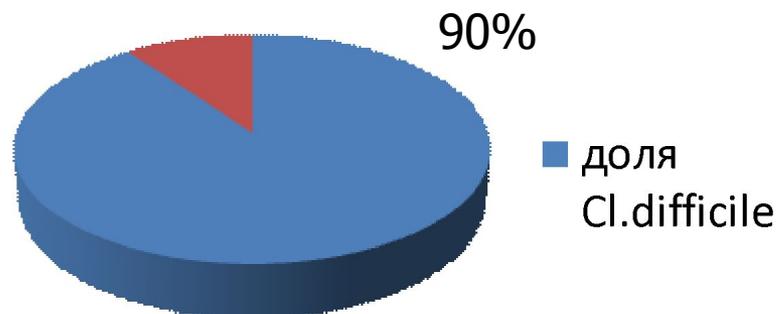
Антибиотико-ассоциированные
диареи



Антибиотико-ассоциированные
колиты

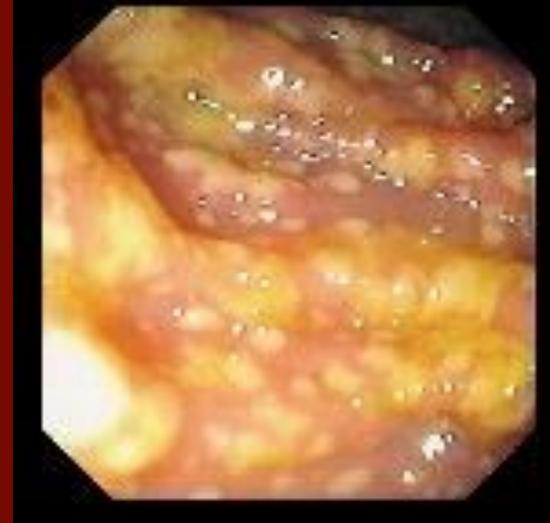


Псевдомембранозный колит



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

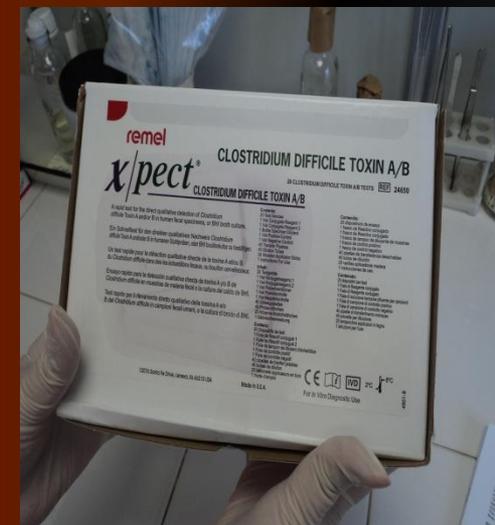


Обследовано 313 детей с инфекционной, соматической и хирургической патологией, госпитализированных в ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского за 2010-2011 гг.

- **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:

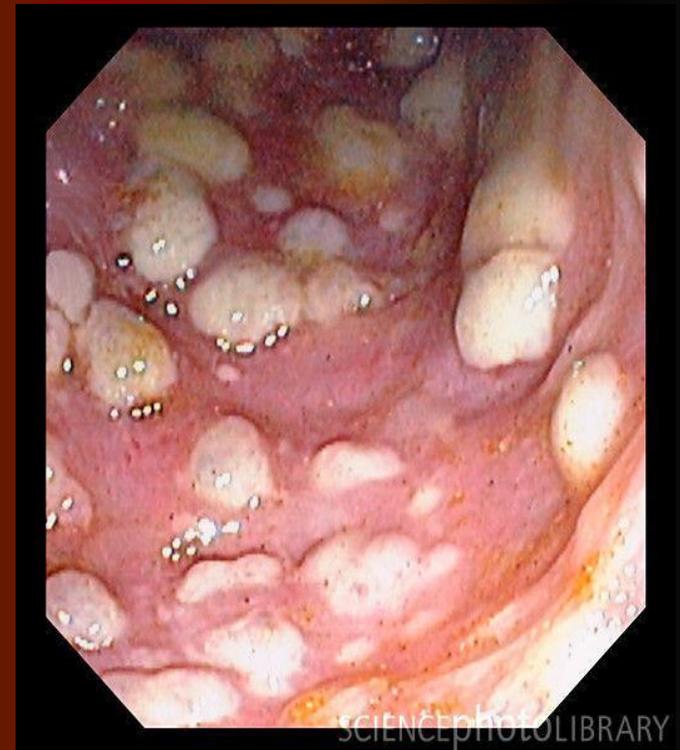
- получали антибиотики в амбулаторных условиях – 30,8%;
- получала антибиотики в стационаре – 64,2%.



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

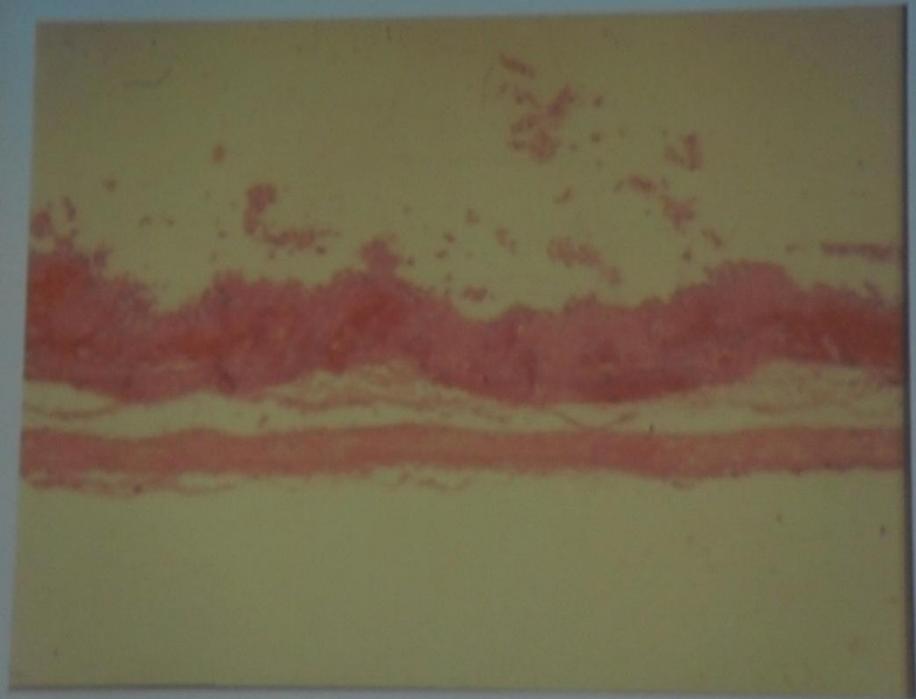
- Возраст младше 6 лет
- Госпитализация (нозокомиальная инфекция)
- Иммуносупрессия
- Уремия
- Ишемия кишечника
- Химиотерапия
- Хирургические вмешательства на кишечнике.

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?

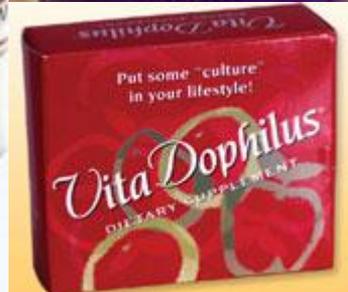
**ПМК = или \neq
Cl.difficile-
инфекция?**



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

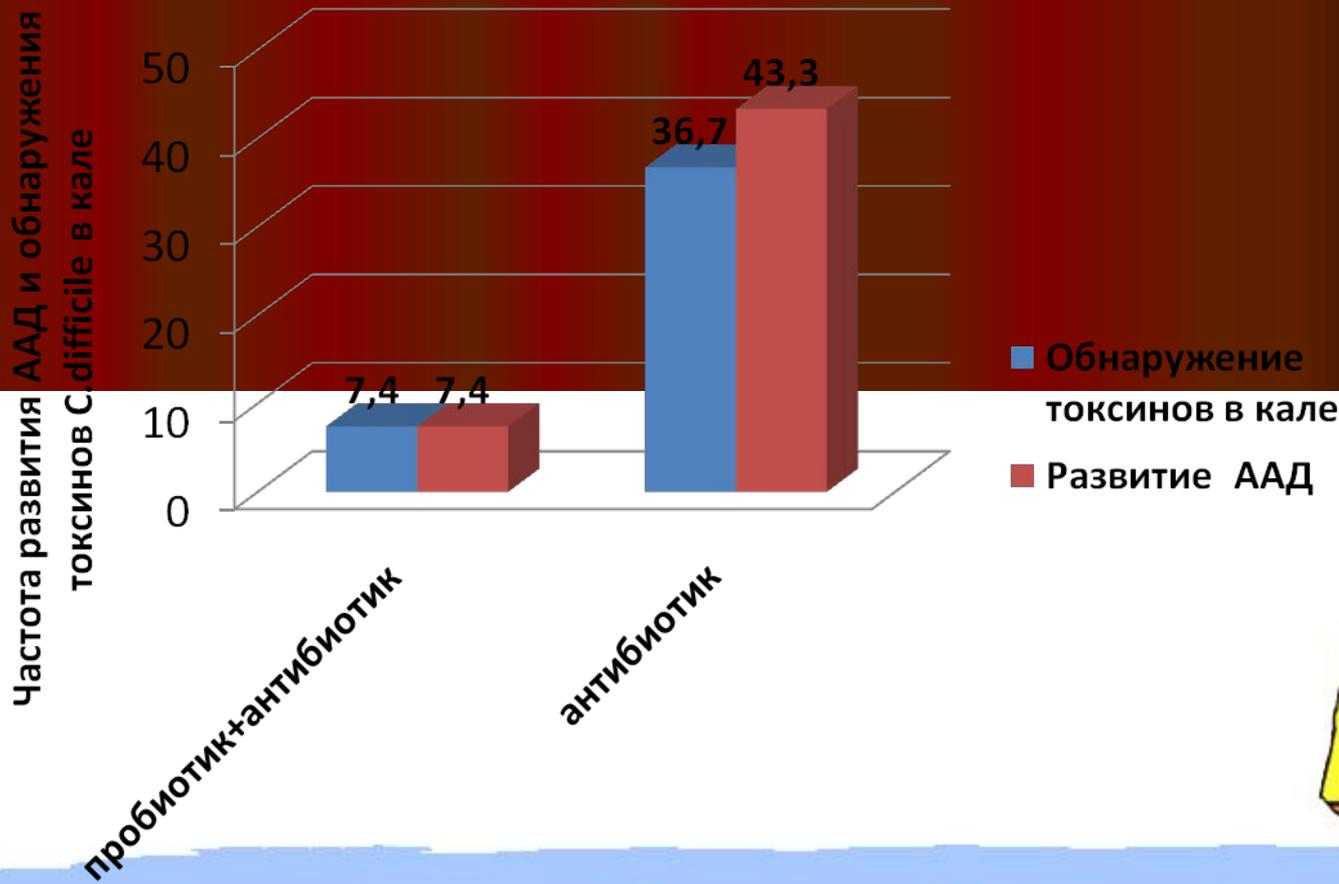


Эффективность *S.bouvardii* в предотвращении антибиотикассоциированной диареи

- 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 *Cl. difficile* инфекции



- Надзор за распространением инфекции в стационаре: раннее выявление носителей *Cl. 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 **антибиоткорезистентных 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