

УДК 616.21-022.6-036.1-053-2

**ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ
ДИАРЕИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА****FEATURES OF DEVELOPMENT OF ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA
IN IN EARLY CHILDHOOD****С.В. Попов¹, Т.А. Романова², Т.Ю. Лобода¹
S.V. Popov¹, T.A. Romanova², T.Yu. Loboda¹**¹⁾ Сумской государственный университет
Украина, 40018, г. Сумы, ул. Санаторная, 31²⁾ Белгородский государственный национальный исследовательский университет
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85¹⁾ Sumy State University
Ukraine, 40018, Sumy, Sanatornaya St., 31
²⁾ Belgorod National Research University
Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St, 85

E-mail: serevit712@mail.ru

Ключевые слова: острая респираторная инфекция, антибиотик-ассоциированная диарея.
Key words: acute respiratory infection, antibiotic associated diarrhea.

Аннотация. Целью исследования было изучение вероятности развития антибиотик-ассоциированной диареи у детей раннего возраста с признаками острой респираторной инфекции в зависимости от назначения пробиотических средств и длительности грудного вскармливания. Обследование проведено у 70 детей в возрасте от 1 до 3 лет, которые находились на стационарном лечении с диагнозом острая респираторная инфекция в форме тяжелого острого ринофарингита. Все пациенты получали антибиотики парентеральным путем, в возрастных дозировках, с момента поступления в стационар. Установлено, что вероятность развития антибиотик-ассоциированной диареи оказалась высокой и составила 61.4%, наиболее часто развивалась при использовании цефалоспоринов 3 поколения и препаратов пенициллинового ряда. Значения показателей соотношения шансов указывали на снижение риска развития антибиотик-ассоциированной диареи в 3.6 раза при назначении пробиотиков. Грудное вскармливание уменьшало вероятность антибиотик-ассоциированной диареи в 2.7 раза.

Resume. The object of the study was to investigate the probability of the antibiotic associated diarrhea development for the children with the symptoms of acute respiratory disease depending on the application of the probiotic drugs and the duration of the breastfeeding. A survey was done for 70 children aged 1 to 3 years with the diagnosis of acute respiratory infection in the form of a severe acute rhinopharyngitis. All the patients received antibiotics, by parenteral way, in the age dosages, since admission. The probability of the antibiotic associated diarrhea development was high and amounted to 61.4%, most often developed using the 3rd generation cephalosporin and penicillin drugs. If the patients received probiotics, the values of the odds ratios indicated a decrease in the risk of antibiotic associated diarrhea in 3.6 times. The breastfeeding reduced the antibiotic associated diarrhea development in 2.7 times.

Введение

Патология органов дыхания является одной из ведущих причин заболеваемости и летальности в детском, в первую очередь в раннем возрасте. Большая часть обращений к педиатру или к врачу общей практики обусловлено острыми респираторными инфекциями (ОРИ). Высокая заболеваемость ОРИ сохраняется в течение всего года, но она более значительна в осенне-зимний период. Во время эпидемий гриппа до 90% детей переносят ту или иную форму респираторной патологии. В течение года у одного ребенка может регистрироваться до 8 заболеваний в год. Чаше заболевают дети в возрасте от 6 месяцев до 6 лет с пиком в 3–6 лет, особенно посещающие дошкольные учреждения в течение первого года. Основным этиологическим фактором ОРИ являются вирусы – более чем в 90% случаев, хотя в дальнейшем возможно присоединение бактериальной инфекции [Антипкин и др., 2008; Крамарев, 2008].

Риск возникновения последней, тяжесть состояния ребенка, возраст, опасение осложнений со стороны родителей и врача, а также другие факторы приводят к включению в комплексное лечение антибиотиков. При анализе особенностей медикаментозной терапии в трех ведущих европейских



странах было отмечено, что антибактериальные средства были наиболее часто применяемыми средствами, особенно в возрасте до 2-х лет, когда они назначаются в 48% случаев при посещении врача [Sturkenboom et al., 2008; Clavenna, Bonati, 2009]. Негативные аспекты неконтролируемой антибиотикотерапии известны – аллергические реакции, повышение резистентности патогенных микроорганизмов, изменение нормального микробного пейзажа макроорганизма, развитие антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) [Юлиш и др., 2008]. Частота последней может быть различной, от 5 до 62% и больше, в зависимости от возраста, типа антибиотика, предшествующей истории заболевания [Alam, Mushtaq, 2009; Johnston et al., 2011]. Возникновение ААД усугубляет тяжесть течения заболевания, заставляет изменять состав лекарственной терапии. В ряде случаев последствия ААД в виде функциональных нарушений деятельности желудочно-кишечного тракта могут выявляться значительно дольше собственно ОРИ и создавать условия для формирования хронической патологии. Выявление факторов, способных замедлить или предупредить развитие ААД представляется актуальной задачей.

Цель

Целью настоящего исследования было изучение вероятности развития ААД у детей раннего возраста с признаками ОРИ в зависимости от назначения пробиотических средств и длительности грудного вскармливания.

Материалы и методы

Исследование было проведено у 70 детей в возрасте от 1 до 3 лет, которые находились на стационарном лечении с диагнозом ОРИ в форме тяжелого острого ринофарингита. Все пациенты получали антибиотики парентеральным путем в возрастных дозировках с момента поступления в стационар. У 26 детей (37.1%) антибактериальная терапия сопровождалась назначением пробиотиков в возрастных дозировках. Оценивалась частота развития ААД в зависимости от назначения/не назначения биопрепаратов, варианта антибиотикотерапии, а также длительности грудного вскармливания на первом году жизни, до 6 месяцев жизни или старше, до 1 года.

Статистическая обработка включала определение значения доли исследуемого признака, для анализа взаимосвязи с назначением биопрепаратов, длительности грудного вскармливания использовалось соотношение шансов (СШ). Достоверность полученных данных рассчитывалась по критериям χ^2 и Фишера.

Результаты и их обсуждение

После поступления в стационар все дети получали антибактериальные средства парентеральным путем в возрастных дозировках. Вводились антибиотики пенициллинового ряда, цефалоспорины, макролиды. Чаще всего дети получали цефалоспорины 3 поколения – в 46% случаев, реже цефалоспорины 1 поколения и макролиды – 24% и 20%, пенициллинового ряда – лишь в 10% случаев.

Решение вопроса о необходимости использования антибиотиков является одним из главных и постоянных составляющих выбора терапии ОРИ. Выделяют следующие показания к назначению антибиотиков: повышение температуры тела выше 38°C более 3 дней, наличие одышки без обструкции и асимметрии хрипов, лейкоцитоз (выше $15 \times 10^9/\text{л}$), острый средний отит, тонзиллит стрептококковой этиологии, синусит с болями и отеком лица, бронхит, вызванный атипичной флорой (хламидии, микоплазма), пневмония [Крамарев, 2008].

В действительности антибиотики назначаются значительно чаще вследствие различных факторов, в числе которых, видимо, доминируют опасения врача и родственников пациента относительно возможности развития осложнений ОРИ. Трудно предположить, что у половины детей с ОРИ медикаментозные вещества действительно показаны. В развитых странах необоснованное и нерациональное использование антибактериальных средств отмечается в 25–40% случаев [Юлиш и др., 2008].

Развитие ААД было отмечено в течение первой – начале второй недели после введения антибиотиков. Критериями ААД были три или более эпизодов неоформленного стула в течение двух или более последовательных дней. В целом симптомы ААД были отмечены у 43 детей из 70, что составило 61.4%. Литературные данные указывают, что частота ААД может составлять от 5 до 62%. В то же время частые ОРИ с назначением лекарственной терапии, предшествующие эпизоды антибактериальной терапии могут повышать риск развития ААД [Arvola et al., 1999; Johnston et al., 2011].

Была определена частота развития ААД в зависимости от назначаемого препарата (табл. 2).



Таблица 1
Table. 1.

Частота развития антибиотик-ассоциированной диареи в зависимости от варианта антибиотикотерапии
Development frequency an antibiotic of the associated diarrhea depending on antibiotikoterapiya option

Антибиотики Antibiotics	ААД (+) Абс. знач./Всего/% AAD Abs. value /Total/%	ААД (-) Абс. знач./Всего/% AAD Abs. value /Total/%	Значение достоверности Confidence value
Пенициллинового ряда Penicillin lines	7/7/100	-/-/-	-
Цефалоспорины 1 поколения Cephalosporins 1st generation	5/17/29.4	12/17/70.6	0.02
Цефалоспорины 3 поколения Cephalosporins 3rd generation	28/32/87.5	4/32/12.5	0.0007
Макролиды. Macrolides	4/14/28.6	10/14/71.4	0.03

Наиболее часто ААД отмечалась у детей, получавших антибиотики пенициллинового ряда и цефалоспорины 3 поколения, реже цефалоспорины 1 поколения и макролиды, что в целом соответствует литературным данным. Разница в действии препаратов может быть обусловлена особенностями воздействия конкретного препарата.

Наиболее частая причина ААД связана с замещением нормальной микрофлоры условно-патогенными и патогенными микроорганизмами, что приводит к снижению метаболизма углеводов и желчных кислот и развитию осмотической или секреторной диареи, которая в целом универсальна для действия антибиотиков разных групп. Однако возможно и непосредственно стимулирующее действие на моторику кишечника, возможное для макролидов, послабляющим действием дополнительных компонентов препаратов, в частности, клавулановой кислоты [McFarland, 2008; Johnston et al., 2011].

Для предупреждения развития ААД 26 детям (37.1%) были назначены биопрепараты-пробиотики в возрастных дозировках одновременно с назначением антибактериального средства. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2
Table. 2

Частота развития антибиотик-ассоциированной диареи в зависимости от варианта антибиотикотерапии и назначения биопрепаратов
Development frequency an antibiotic of the associated diarrhea depending on option of an antibiotikoterapiya and purpose of biological products

Антибиотики Antibiotics	ААД (+) Абс. знач./Всего/% AAD Abs. value /Total/%	ААД (-) Абс. знач./Всего/% AAD Abs. value /Total/%	Значение достоверности Confidence value
Пенициллинового ряда. Penicillin lines	3/7/42.8	4/7/57.14	0.4
Цефалоспорины 1 поколения Cephalosporins 1st generation	3/17/17.7	2/17/11.8	0.3
Цефалоспорины 3 поколения Cephalosporins 3rd generation	19/32/59.4	9/32/28.1	0.009
Макролиды. Macrolides	1/14/7.1	3/14/21.4	0.3

Из 26 пациентов, принимавших биопрепараты, у 6 (23.08%) развилась ААД, а у 20 (76.92%) не развилась (p=0.0001). В то же время из 44, что не принимали биопрепараты, у 37 (84.1) развилась ААД, у 7 (15.91) не развилась (p=0.00005). Таким образом, полученные данные показывали эффективность назначения пробиотиков. При изучении воздействия последних от варианта антибиотикотерапии достоверная разница получена лишь для цефалоспоринов 3 поколения. Однако это могло зависеть от количества наблюдений.

Литературные данные об эффективности биопрепаратов, в частности, пробиотиков, имеют противоречивый характер. Указывается, что их применение для предупреждения возникновения нозокомиальных инфекций у детей в отделении интенсивной терапии имело скорее отрицательный результат [Honeycutt et al., 2007].

В другом исследовании использовались три биопрепарата: Bifidobacterium longum PLO3, Lactobacillus rhamnosus KL53A, Lactobacillus plantarum PLO2 на фоне терапии ОРВИ у детей. Это привело к снижению частоты стула, однако не влияло на длительность диареи [Szymański et al., 2008]. Исследование, включающее изучение эффекта назначения пробиотиков у 1000 детей в возрасте до 5 лет, показало уменьшение частоты бактериальных инфекций и гастроинтестинальных осложнений [Lin et al., 2009; Nao et al., 2015].

Была проанализирована частота развития антибиотик-ассоциированной диареи в зависимости от наличия и длительности грудного вскармливания (табл. 3). Из 70 детей 38 находились на грудном вскармливании до 6-месячного возраста, а 10 детей – более 6-месячного возраста.

В целом данные показывали более низкую вероятность развития антибиотик-ассоциированной диареи при наличии грудного вскармливания, в обоих вариантах она была достоверно ниже. Ожидаемо более длительное грудное вскармливание давало лучший эффект. Около 80% с его длительностью более 6 месяцев не развивали ААД, а до 6 месяцев – лишь 65.8%.

Таблица 3
Table. 3

**Частота развития антибиотик-ассоциированной диареи
в зависимости от наличия и длительности грудного вскармливания**
**Development frequency an antibiotic of the associated diarrhea
depending on existence and duration of breastfeeding**

Группы Groups	ААД (+) Абс. знач./Всего/% AAD Abs. value /Total/%	ААД (-) Абс. знач./Всего/% AAD Abs. value /Total/%	Значение достоверности Confidence value
Грудное вскармливание в возрасте до 6 месяцев Breastfeeding to the age of 6 months	13/38/34.2	25/38/65.8	0.004
Грудное вскармливание в возрасте больше 6 месяцев. Breastfeeding aged more than 6 months	2/10/20	8/10/80	0.01

Роль грудного вскармливания в обеспечении нормального роста и развития ребенка сложно переоценить, исследователи постоянно открывают его новые позитивные свойства. Значительный интерес представляет его влияние на становление и поддержание микробиома, а также на развитие иммунной системы [Thompson et al., 2015]. Известным фактом является наличие в материнском молоке состава веществ, являющихся медиаторами созревания иммунной системы. Эта группа многочисленна и включает ряд микронутриентов, иммуноглобулины, факторы, способствующие пролиферации микробиома, а также гормоны, факторы роста, цитокины. К числу последних относят IL6, IL8, TNF- α , IL10, TGF β 1, TGF β 2, действие которых заключается в сложном балансе модулирующих влияний на иммунную систему [Walker A., 2010; Gregory, Walker, 2013]. Количество и качество профакторов развития иммунной системы в грудном молоке нестабильно. Оно изменяется как в зависимости от индивидуальных особенностей организма матери, так и в динамике периода лактации. Детальные особенности и пути воздействия компонентов грудного молока на иммунную систему до сих пор окончательно не установлены. Однако результирующим моментом является модулирующее действие, как с усилением иммунного ответа, так и с повышением толерантности, также являющимся непрерывным атрибутом адекватного развития ребенка [Gregory, Walker, 2013; Li et al., 2014]. Более высокий уровень зрелости иммунной системы и микробиома, возможно, один из ключевых факторов предупреждения развития антибиотик-ассоциированной диареи.

Была проведена оценка соотношения шансов влияния назначения пробиотиков и длительности грудного вскармливания на развитие ААД (рис. 1).

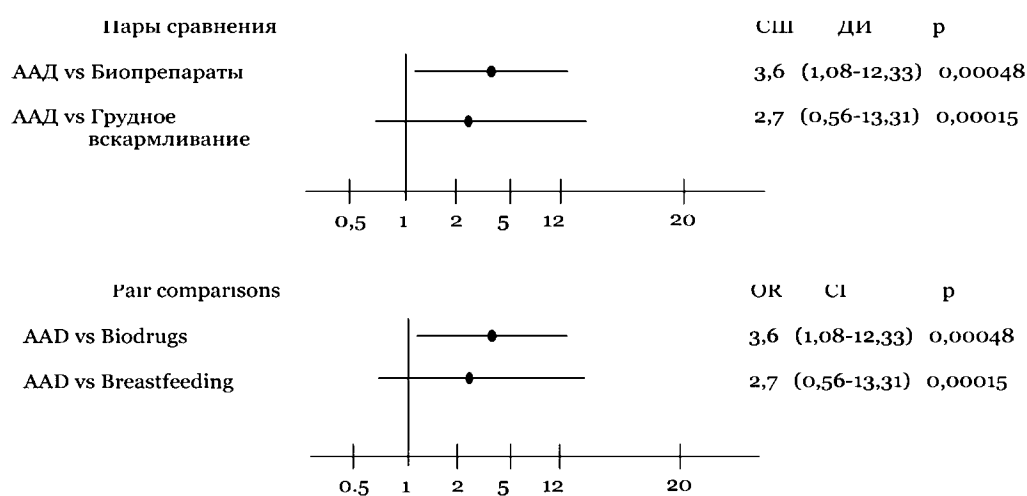


Рис. 1. Шансы отсутствия ААД в зависимости от назначения биопрепаратов и длительности грудного вскармливания

Fig. 1. Chances of lack of AAD depending on appointment biological products and duration of breastfeeding

Для этого было взято определение соотношения шансов. Определялась зависимость отсутствия ААД и, с другой стороны, назначения биопрепаратов. Аналогичным образом рассчитывалась



вероятность влияния грудного вскармливания. Были получены данные, согласно которым зависимость от назначения биопрепаратов составила 3.6, от грудного вскармливания несколько меньше – 2.7.

Выводы

Вероятность развития ААД оказалась высокой и составила 61.4%, что определялось особенностями антибактериальной терапии.

Назначение биопрепаратов-пробиотиков может снижать риск развития ААД в 3.6 раза, тогда как грудное вскармливание – в 2.7 раза.

Список литературы References

- Антипкин Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманец Т.Р. 2008. Принципы диагностики и лечения негоспитальных пневмоний у детей. *Здоров'я України*. 24 (1): 11–13.
- Antipkin Ju.G., Lapshin V.F., Umanec T.R. 2008. Principy diagnostiki i lechenija negospital'nyh pnevmonij u detej [The principles of diagnostics and treatment of not hospital pneumonia at children]. *Zdorov'ja Ukraïni*. 24 (1): 11–13. (in Russian)
- Крамарев С.А. 2008. Рациональная терапия наиболее распространенных инфекций: решенные и нерешенные вопросы [Rational therapy of the most widespread infections: the resolved and unresolved questions]. *Здоров'я України*. 24 (1): 30–31.
- Kramarev S.A. 2008. Racional'naja terapija naibolee rasprostranennyh infekcij: reshennye i nereshennye voprosy. *Zdorov'ja Ukraïni*. 24 (1): 30–31. (in Russian)
- Юлиш Е.И., Коринева Л.С., Ярошенко С.Я. 2008. Рациональный выбор антибактериальной пневмонии внебольничных бактериальных инфекций ЛОР-органов и органов дыхания у детей. *Здоровье ребенка*. 10 (1): 21–26.
- Julish E.I., Korineva L.S., Jaroshenko S.Ja. 2008. Racional'nyj vybor antibakterial'noj pnevmonii vnebol'nichnyh bakterial'nyh infekcij LOR-organov i organov dyhanija u detej [Rational choice of antibacterial pneumonia of extra hospital bacterial infections of ENT organs and respiratory organs at children]. *Zdorov'e rebenka*. 10 (1): 21–26. (in Russian)
- Alam S., Mushtaq M. 2009. Antibiotic associated diarrhea in children. *Indian Pediatr*. 46 (6): 491–496.
- Arvola T., Laiho K., Torkkeli S., Mykkänen H., Salminen S., Maunula L., Isolauri E. 1999. Prophylactic *Lactobacillus GG* reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics*. 104 (5): e64. Available at: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/104/5/e64>.
- Clavenna A., Bonati M. 2009. Drug prescriptions to outpatient children: a review of the literature. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 65 (8): 749–755.
- Gregory K.E., Walker W.A. 2013. Immunologic Factors in Human Milk and Disease Prevention in the Preterm Infant. *Curr Pediatr Rep*. 1 (4): doi: 10.1007/s40124-013-0028-2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3877694>.
- Hao Q., Dong B.R., Wu T. 2015. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. (2): CD006895. doi: 10.1002/14651858.CD006895.pub3. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006895.pub3/full>
- Honeycutt T.C., El Khashab M., Wardrop R.M. 2007. Probiotic administration and the incidence of nosocomial infection in pediatric intensive care: a randomized placebo-controlled trial. *Pediatr. Crit. Care Med*. 8 (5): 452–458.
- Johnston B.C., Goldenberg J.Z., Vandvik P.O., Sun X., Guyatt G.H. 2011. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. (11): CD004827. doi:10.1002/14651858.CD004827.pub3. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004827.pub3/full>.
- Li F, Jin X, Liu B, Zhuang W, Scalabrin D. Follow-up formula consumption in 3- to 4-year-olds and respiratory infections: an RCT. *Pediatrics*. 2014 Jun;133(6):e1533-40. doi: 10.1542/peds.2013-3598. Epub 2014 May 19. Available at: <http://pediatrics.aappublications.org/content/133/6/e1533>.
- Lin J.S., Chiu Y.H., Lin N.T., Chu C.H., Huang K.C., Liao K.W., Peng K.C. 2009. Different effects of probiotic species/strains on infections in preschool children: A double-blind, randomized, controlled study. *Vaccine*. 27 (7): 1073–1079.
- McFarland L.V. 2008. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol*. 3 (5): 563–578.
- Sturkenboom M., Verhamme K., Nicolosi A. 2008. Drug use in children: cohort study in three European countries. *BMJ*. 337. a2245. Available at: <http://www.bmj.com/content/337/bmj.a2245.long>
- Szymański H., Armańska M., Kowalska-Duplaga K., Szajewska H. 2008. *Bifidobacterium longum* PLO3, *Lactobacillus rhamnosus* KL53A, and *Lactobacillus plantarum* PLO2 in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a randomized controlled pilot trial. *Digestion*. 78 (1): 13–17.
- Thompson A.L., Monteagudo-Mera A., Cadenas M.B., Lampl M.L., Azcarate-Peril M.A. 2015. Milk- and solid-feeding practices and daycare attendance are associated with differences in bacterial diversity, predominant communities, and metabolic and immune function of the infant gut microbiome. *Front Cell Infect Microbiol*. 5:5:3. doi: 10.3389/fcimb.2015.00003. eCollection 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4318912>.
- Walker A. 2009. Breast milk as the gold standard for protective nutrients. *J Pediatr*. 156 (2): 3–7.