

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

УДК: 616.2-002-036.11-085.33-06:616.34-008.314.4-053.2(043.3)

Нехаєнко Ірина Володимирівна

**Особливості виникнення антибіотикоасоційованої діареї у дітей з
гострими респіраторними захворюваннями**

14.01.38 - загальна практика – сімейна медицина

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник :
доктор медичних наук
професор Попов Сергій Віталійович

Суми 2017

ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	3
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	7
РОЗДІЛ 2 ОБ’ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	18
1.1 ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ДІТЕЙ.	18
1.2 МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ХВОРИХ.....	19
1.3 СТАТИСТИЧНА ОБРОБКА ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	19
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ	20
2.1 АНАМНЕСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІЧНИХ ГРУП ХВОРИХ	20
2.2 СПАДКОВИЙ АНАМНЕЗ ДІТЕЙ	26
2.3 КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГРЗ у ДІТЕЙ	32
2.4 ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ААД.....	33
РОЗДІЛ 4 ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	37
ВИСНОВКИ.....	40
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	41
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	42

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ААД— антибіотикоасоційована діарея

АБ—антибіотики

ВООЗ – всесвітня організація охорони здоров'я

ГРВІ— гостра респіраторна вірусна інфекція

ГРЗ—гострі респіраторні захворювання

ІААД—ідіопатична антибіотикоасоційована діарея

ПМК—пседомембранозний коліт

СШ—співвідношення шансів

ШКТ—шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) являються однією із найбільш частих патологій в дитячому віці, особливо у дітей до 3 років. Респіраторні інфекції щорічно зумовлюють більше половини всіх випадків гострих захворювань серед дітей. Щорічно 4-5 млн дітей в Україні хворіють на гострі респіраторні захворювання з розвитком ускладнень. На сьогодні доведено, що системна антибактеріальна терапія показана лише при наявності бактеріальних ускладнень та при розвитку певної симптоматики. У 5–30 % дітей найчастішим ускладненням ГРЗ є середній отит. Залучення слизової приносних пазух до запалення при застуді — один із патогенетичних етапів розвитку хвороби, однак в 5–13 % дітей все ж можливим ускладненням є гострий бактерійний синусит . Після перенесеного ГРЗ спостерігається також суперінфекція нижніх дихальних шляхів *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *H.influenzae* або *Streptococcus pyogenes*, а менінгококова суперінфекція частіше ускладнює перенесений грип . Проте на практиці часто також часто має місце безпідставне призначення АБ. Згідно даних В.К. Таточенко, АБ при неускладнених ГРВІ у дітей до двох років, котрі звернулися за медичною допомогою застосовують, в Франції в 24% випадків, в США—в 25%, в Канаді—38%, в Данії—в 60%, а в Китаї в 97% випадків. В результаті, невмотивоване проведення антибактеріальної терапії може призвести до різноманітних ускладнень, зокрема з боку шлунково-кишкового тракту це найчастіше виникнення антибіотикоасоційованої діареї (ААД). Згідно даних різних джерел її частота складає від 20 до 60% у дітей, котрі отримують антибіотик. Розвиток антибіотикоасоційованої діареї ускладнює течію основного захворювання, це в подальшому погіршує прогноз що до стану здоров'я дитини. За цих умов є необхідними зміни в складі антибактеріальної терапії та введення додаткових лікарських засобів для лікування антибіотикоасоційованої діареї. Тому виявлення факторів що впливають на розвиток антибіотикоасоційованої діареї являється досить актуальною задачею лікаря загальної практики сімейної медицини.

Мета. Виявлення особливостей виникнення антибіотикоасоційованої діареї у дітей з гострими респіраторними захворюваннями з метою підвищення ефективності лікування гострих респіраторних захворювань у дітей

Задачі дослідження:

1. Визначити вплив факторів постнатального періоду розвитку дитини та факторів анамнезу життя на вірогідність розвитку ААД.
2. Встановити фактори спадкового анамнезу, котрі мають значення для розвитку ААД.
3. Оцінити вірогідність розвитку ААД в залежності від варіанту АБ-терапії.
4. Оцінити ступінь впливу прийому пробіотиків на вірогідність розвитку ААД у дітей різних вікових груп.

Об'єкт дослідження

Діти хворі на ГРЗ, медичні карти стаціонарних хворих

Предмет дослідження

Особливості виникнення антибіотикоасоційованої діареї у дітей з гострими респіраторними захворюваннями.

Матеріали та методи дослідження

1. Клінічні методи дослідження.
2. Лабораторні методи дослідження (клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові на печінкові проби).
3. Аналітико-статистичні методи дослідження.

Наукова новизна роботи

Уточнено значимість для розвитку ААД виду антибіотикотерапії .

Відмічені фактори ризику виникнення ААД в анамнезі дітей.

Вперше виявлено що в ризику виникнення ААД грає роль спадковий анамнез.

Уточнено ступінь впливу прийому пробіотиків на розвиток ААД.

Практичне значення одержаних результатів

1. Відмічені групи АБ призначення котрих збільшує ризик виникнення ААД
2. Діти котрі мають обтяжений сімейний анамнез, обтяжений анамнез життя наявністю колік, диспепсій неіфекційного генезу, алергічних реакцій, а також тривалість грудного вигодовування котрих була менше 6 місяців являються групою дітей ризик виникнення ААД у котрих вищій і тому потребують підвищеної уваги.

Особистий внесок здобувача.

Робота виконана та написана магістрантом самостійно. Автором проаналізовано та систематизовано сучасну наукову літературу з даної проблеми. Проведено відбір і клінічне обстеження хворих у динаміці захворювання на ГРЗ. Узагальнено та проаналізовано результати клінічного обстеження, лабораторних досліджень, проведена статистична обробка, інтерпретація, узагальнення та аналіз отриманих результатів, сформовані наукові висновки і практичні рекомендації.

Публікації.

За темою роботи опубліковано 3 тез у матеріалах конференцій: «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини: збірник тез доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м.Суми, 2016 рік», «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини : збірник тез доповідей V Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м.Суми, 2017 рік», «Актуальні питання медицини і біології. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, м.Полтава, 2017 рік»

Обсяг і структура магістерської роботи.

Робота викладена на 51 сторінці друкованого тексту, складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, розділу власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку літературних джерел (60 – кирилицею, 51 – латиницею). Робота ілюстрована 15 таблицями, 14 малюнками.

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Гострі респіраторні захворювання у дітей

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) — це велика категорія патологій вірусної та бактеріальної етіології що проявляються аналогічними симптомами (закладеність носу, риніт, помірно виражений фарингіт, субфебрильне підвищення температури тіла). [37,48]

Для ГРІ властиві 2 форми епідемічного процесу – спорадичні захворювання та епідемічні спалахи. У період епідемічного спалаху відзначається переважання певної нозології, однак ніколи етіологічна структура не буває однорідною. Дана група хвороб постійно поповнюється новими представниками, котрі можуть стати причиною тяжкої патології. [7,37,48]

Повітряний шлях передавання збудника, висока сприйнятливість населення практично до всіх збудників ГРІ – зумовлює основну епідеміологічну особливість – швидкість та широту їхнього розповсюдження. ГРІ практично необмежені, суттєво зростають в умовах у періоди сезонного імунодефіциту, що виникає в зимовий та зимово-весняний періоди. Іноді спалахи можуть виникати й у більш ранній період, хоча це швидше виняток, ніж правило. [5,48]

Неодноразові випадки ГРІ навіть під час сезонного підвищення захворюваності зумовлені відсутністю перехресного імунітету не лише між представниками окремих груп, а й між окремими сероварами в межах одного збудника. Суттєвим є також те, що ці збудники досить стійкі в зовнішньому середовищі. [1,48]

Більшості ГРІ властива сезонність, максимальний рівень захворюваності реєструється в осінньо-зимову, зимово-весняну, а ентеровірусної – у весняно-літню пори року. [7]

На епідемічний процес ГРІ впливають біологічні, соціальні, природні фактори, що на сьогодні вивчені ще недостатньо. Ландшафтні, біоценотичні, кліматичні та інші умови впливають на нього, сприяють або протидіють життєдіяльності респіраторних збудників.

Епідемічний процес при ГРІ, спричинених невірусними збудниками, значно складніший внаслідок не стільки великого етіологічного розмаїття, скільки різного

рівня контагіозності, меншої сприйнятливості людини, можливості збереження збудників не лише в людській популяції, а й серед тварин.[5]

Реальна відсутність можливості застосування методів специфічної діагностики для етіологічного розшифрування кожного випадку захворювання не дозволяє виявити справжній рівень поширеності як ГРВІ, так і ГРІ іншої етіології (легіонельозні, мікоплазмові, кокові, рикетсійні тощо). Поширеність цих хвороб на земній кулі, залучення в епідемічний процес великої кількості людей, інколи тяжкі наслідки, значні економічні збитки зумовлюють актуальність респіраторних інфекцій для людства. [5,48] В етіологічній структурі ГРІ найбільша частка належить вірусам і на сьогодні відома значна кількість збудників ГРВІ, які переважно належать до 9 різних груп вірусів – грип, парагрип, адено-, РС- (респіраторно-синцитіальний), пікорна-, корона-, рео-, ентеро- та герпесвіруси.[1,24]

ГРІ найчастіше спричиняють такі бактеріальні мікроорганізми:

- переважно умовно-патогенна кокова мікрофлора (гострі фарингіти, бронхіти). Як особливо небезпечні та висококонтагіозні виокремлюють менінгококову інфекцію, дифтерію;
- легіонели;
- мікоплазми;
- хламідії.

Вони спричиняють появу різноманітних клінічних проявів – назофарингітів, ангін (гострих тонзилітів), бронхітів.[100] Збудники цієї групи частіше, ніж віруси, викликають розвиток пневмонії. У патогенезі частини з них (мікоплазмози, хламідіози, рикетсіози) велике значення має клітинний імунітет, певні недоліки якого часто призводять до персистенції цих збудників, особливо у дітей. Відтак у багатьох випадках ми маємо справу не з черговим інфікуванням, а з реактивацією персистуючої інфекції, що необхідно враховувати у лікуванні.[7,103]

ГРІ, що спричинюються умовно-патогенною мікрофлорою, насамперед коковою, мають переважно ознаки циклічного інфекційного процесу, що здатен до самоліквідації.[5,44]

Можна виокремити такі етапи патогенезу ГРІ:

- Ураження чутливого епітелію. Для частини ГРІ існує певна «вибірковість» ураження ВДШ, пов'язана з рецепторно-лігандними взаємовідносинами, що дозволяє клінічно запідозрити етіологію ГРВІ.
- Розмноження вірусів в епітелії ВДШ та його ушкодження.
- Генералізація процесу, вірусемія, ураження судинної стінки з розвитком вторинних процесів.
- Формування системної клітинної імунної відповіді, стимуляція розвитку серологічного захисту.
- Усунення інфекційного процесу, розвиток серологічного захисту, репаративні процеси відновлення.

Важливим наслідком вивчення патогенезу ГРВІ є те, що одужання від них відбувається за рахунок активізації клітинного захисту, антитіла з'являються пізно, вже в період ранньої реконвалесценції, мають значення переважно для профілактики повторного інфікування. [5,44,96]

Більша частина звернень до лікаря сімейної медицини зумовлена гострими респіраторними інфекціями (ГРЗ). Високий рівень захворювань ГРЗ зберігається протягом всього року, але більше виражений в осінньо-зимовий період. Під час епідемії грипу до 90% дітей переносять ту чи іншу форму респіраторної патології. Протягом року в однієї дитини може реєструватися до 8 захворювань. Частіше хворіють діти віком від 6 місяців до 6 років, з піком в 3-6 років, особливо ті, що відвідують дошкільні заклади протягом першого року. Основним етіологічним фактором ГРЗ являються віруси – більш ніж в 90% випадків, хоча в подальшому можливе приєднання бактеріальної інфекції.[5,7,44]

ГРЗ являється однією з найбільш частих патологій в дитячому віці, особливо у дітей до 3х років. За даними статистики в Україні щороку реєструється 4-5млн випадків захворювань на ГРЗ у дитячого населення і близько у 15-20% випадків розвиваються різноманітні ускладнення, котрі потребують додаткового лікування.[97] У 5–30 % дітей найчастішим ускладненням ГРЗ є середній отит. Залучення слизової приносових пазух до запалення при застуді — один із патогенетичних етапів розвитку хвороби, однак в 5–13 % дітей все ж можливим

ускладненням є гострий бактерійний синусит. Після перенесеного ГРЗ спостерігається також суперінфекція нижніх дихальних шляхів *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *H.influenzae* або *Streptococcus pyogenes*, а менінгококова суперінфекція частіше ускладнює перенесений грип.[37,48]

Діти особливо вразливі до ГРЗ внаслідок недостатньої напрацьованості набутого імунітету проти більшості збудників, недотримання правил гігієни та частих і тісних контактів з оточуючими, котрі можуть бути як носіями інфекційних агентів, так і хворими.[7,44,65]

ГРЗ спостерігається цілорічно, але більшість випадків припадає на весняно-осінній період. У дітей молодшого віку здебільшого реєструється близько 6-7 випадків ГРЗ в рік. Кількість епізодів зменшується відповідно до дорослішання на 1-2 випадки менше в рік. При відвідуванні організованих колективів в перший рік діти хворіють на ГРЗ у 2 рази частіше, ніж ті, що виховуються лише вдома, але згодом цей показник вирівнюється.[1,7]

1.2.Сучасні уявлення про антибіотикоасоційовану діарею

Ера антибіотиків розпочалась відносно недавно—лише в 30х роках ХХ століття. Початком її служить відкриття в 1928-1929рр А.Флемінгом пеніциліну. А сам термін «антибіотик» (anti-проти, bios-життя) ввів в практику З.Ваксман у 1942р.[4,21,26]

Антибіотики—це хіміотерапевтичні засоби, що утворюються мікроорганізмами або отримані з інших природних джерел, а також їх похідні та синтетичні аналоги, що мають здатність вибірково пригнічувати в організмі хворого збудників інфекційних захворювань та пухлинні клітини. На даний час використовується більше 10 різноманітних груп антибіотиків.[47, 56]

Сучасну діяльність лікаря, а зокрема лікаря сімейного профілю, не можливо уявити без використання антибіотиків. В Україні із загальних витрат населення на лікарські засоби 15 млрд грн приходить саме на антибіотики.

Антибіотики посідають чільне місце в сучасній медичній практиці при лікуванні інфекційних процесів. Проте слід зазначити, що негативні наслідки використання антибактеріальних лікарських засобів стають причиною майже третини усіх

побічних реакцій і ускладнень медикаментозної терапії [6,11], а одним із найбільш частих таких ускладнень є діарея, яка реєструється у 5–30 % випадків при прийомі антибіотиків [14]. Відомо, що у більшості пацієнтів симптоми діареї з'являються безпосередньо під час лікування антибіотиками, а в 30 % випадків — на 1–10й день після відміни препарату. [41,92]

Однак широке використання даної групи препаратів, їх нераціональне використання веде до почастищення різноманітних побічних ускладнень, зокрема виникнення антибіотикоасоційованої діареї (ААД).[32,101]

У літературі можна знайти кілька визначень ААД (antibioticassociated diarrhea):

- це комплекс симптомів на тлі патологічних змін складу кишкової мікрофлори, що виникає внаслідок застосування антибіотиків [9];
- випадки появи рідких випорожнень у період після початку антибактеріальної терапії, а також у 4тижневий термін після відміни антибіотика (у тих випадках, коли виключаються інші причини розвитку діареї) [11,13,21];
- три епізоди або більше неоформленого стулу протягом двох або більше днів, що виникли на тлі застосування антибактеріальних засобів [26,29,34].

ААД є поліетіологічним захворюванням, що обумовлене рядом інфекційних і неінфекційних причин. Вважається, що 10–20 % усіх випадків ААД і практично 100 % псевдомембранозного коліту викликаються *C.difficile* [32,69,106]

Перші розгорнуті клінічні спостереження та дослідження пов'язані з даною проблемою були проведені ще в 1970х рр в США, коли було доведено зв'язок розвитку псевдомембранозного коліту з прийомом антибіотиків.[12,70]

Діагноз антибіотикоасоційованої діареї встановлюється на основі зв'язку розвитку діареї з використанням антибіотиків. Згідно сучасних наукових джерел ААД вважається наявною тоді, коли мають місце 3 або більше епізодів неоформленого стулу протягом 2х або більше днів, що виникли на тлі застосування антибіотиків, а також впродовж до 4-8 тижнів після їх відміни, якщо не виявлена інша причина.[32,73,106] Частіше за все (в 70% випадків) ААД розвивається підчас

лікування, хоча також мають місце 30% випадків, коли ААД розвивається після закінчення лікування.[2,17,19]

До факторів ризику виникнення ААД відносяться:

- вік до 2 років, штучне вигодовування,
- високі дози антибіотиків,
- використання кількох антибіотиків одночасно,
- довготривалий курс антибіотикотерапії,
- імунодефіцитні стани,
- тривала госпіталізація,
- хірургічні втручання.[23,27,93]

Також вагоме значення у розвитку даного стану має група призначеного антибіотика. Так, зокрема, при застосуванні цефалоспоринів II-III покоління ААД виникає у 4-9%, макролідів—2-5%, ампіциліну—5-10%, амоксициліна клавунат—10-25%, лінкозамідів—20-30% випадків.[47,14,19]

Найчастіше ААД викликають напівсинтетичні, в тому числі «захищені», пеніциліни, фторхінолони, кліндаміцин, цефтріаксон та багато інших. Причиною розвитку ААД також інколи вважають вплив антибіотиків на активність перистальтики кишечника та кількість слизу, що ним виробляється, що характерно для макролідів. [27,35,79]

Слід відмітити, що спосіб введення антибіотика для розвитку ААД не має суттєвого значення, оскільки при пероральному застосуванні антибіотик впливає не тільки на мікрофлору кишечника, а й безпосередньо на його слизову оболонку. При парентеральному же введенні антибіотик впливає на мікрофлору кишечника виділяючись зі слиною, жовчу, секретами кишечника. [6,101,104]

Сучасна медицина виділяє дві, принципово різні по механізму виникнення та клінічному перебігу, форми ААД, це ідіопатична ААД (ІААД) при якій не вдається виявити конкретного збудника та ААД зумовлена *Clostridium difficile*. [22,25,64,75]

При ідіопатичній ААД виділяють декілька механізмів розвитку:

- 1) гіперкінетичний (прискорення моторики кишечника);
- 2) гіперосмолярний (підвищення осмотичного тиску);

- 3) секреторний (за рахунок підвищення секреції води та хлоридів в кишківнику за рахунок порушення його нормального біоценозу);
- 4) токсичний;
- 5) дисбактеріоз(за рахунок кількісної та якісної зміни мікрофлори, яка населяє кишечник).[26,63]

Основними клінічними проявами ІААД є діарейний синдром, рідко больовий абдомінальний синдром. Діарея зазвичай носить водянистий характер, в калових масах відсутня кров та інші патологічні домішки. В копрограмі підвищення лейкоцитів відсутнє. Загальний стан зазвичай задовільний, лихоманка та лейкоцитоз в крові відсутні.[57,73,84]

Друга форма ААД— ААД зумовлена *Clostridium difficile*, інша її назва пседомембранозний коліт(ПМК). Цей варіант ААД розвивається при опортуністичній проліферації умовно-патогенної *Cl.difficile* на фоні пригнічення антибіотиками нормальної мікрофлори кишечника. [12,52,76,89,100]

Клініка перебігу ПМК зазвичай значно тяжча за ІААД. Відмічається часто торпідний перебіг. Також наявний при цьому варіанті синдром системної запальної відповіді. Діарея часта, до 20-30 разів, з домішками слизу та крові. Перебіг супроводжується вираженим больовим абдомінальним синдромом. Характерним також є наростання симптомів навіть при припиненні антибіотикотерапії.[85,86,98]

Незалежно від переважання того чи іншого механізму розвитку діареї при ААД відбувається прискорення кишкового транзиту, що призводить до накопичення в просвіті кишечника вуглеводів та інших нутрієнтів , що не пройшли повноцінний метаболізм.[84] Характерним для дитячого віку являється швидкий розвиток вторинного синдрому мальдигестації та мальабсорбції.[42,67] Посилення процесів гниття і бродіння в просвіті кишечника створює сприятливе середовище для надлишкового бактеріального росту. Токсини, продукти життєдіяльності бактерій, продукти неповного метаболізму в свою чергу стимулюють перистальтику кишечника, замикаючи порочне коло. Токсичне пошкодження клітинних ендотеліоцитів ще більш погіршує мальабсорбцію. [18,61,77,93]

Всю сукупність причин ААД можемо об'єднати в такі групи:

- алергічні, токсичні та фармакологічні ефекти безпосередньо антибіотиків;
- осмотична діарея в результаті порушення метаболізму жирних кислот, вуглеводів у тонкому кишечнику;
- надлишковий мікробний ріст в результаті пригнічення облигатної інтестинальної мікрофлори. [30,61]

Мікрофлора кишечника утворює стабільну екосистему, що забезпечує захист від інших мікроорганізмів. Антибіотики порушують склад і функціонування флори, створюючи сприятливі умови для надлишкового росту патогенних мікроорганізмів, що супроводжується діареєю. [20,39]

Для мінімізації або ліквідації змін складу бактеріальної флори кишок в комплексній терапії на тлі використання антибіотиків необхідне застосування препаратів пробіотичної дії [3, 10, 38,71,72].

Пробіотики - живі мікроорганізми, які при використанні в адекватній кількості дають позитивний ефект на здоров'я господаря [71,74]. До складу пробіотиків входять багато штамів нормальної кишкової мікрофлори, у тому числі найчастіше використовуються *Escherichia coli* Nissle 1917, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus* W37 и W55, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus casei* Shirota, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus casei* и *paracasei*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*, *Saccharomyces boulardii*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus thermophilus*. [55,60,81]

Бактерії, що входять до складу пробіотиків, повинні володіти рядом важливих властивостей, що дозволяє надавати тільки позитивний ефект на макроорганізм: залишатися резистентними до дії жовчних кислот, соляної кислоти і панкреатичних ферментів і зберігати життєздатність при проходженні через шлунково-кишковий тракт; володіти здатністю до адгезії до кишкового епітелію; швидко розмножуватися і колонізувати кишечник; мати натуральне походження і бути безпечним при застосуванні у людини; володіти антагонізмом до патогенних і потенційно патогенних мікроорганізмів; надавати клінічно підтверджений

позитивний ефект на здоров'я людини; залишатися стабільними при зберіганні.[60,108]

В даний час велика увага приділяється вивченню ефективності різних препаратів класу пробіотиків, до складу яких входять представники основної мікрофлори кишечника.[51,78] Лікувальний ефект пробіотиків пояснюється тим, що мікроорганізми, що входять до їх складу, заміщають функції власної нормальної кишкової мікрофлори в кишечнику:

- створюють несприятливі умови для розмноження і життєдіяльності патогенних мікроорганізмів за рахунок продукції молочної кислоти, бактеріоцинів;
- беруть участь в синтезі вітамінів В1, В2, В3, В6, В12, Н (біотину), РР, фолієвої кислоти, вітамінів К і Е, аскорбінової кислоти;
- створюють сприятливі умови для всмоктування заліза, кальцію, вітаміну Д (за рахунок вироблення молочної кислоти і зниження рН);
- лактобацили і ентерокок в тонкій кишці здійснюють ферментативне розщеплення білків, жирів і вуглеводів (в тому числі при лактазній недостатності);
- виділяють ферменти, що полегшують перетравлювання білків у грудних дітей (фосфопротеїн-фосфатаза біфідобактерій бере участь у метаболізмі казеїну молока);
- біфідум-бактерії в товстій кишці розщеплюється всмоктувані компоненти їжі (вуглеводи і білки);
- бере участь у метаболізмі білірубину і жовчна кислот (утворенню стеркобіліну, копростеріна, дезоксихолевої і літохолевої кислот; сприяє реабсорбції жовчних кислот).[9,83,95,110]

Складність організації оцінки ефекту і порівняння дій різних пробіотиків полягає в тому, що в даний час відсутні фармакокінетичні моделі для дослідження у людини складних біологічних речовин, що складаються з компонентів з різною молекулярною масою і не надходять у системний кровотік.[50,62]

Все ж щодо деяких лікувальних мікроорганізмів отримані переконливі дані щодо профілактики і лікування антибіотикоасоційованої діареї.[58,80,94]

Saccharomyces boulardii в дозі 1 г / добу запобігає розвитку антибіотикоасоційованої діареї у пацієнтів, які перебувають на штучному харчуванні через катетер; також вони запобігають рецидиву інфекції *Clostridium difficile*.

Призначення *Lactobacillus GG* призводить до значного зменшення вираженості діареї.

Saccharomyces boulardii в поєднанні з *Enterococcus faecium* або *Enterococcus faecium SF68* показали себе як ефективні агенти в профілактиці антибіотикоасоційованої діареї.

Enterococcus faecium (109 КУО / добу) Зменшує частоту розвитку антибіотикоасоційованої діареї з 27% до 9%.

Bifidobacterium longum (109 КУО / добу) Попереджає еритроміцин-асоційовані порушення функцій шлунково-кишкового тракту.

При порівняльній оцінці ефективності *Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*: всі пробіотики виявилися ефективніше плацебо в профілактиці антибіотикоасоційованої діареї.[28,87,99]

Для препаратів пробіотичної дії були проведені дослідження за допомогою метааналізу, в яких чітко було показано, що пробіотики попереджають діарею, пов'язану з антибіотиками [16, 94,102,105].

Розвиток ААД погіршує перебіг основного захворювання, уповільнює реабілітацію хворих, знижує адаптаційні можливості й загальний рівень здоров'я дітей, створює додаткове економічне навантаження на сімейний бюджет хворого та систему охорони здоров'я. [15,33,59]

Діарея залишається однією з провідних причин захворюваності та смертності. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічно у світі реєструється від 68,4 до 275 млн діарейних захворювань, в Україні — близько 54 тисяч [3,43]. У різних країнах кількість зареєстрованих випадків *C.difficile*асоційованої діареї на рік становить від десятків тисяч до кількох мільйонів [54,107]. Міжнародний клінічний

досвід уже сьогодні свідчить, що ААД, викликана *C.difficile*, може набути характеру пандемії.[109] Цьому сприяє циркуляція високовірulentних госпітальних токсигенних штамів *C.difficile*, зростання інвазивності медичних втручань, агресивна антибактеріальна терапія, особливо препаратами широкого спектра дії (цефалоспорини, фторхінолони), збільшення числа пацієнтів із факторами ризику розвитку ААД [111].

Досі залишаються недостатньо визначеними особливості епідеміології та етіологічної структури ААД у дитячій популяції, потребують подальшого вивчення клінічні аспекти ААД у дітей, внесок різних антибіотиків у виникнення цього ускладнення, ефективність профілактичного прийому пробіотичних препаратів.

Таким чином, приведенні літературні дані свідчать про те, що виникнення ААД являється серйозною проблемою педіатрії, що зумовлює актуальність докладнішого вивчення етіопатогенетичних чинників виникнення ААД у дітей.

РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

1.1 Загальна характеристика обстежених дітей.

Робота виконана на базі медичного інституту, Сумського державного університету (СумДУ) на кафедрі сімейної медицини (завідувач кафедри, д.мед.н., професор Орловський В.Ф.).

В умовах педіатричного відділення Сумської міської дитячої клінічної лікарні ім. Святої Зінаїди та педіатричного відділення Білопільської центральної районної лікарні за період з 2015 по 2017 роки було обстежено 75 дітей віком від 1 місяця до 18 років, котрі знаходилися на стаціонарному лікуванні з діагнозом ГРЗ та отримували антибіотикотерапію.

Всі діти були поділені за віком: від 0 до 3 років —ранній дитячий вік, від 3 до 7 років—переддошкільний вік та від 7 до 18 років—шкільний вік. Кожна вікова група була поділена на дві групи у залежності від наявності проявів ААД: підгрупа А-діти з проявами ААД, підгрупа Б-діти без проявів ААД.

Всього було отримано 6 груп:

1А+ —діти віком від 0 до 3 років з ААД (16 хворих)

1Б- — діти віком від 0 до 3 років без ААД (11 хворих)

2А+ —діти віком від 3 до 7 років з ААД (14 хворих)

2Б- —діти віком від 3 до 7 років без ААД (15 хворих)

3А+ —діти віком від 7 до 18 років з ААД (9 хворих)

3Б- —діти віком від 7 до 18 років без ААД (10 хворих)

Критерії включення хворих в дослідження:

- діти, що хворі на ГРЗ підтверджено клінічно
- отримання хворими АБ-терапії

Клінічне обстеження дітей проводилось упродовж всього періоду госпіталізації, починаючи з моменту надходження до стаціонару і до виписки.

При надходженні до стаціонару усім дітям призначалось базисне лікування згідно стандартів протокольного лікування.

1.2 Методи дослідження хворих

Об'єктивне обстеження хворих, збір анамнестичних даних та даних спадкового анамнезу; клініко-лабораторне обстеження, зокрема копрограмма.

1.3 Статистична обробка отриманих результатів

Результати досліджень оброблялись методом статистики, розраховувалися середнє арифметичне (M), середня помилка середнього арифметичного (m). Достовірність різниці результатів (p) оцінювалася по критерію Стьюдента(t). Оцінка впливу клініко-анамнестичних особливостей на розвиток антибіоткоасоційованої діареї проводилася за допомогою розрахунку показника співвідношення шансів(СШ), достовірності (p) визначалась по критерію Фішера.

РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Анамнестична характеристика клінічних груп хворих

З метою дослідження особливостей виникнення ААД у дітей було обстежено 75 дітей віком від 1 місяця до 18 років, котрі знаходилися на стаціонарному лікуванні з діагнозом ГРЗ та отримували антибіотикотерапію. Із них ААД була наявна у 39 дітей (52%), відсутня ААД була у 36 дітей (48%). (таблиця 3.1.1)

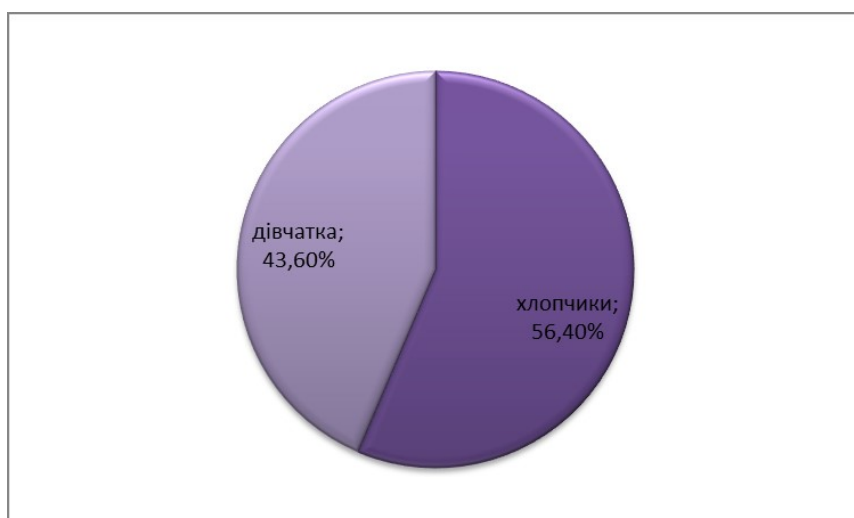
таблиця 3.1.1

	ААД+	ААД-
Діти	39/52(± 5,81)	36/48(± 5,81)

З 39 дітей з наявними симптомами ААД дівчаток було 17(43,6 %±8,04), а хлопчиків 22(56,4%±8,04). Бачимо що ААД у хлопчиків розвивалась частіше, але даний показник не є достовірним ($p > 0,05$). Розподіл за статтю таблиця 3.1.2, мал. 1

таблиця 3.1.2

	Група	1А+	1Б-	2А+	2Б-	3А+	3Б-
	Всього	16	11	14	15	9	10
Стать	Хлопчиків	10/62,5 (±12,5)	6/54,5 (±15,7)	8/57,1 (±13,7)	6/40,0 (±13,1)	4/44,4 (±17,6)	5/50,0 (±16,7)
	Дівчаток	6/37,5 (±12,5)	5/45,5 (±15,7)	6/42,9 (±13,7)	9/60,0 (±13,1)	5/55,6 (±17,6)	5/50,0 (±16,7)



Мал.1 Розподіл дітей з ААД за статтю

Середній вік дітей в 1 групі 1,12 ($\pm 0,13$) роки, в групі 2 становив 4,82 ($\pm 0,24$), а в групі 3 дорівнює 10,53 ($\pm 0,65$) років. В залежності від віку достовірної різниці нами виявлено не виявлено (табл. 3.1.3)

Таблиця 3.1.3

	Група	1А+	1Б-	2А+	2Б-	3А+	3Б-
	Всього	16	11	14	15	9	10
Вік		1,01 ($\pm 0,16$)	1,29 ($\pm 0,23$)	4,64 ($\pm 0,34$)	4,33 ($\pm 0,33$)	10,11 ($\pm 1,03$)	10,9 ($\pm 0,85$)

Середні показники антропометричних даних дітей на момент госпіталізації у кожній групі наведені в таблиці 3.1.4. Достовірної різниці між групами дітей з ААД та без ААД статистично не виявлена ($p > 0,05$).

таблиця 3.1.4

	Група	1А+	1Б-	2А+	2Б-	3А+	3Б-
	Всього	16	11	14	15	9	10
Вага(г)		9286,88 ($\pm 583,37$)	10570 ($\pm 762,22$)	16439 (± 1249)	17630 (± 654)	29233 (± 4595)	37900 (± 3546)
Зріст(см)		69,50 ($\pm 3,37$)	77,09 ($\pm 2,95$)	106,57 ($\pm 2,54$)	105,47 ($\pm 2,50$)	138,11 ($\pm 5,76$)	14,75 ($\pm 5,28$)

Середні показники антропометричних даних дітей при народженні наведені в таблиці 3.1.5. Достовірної різниці при статистичній обробці даних не виявлено ($p > 0,05$).

таблиця 3.1.5

	Група	1А+	1Б-	2А+	2Б-	3А+	3Б-
	Всього	16	11	14	15	9	10
Вага при народженні		3104,06 ($\pm 202,88$)	3200,73 ($\pm 178,75$)	3153,57 ($\pm 243,08$)	3623,33 ($\pm 146,76$)	3211,11 ($\pm 260,75$)	3483 ($\pm 166,19$)
Зріст при народженні		51 ($\pm 1,16$)	51,09 ($\pm 0,97$)	50,71 ($\pm 1,31$)	52,27 ($\pm 0,75$)	50,44 ($\pm 1,50$)	52 ($\pm 1,10$)

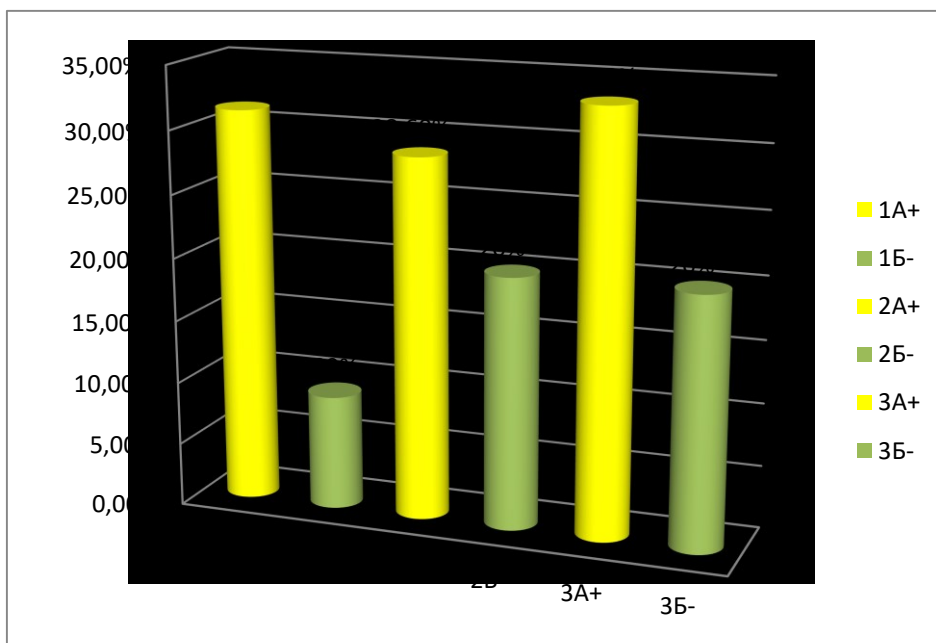
При опитуванні виявилось, що в групі 1А+ недоношені діти складають 33,3%, групі 1Б- — 9,09% , групі 2А+ — 28,6%, групі 2Б- — 20%, групі 3А+ — 33,3%, групі 3Б- — 20%. Тенденція до підвищення ризику виникнення ААД наявна, але при

статистичній обробці показників достовірність її є низькою ($p > 0,05$) (таблиця 3.1.6, мал.2)

Від першої вагітності народжені в групі 1А+ —87,5% дітей, в групі 1Б- — 81,8%, в групі 2А+ —50%, 2Б- —53,3%, групі 3А+— 66,7%, а групі 3Б- — 60% (таблиця 3.1.6). Достовірної різниці між підгрупами А+ та Б- не виявлено ($p > 0,05$) (таблиця 3.1.6)

таблиця 3.1.6

	Група	1А+	1Б-	2А+	2Б-	3А+	3Б-
	Всього	16	11	14	15	9	10
Недоношені		5/31,3 (±12)	1/9,09 (±9,09)	4/28,6 (±12,5)	3/20,0 (±10,7)	3/33,3 (±16,7)	2/20,0 (±13,3)
Від першої вагітності		14/87,5 (±8,54)	9/81,8 (±12,2)	7/50,0 (±13,9)	8/53,3 (±13,3)	6/66,7 (±16,7)	6/60,0 (±16,3)



Мал.2 Кількість недоношених дітей з ААД

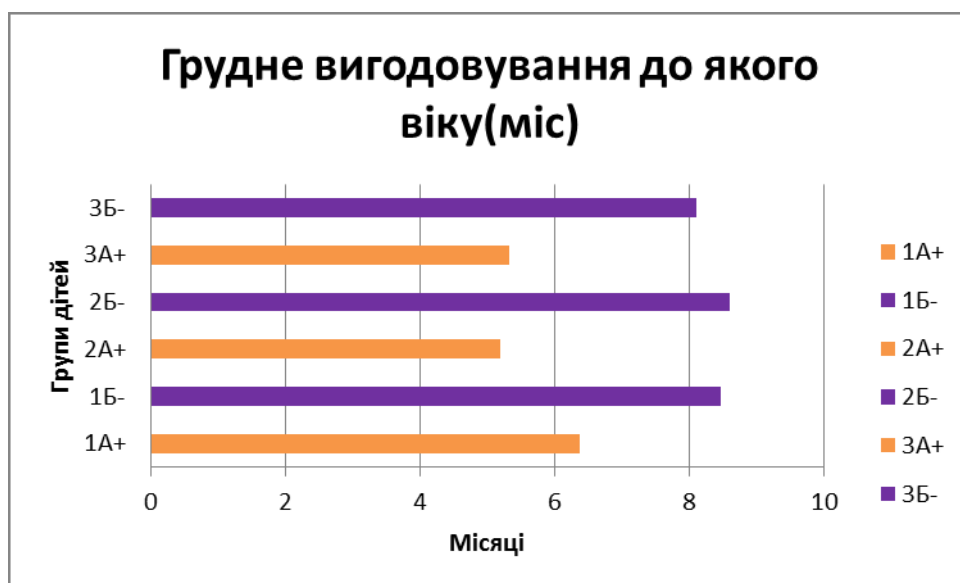
Середня тривалість грудного вигодовування у групі 1А+ склала 6,38 місяці, в групі в групі 1Б- —8,46 , в групі 2А+ —5,2 , 2Б- —8,6 , групі 3А+— 5,3 , а групі 3Б- — 8,1 місяці. При статистичному аналізі бачимо, що діти тривалість грудного вигодовування котрих тривала менше 6 місяців частіше хворіють на ААД (СШ 7,7; $p < 0,001$) (таблиця 3.1.7 мал.3)

Також було виявлено, що діти схильні до колік в ранньому віці в 1А+ складають 75%, групі 1Б- —36,4% , групі 2А+ —50%, групі 2Б- —50%, групі 3А+ — 77,8%, а в групі 3Б- —50%. Ризик виникнення ААД у дітей з коліками більший (СШ 3,0). Дані достовірні тільки для групи 1 (діти до 3 років) та в загальній вибірці ($p<0,05$). (мал.4)

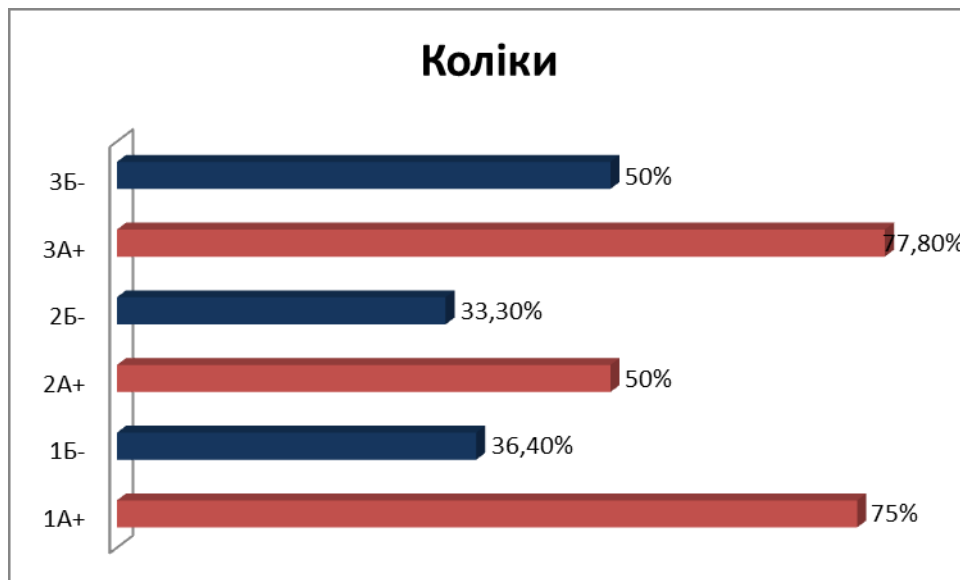
Наявні диспепсії неінфекційного генезу в анамнезі були у групі 1А+ у 37,5% дітей, групі 1Б- —9,09% , групі 2А+ —28,6%, групі 2Б- —20%, групі 3А+ — 77,8%, а в групі 3Б- —40%. Тенденція до схильності відсліджується у всіх вікових групах, але достовірно більший ризик (СШ 2,7)виникнення ААД у дітей бачимо тільки в загальній вибірці ($p<0,05$) (таблиця 3.1.7 мал.5)

таблиця 3.1.7

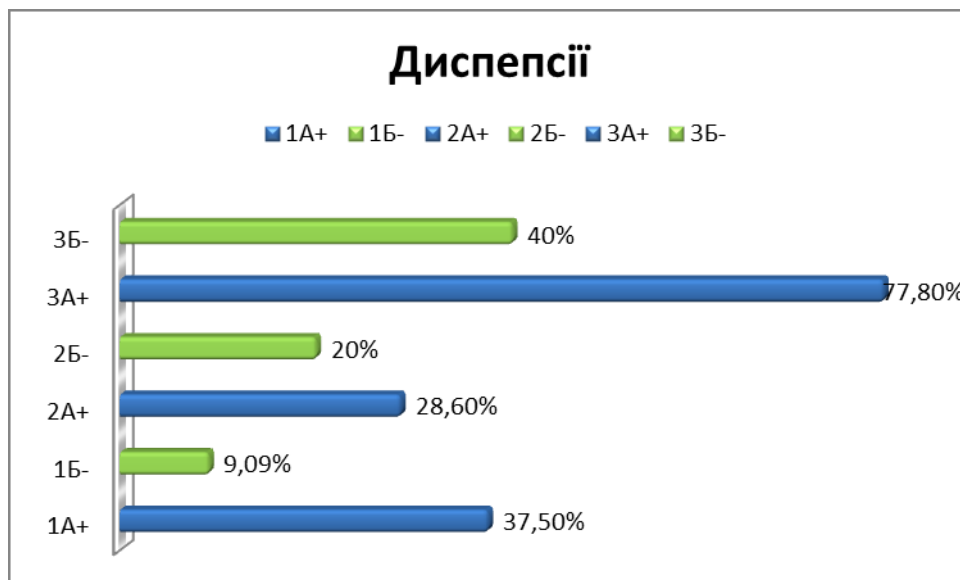
	Група	1А+	1Б-	2А+	2Б-	3А+	3Б-
	Всього	16	11	14	15	9	10
Грудне вигодовування до якого віку(міс)		6,38 (±0,63)	8,46 (±0,62)	5,2 (±0,87)	8,6 (±0,62)	5,33 (±1,07)	8,1 (±0,86)
Диспепсії		6/37,5 (±12,5)	1/9,09 (±9,09)	4/28,6 (±12,5)	3/20,0 (±10,7)	7/77,8 (±14,7)	4/40,0 (±16,3)
Коліки		12/75,0 (±11,2)	4/36,4 (±15,2)	7/50,0 (±13,9)	5/33,3 (±12,6)	7/77,8 (±14,7)	5/50,0 (±16,7)



Мал.3 Тривалість грудного вигодовування



Мал.4 Наявність колік в анамнезі



Мал.5 Наявність диспепсій в анамнезі

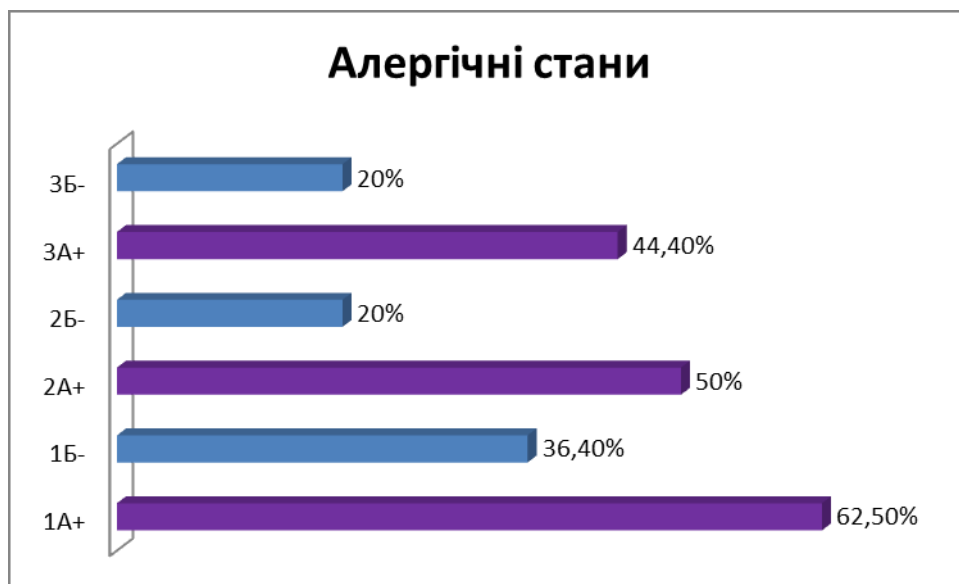
Частота захворювань на ГРЗ за останній рік у дітей з симптомами ААД була вища, ніж у дітей котрі не страждали на ААД, але достовірність цього показника при статистичному аналізі не була підтверджена. ($p > 0,05$) (таблиця 3.1.8)

Порушення календаря щеплень не мали достовірного значення в даному дослідженні ($p > 0,05$) (таблиця 3.1.8)

Було виявлено, що діти з обтяженим алергологічним анамнезом частіше страждають на ААД у всіх вікових групах, але достовірність наявна лише в загальній вибірці. (СШ 2,3; $p < 0,05$) (таблиця 3.1.8 мал.6)

таблиця 3.1.8

	Група	1А+	1Б-	2А+	2Б-	3А+	3Б-
	Всього	16	11	14	15	9	10
Скільки разів за рік хворіла на ГРЗ		2,5 ($\pm 0,27$)	1,72 ($\pm 0,20$)	5,0 ($\pm 0,33$)	3,8 ($\pm 2,97$)	3,22 ($\pm 0,36$)	2,5 ($\pm 0,31$)
Порушення календаря щеплень		11/68,8 (± 12)	7/63,6 ($\pm 15,2$)	3/21,4 ($\pm 11,4$)	4/26,7 ($\pm 11,8$)	1/11,1 ($\pm 11,1$)	1/10,0 (± 10)
Алергічні стани		10/62,5 ($\pm 12,5$)	4/36,4 ($\pm 15,2$)	7/50,0($\pm 13,9$)	3/20,0($\pm 10,7$)	4/44,4 ($\pm 17,6$)	2/20,0 ($\pm 13,3$)



Мал.6 Обтяжений алергологічний анамнез

2.2 Спадковий анамнез дітей

При зборі спадкового анамнезу враховувався вік батьків (молодше 18 та старше 35 років), наявність шкідливих звичок, алергічні реакції, хвороби шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у батьків, наявність у них схильності до послаблення стільця.

При обробці даних було виявлено, що збільшення ризику виникнення ААД мають діти матері котрих страждають на захворювання ШКТ (СШ 1,8) та схильні до порушення стільця (СШ 2,8), але дана тенденція не є достовірною (табл.3.2.1).

таблиця 3.2.1

Група	1А+	1Б-	2А+	2Б-	3А+	3Б-
Всього	16	11	14	15	9	10
Мати молодше 18 років	3/18,8 (±10,1)	1/9,09 (±9,09)	1/7,14 (±7,14)	0	1/11,1 (±11,1)	0
Мати старше 35 років	4/25 (±11,2)	0	2/14,3 (±9,71)	0	0	1/10 (±10)
Мати палить	3/18,8 (±10,1)	0	3/21,4 (±11,4)	0	2/22,2 (±14,7)	4/40 (±16,3)
Мати вживає алкоголь	0/(±)	0	7/50 (±13,9)	9/60 (±13,1)	9/100 (±0)	9/90 (±10)
Мати має захворювання ШКТ	6/37,5 (±12,5)	2/18,2 (±12,2)	5/35,7 (±13,3)	3/20 (±10,7)	4/44,4 (±17,6)	4/40 (±16,3)
Мати має схильність до порушення стільця	4/25 (±11,2)	1/9,09 (±9,09)	5/35,7 (±13,3)	2/13,3 (±9,09)	1/11,1 (±11,1)	1/10 (±10)

Діти матері у яких мають обтяжений алергологічний анамнез також частіше страждають на ААД, ніж діти у матерів з необтяженим алергологічним анамнезом (СШ 3,2; $p < 0,05$) (таблиця 3.2.2).

таблица 3.2.2

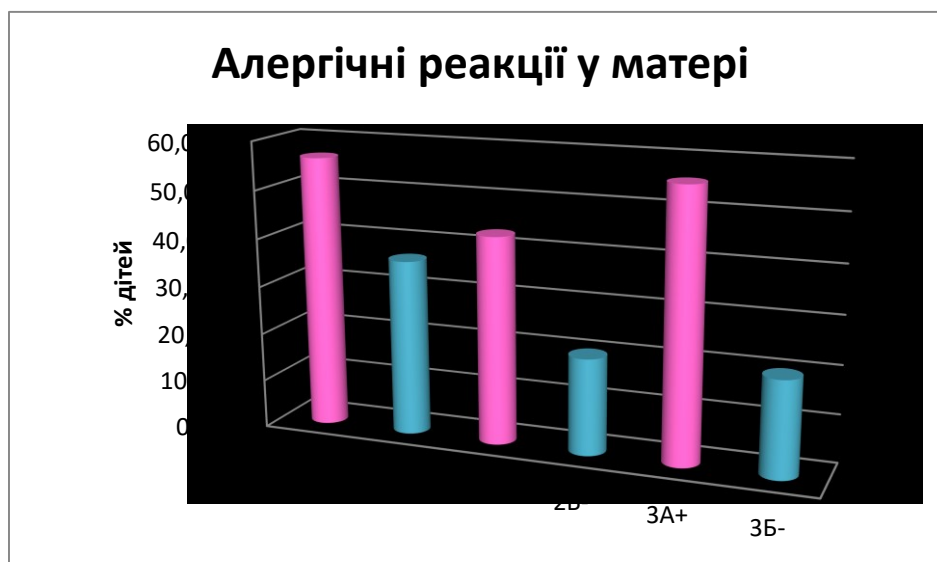
		Група	1А+	1Б-	2А+	2Б-	3А+	3Б-
		Всього	16	11	14	15	9	10
Алергічні реакції у матері	Харчові		3/18,8(±10,1)	1/9,09(±9,09)	2/14,3(±9,71)	0	1/11,1(±11,1)	0
	Медикаментозні		1/6,25(±6,25)	0	0	1/6,67(±6,67)	0	0
	Побутові		1/6,25(±6,25)	0	0	0	0	1/10(±10)
	Рослинного походження		2/12,5(±8,54)	2/18,2(±12,2)	1/7,14(±7,14)	2/13,3(±9,09)	0	0
	Тваринного походження		2/12,5(±8,54)	0	2/14,3(±9,71)	0	1/11,1(±11,1)	1/10(±10)
	Хімічні		0	0	0	0	1/11,1(±11,1)	0
	Інсектні		0	1/9,09(±9,09)	1/7,14(±7,14)	0	2/22,2(±14,7)	0
Алергічні реакції у матері			9/56,3(±12,8)	4/36,4(±15,2)	6/42,9(±13,7)	3/20(±10,7)	5/55,6(±17,6)	2/20(±13,3)



Мал.7 Хвороби ШКТ у матерів



Мал.8 Матері схильні до порушення стільця



Мал.9 Обтяжений алергологічний анамнез матерів

При аналізі даних батьків дітей було відмічено, що захворювання ШКТ не впливає на частоту розвитку ААД. В підгрупах з ААД та без ААД показники захворювання ШКТ у батьків були приблизно однакові, на відміну від схильності до порушення стільця. У дітей, батьки котрих були схильні до цього, частота виникнення ААД була вища. Достовірно були підтверджені дані цього фактору лише в загальній вибірці (СШ 4,3; $p < 0,05$) (таблиця 3.2.3 Мал.10)

таблиця 3.2.3

Група	1А+	1Б-	2А+	2Б-	3А+	3Б-
Всього	16	11	14	15	9	10
1	2	3	4	5	6	7
Батько молодше 18 років	1/6,25 (±6,25)	0	0	1/6,67 (±6,67)	0	0
Батько старше 35 років	5/31,3 (±12)	1/9,09 (±9,09)	2/14,3 (±9,71)	0	1/11,1 (±11,1)	1/10 (±10)
Батько палить	9/56,3 (±12,8)	4/36,4 (±15,2)	7/50 (±13,9)	5/33,3 (±12,6)	8/88,9 (±11,1)	3/30 (±15,3)
Батько вживає алкоголь	10/62,5 (±12,5)	8/72,7 (±14,1)	12/(±)	12/80 (±10,7)	9/100 (±0)	10/100 (±0)

Продовження таблиці 3.2.3						
1	2	3	4	5	6	7
Батько має захворювання ШКТ	5/31,3 (±12)	2/18,2 (±12,2)	2/14,3 (±9,71)	4/26,7 (±11,8)	1/11,1 (±11,1)	0
Батько має схильність до порушення стільця	6/37,5 (±12,5)	1/9,09 (±9,09)	3/21,4 (±11,4)	1/6,67 (±6,67)	2/22,2 (±14,7)	1/10 (±10)

Також відмічається наявність тенденції до схильності виникнення ААД у дітей батько яких має обтяжений алергологічний анамнез, достовірність підтверджується лише в загальній вибірці (СШ 4,8; $p < 0,05$) (таблиця 3.2.4).

При статистичній обробці даних було виявлено що вік обох батьків та наявність у них шкідливих звичок не впливає на частоту розвитку ААД у дітей.



Мал.10 Порушення стільця у батька

Таблиця 3.2.4

		Група	1А+	1Б-	2А+	2Б-	3А+	3Б-
		Всього	16	11	14	15	9	10
Алергічні реакції у батька	Харчові		2/12,5(±8,54)	1/9,09(±9,09)	0	0	1/11,1(±11,1)	1/10 (±10)
	Медикаментозні		1/6,25(±6,25)	0	1/7,14(±7,14)	0	1/11,1(±11,1)	0
	Побутові		0	0	1/7,14(±7,14)	0	0	0
	Рослинного походження		1/6,25(±6,25)	0	2/14,3(±9,71)	0	2/22,2(±14,7)	0
	Тваринного походження		2/12,5 (±8,54)	0	1/7,14 (±7,14)	1/6,67 (±6,67)	0	0
	Хімічні		0	1/9,09(±9,09)	0	0	0	0
	Інсектні		1/6,25(±6,25)	0	1/7,14(±7,14)	1/6,67 (±6,67)	0	0
Алергічні реакції у батька			7/43,8(±12,8)	2/18,2(±12,2)	6/42,9(±13,7)	2/13,3(±9,09)	4/40 (±16,3)	1/10 (±10)



Мал.11

Обтяжений алергологічний анамнез у батька

2.3 Клінічні особливості перебігу ГРЗ у дітей

При дослідженні особливості перебігу ГРЗ у дітей з проявами та без проявів ААД значущих відмінностей знайдено не було (таблиця 3.3.1)

таблиця 3.3.1

Група		1А+	1Б-	2А+	2Б-	3А+	3Б-
Всього		16	11	14	15	9	10
Скільки хворіла до призначення АБ		2,88 (±0,20)	3,55 (±0,37)	3,86 (±0,29)	3,87 (±0,24)	4 (±0,37)	4,2 (±0,33)
Температура тіла мах		38,34 (±0,09)	38,17 (±0,07)	38,42 (±0,09)	38,4 (±0,09)	38,39 (±0,10)	38,45 (±0,11)
Скільки трималась		4,44 (± 0,37)	4,27 (±0,38)	4,07 (±0,32)	3,93 (±0,33)	4 (±0,29)	4,1 (±0,35)
Симптоми інтоксикації	Слабкість/в'ялість	14/87,5 (±8,45)	9/81,8 (±12,2)	9/64,3 (±13,3)	9/60 (±13,1)	3/33,3 (±16,7)	4/40 (±16,3)
	Нудота/блювання	7/43,8 (±12,8)	1/9,09 (±9,09)	6/42,9 (±13,7)	2/13,3 (±,09)	3/33,3 (±16,7) t1.19	1/10 (±10)
	Порушення апетиту	15/93,8 (±6,25)	6/54,5 (±15,7)	14/100 (±0)	14/93,3 (±6,67)	9/100 (±0)	10/100 (±0)
Риніт		15/93,8 (±6,25)	11/100 (±0)	12/85,7 (±9,71)	14/93,3 (±6,67)	9/100 (±0)	10/100 (±0)
Кашель		16/100 (/±0)	11/100 (±0)	14/100 (±0)	15/100 (±0)	9/100 (±0)	10/100 (±0)

2.4 Особливості перебігу ААД

Під час лікування в стаціонарі дітям призначались три групи антибіотиків: цефалоспорины III покоління (32 дитини), макроліди (27 дітей) та β -лактамні пеніциліни (16 дітей) (мал.12). При цьому ААД виникла при застосуванні цефалоспоринів III покоління у 20 дітей (62,5%), при використанні макролідів у 6 дітей (22,2%) та при застосуванні β -лактамних пеніцилінів у 13 дітей (81,3%).

При статистичному аналізі нами було одержані такі результати:

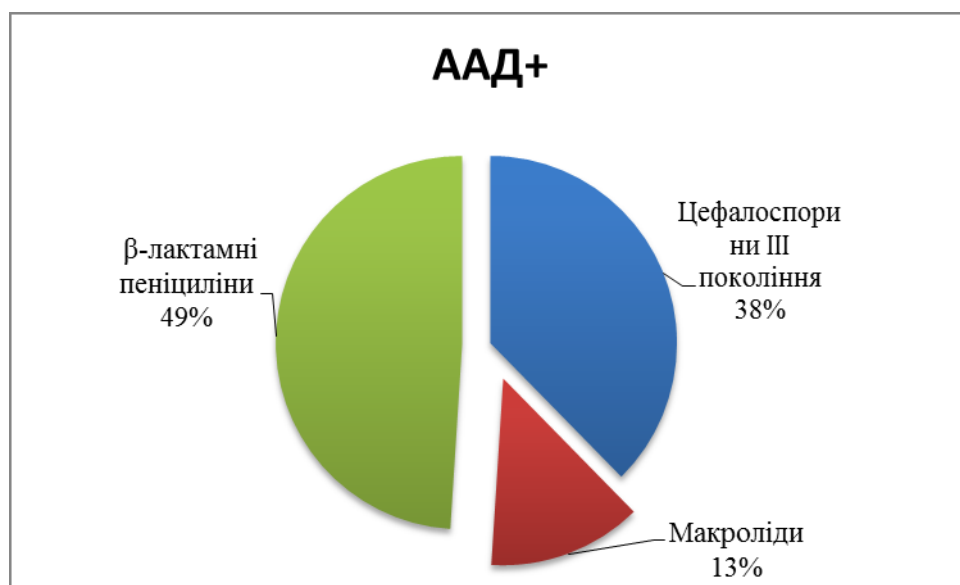
- в групах дітей що отримували β -лактамні пеніциліни:
 - в порівнянні з групою, що отримувала макроліди ризик ААД був вищий (СШ 15,1; $p < 0,05$);
 - в порівнянні з групою, що отримувала цефалоспорины III покоління був вищий (СШ 2,6; $p < 0,05$);
- в групах дітей, що отримували цефалоспорины III покоління в порівнянні з групою, що отримувала макроліди ризик виникнення ААД був вищий (СШ 5,8; $p < 0,05$). (таблиця 3.4.1 мал.13).



Мал.12 Вид АБ-терапії при лікуванні дітей з ГРЗ

таблиця 3.4.1

	Антибіотик		
	(С) Цефалоспорины III покоління	(М) Макроліди	(Р) β-лактамі пеніциліни
Всього дітей	32/ 42,7(±5,75)	27/36(±5,58)	16/21,3(±4,76)
ААД+	20/62,5 (±8,7)	6/22,2 (±8,15)	13/81,3 (±10,1)



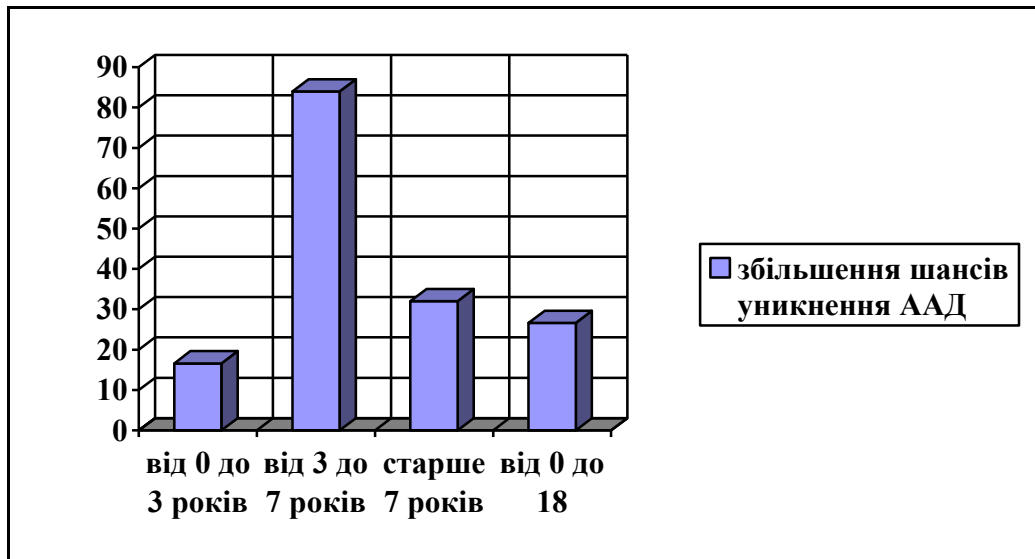
Мал.13 Розвиток ААД в залежності від виду АБ

Також було проведено дослідження залежності характеру діареї від групи антибіотиків. Але при аналізі результатів дані не мали достовірного значення в даному дослідженні ($p > 0,05$) (таблиця 3.4.2).

таблиця 3.4.2

		Антибіотик		
		(С) Цефалоспорины III покоління	(М) Макроліди	(Р) β-лактамні пеніциліни
Всього дітей		32	27	16
Характер діареї	Кількість епізодів послаблення стілця в день	3,85(±0,28)	3,67(±0,67)	4,39(±0,35)
	Коліки/біль у животі	3/15(±8,19)	1/4,55(±4,55)	3/23,1(±12,2)
	Здуття	6/30(±10,5)	4/18,2(±8,42)	4/30,8(±13,3)
	Домішки слизу в калі	9/45(±11,4)	2/9,09(±6,27)	4/30,8(±13,3)
	Неперетравле ні рештки в калі	4/20(±9,18)	1/4,55(±4,55)	2/15,4(±10,4)
	Тривалість діареї	3,9(±0,33)	3,17(±0,48)	4,08(±0,46)

Також був розглянутий вплив використання пробіотиків на ризик виникнення ААД. При аналізі даних було виявлено, що при застосуванні пробіотиків значно збільшується шанс уникнути виникнення антибіоткоасоційованої діареї (СШ 26,6; $p < 0,05$). Якщо розглядати результати досліджень по вікових групах то маємо такі дані: від 0 до 3 років (СШ 16,6; $p < 0,05$), від 3 до 7 років (СШ 84; $p < 0,05$), старше 7 років (СШ 32; $p < 0,05$). (мал14)



Мал.14 Вплив пробіотиків на розвиток ААД

РОЗДІЛ 4 ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Щорічно 4-5 млн дітей в Україні хворіють на гострі респіраторні захворювання з розвитком ускладнень. На сьогодні доведено, що системна антибактеріальна терапія показана лише при наявності бактеріальних ускладнень та при розвитку певної симптоматики. Проте на практиці часто також має місце безпідставне призначення АБ. В результаті, невмотивоване проведення антибактеріальної терапії може призвести до різноманітних ускладнень, зокрема з боку шлунково-кишкового тракту це найчастіше виникнення антибіотикоасоційованої діареї (ААД). Згідно даних різних джерел її частота складає від 20 до 60% у дітей, котрі отримують антибіотик. Розвиток антибіотикоасоційованої діареї ускладнює течію основного захворювання, це в подальшому погіршує прогноз що до стану здоров'я дитини.

Тому, з метою виявлення особливостей виникнення антибіотикоасоційованої діареї у дітей з гострими респіраторними захворюваннями для підвищення ефективності лікування гострих респіраторних захворювань у дітей нами було обстежено 75 пацієнтів віком від 1 міс до 18 років та проаналізовано їх стаціонарні карти. Всі діти були поділені за віком: від 0 до 3 років —ранній дитячий вік, від 3 до 7 років—переддошкільний вік та від 7 до 18 років—шкільний вік. Кожна вікова група була поділена на дві групи у залежності від наявності проявів ААД: підгрупа А-діти з проявами ААД, підгрупа Б-діти без проявів ААД.

Всього було отримано 6 груп:

1А+ —діти віком від 0 до 3 років з ААД (16 хворих)

1Б- — діти віком від 0 до 3 років без ААД (11 хворих)

2А+ —діти віком від 3 до 7 років з ААД (14 хворих)

2Б- —діти віком від 3 до 7 років без ААД (15 хворих)

3А+ —діти віком від 7 до 18 років з ААД (9 хворих)

3Б- —діти віком від 7 до 18 років без ААД (10 хворих)

Критеріями включення хворих в дослідження було ГРЗ підтвержене клінічно та отримання хворими АБ-терапії.

З 75 обстежених пацієнтів ААД була наявна у 39 дітей (52%), відсутня ААД була у 36 дітей (48%).

Середня тривалість грудного вигодовування у групі 1А+ склала 6,38 місяці, в групі в групі 1Б- —8,46 , в групі 2А+ —5,2 , 2Б- —8,6 , групі 3А+— 5,3 , а групі 3Б- — 8,1 місяці. При статистичному аналізі бачимо, що діти тривалість грудного вигодовування котрих тривала менше 6 місяців частіше хворіють на ААД (СШ 7,7; $p < 0,001$) (таблиця 3.1.7 мал.3)

Також було виявлено, що діти схильні до колік в ранньому віці в 1А+ складають 75%, групі 1Б- —36,4% , групі 2А+ —50%, групі 2Б- —50%, групі 3А+ — 77,8%, а в групі 3Б- —50%. Ризик виникнення ААД у дітей з коліками більший (СШ 3,0). Дані достовірні тільки для групи 1 (діти до 3 років) та в загальній вибірці ($p < 0,05$). (мал.4)

Наявні диспепсії неінфекційного генезу в анамнезі були у групі 1А+ у 37,5% дітей, групі 1Б- —9,09% , групі 2А+ —28,6%, групі 2Б- —20%, групі 3А+ — 77,8%, а в групі 3Б- —40%. Тенденція до схильності відсліджується у всіх вікових групах, але достовірно більший ризик (СШ 2,7)виникнення ААД у дітей бачимо тільки в загальній вибірці ($p < 0,05$) (таблиця 3.1.7 мал.5)

Було виявлено, що діти з обтяженим алергологічним анамнезом частіше страждають на ААД у всіх вікових групах, але достовірність наявна лише в загальній вибірці. (СШ 2,3; $p < 0,05$) (таблиця 3.1.8 мал.6)

Діти матері у яких мають обтяжений алергологічний анамнез також частіше страждають на ААД, ніж діти у матерів з необтяженим алергологічним анамнезом (СШ 3,2; $p < 0,05$) (таблиця 3.2.2).

У дітей, батьки котрих були схильні до порушення стільця, частота виникнення ААД була вища. Достовірно були підтверджені дані цього фактору лише в загальній вибірці (СШ 4,3; $p < 0,05$) (таблиця 3.2.3 мал.10).

Також відмічається наявність тенденції до схильності виникнення ААД у дітей батько яких має обтяжений алергологічний анамнез, достовірність підтверджується лише в загальній вибірці (СШ 4,8; $p < 0,05$) (таблиця 3.2.4 мал.11).

Під час лікування в стаціонарі дітям призначались три групи антибіотиків: цефалоспорины III покоління (32 дитини), макроліди (27 дітей) та β -лактамі пеніциліни (16 дітей) (мал.12). При цьому ААД виникла при застосуванні цефалоспоринів III покоління у 20 дітей (62,5%), при використанні макролідів у 6 дітей (22,2%) та при застосуванні β -лактамічних пеніцилінів у 13 дітей (81,3%).

При статистичному аналізі нами було одержані такі результати:

- в групах дітей що отримували β -лактамічні пеніциліни:
 - в порівнянні з групою, що отримувала макроліди ризик ААД був вищий (СШ 15,1; $p < 0,05$);
 - в порівнянні з групою, що отримувала цефалоспорины III покоління був вищий (СШ 2,6; $p < 0,05$);
- в групах дітей, що отримували цефалоспорины III покоління в порівнянні з групою, що отримувала макроліди ризик виникнення ААД був вищий (СШ 5,8; $p < 0,05$). (таблиця 3.4.1 мал.13).

При аналізі даних було виявлено, що при застосуванні пробіотиків значно збільшується шанс уникнути виникнення антибіоткоасоційованої діареї (СШ 26,6; $p < 0,05$). Якщо розглядати результати досліджень по вікових групах то маємо такі дані: від 0 до 3 років (СШ 16,6; $p < 0,05$), від 3 до 7 років (СШ 84; $p < 0,05$), старше 7 років (СШ 32; $p < 0,05$). (мал14)

ВИСНОВКИ

1. Серед факторів постнатального періоду розвитку дитини та факторів анамнезу життя вплив на вірогідність розвитку ААД мають: тривалість грудного вигодовування менше 6 місяців підвищує ризик виникнення ААД (СШ 7,7; $p < 0,001$), наявність колік в анамнезі підвищує ризик виникнення ААД, особливо у дітей раннього віку (СШ 3,0; $p < 0,05$), наявні диспепсії неінфекційного генезу в анамнезі також являються чинником, що сприяє виникненню ААД у дітей (СШ 2,7; $p < 0,05$), обтяжений алергологічний анамнез є фактором що підвищує ризик виникнення ААД (СШ 2,3; $p < 0,05$).
2. Аналізуючи спадковий анамнез дітей було з'ясовано, що факторами ризику виникнення ААД у дітей є з боку матері обтяжений алергологічний анамнез (СШ 3,2; $p < 0,05$), а з боку батька схильність до порушення стула (СШ 4,3; $p < 0,05$) та, також, обтяжений алергологічний анамнез (СШ 4,8; $p < 0,05$).
3. Відповідно до результатів дослідження по вірогідності розвитку ААД на першому місці серед антибіотиків стоять β -лактамні пеніциліни, потім йдуть цефалоспорини III покоління і, лише за ним, макроліди.
4. При аналізі даних було виявлено, що при застосуванні пробіотиків значно збільшується шанс уникнути виникнення антибіоткоасоційованої діареї (СШ 26,6; $p < 0,05$). Якщо розглядати результати досліджень по вікових групах то маємо такі дані: від 0 до 3 років (СШ 16,6; $p < 0,05$), від 3 до 7 років (СШ 84; $p < 0,05$), старше 7 років (СШ 32; $p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При лікуванні дітей доцільно використовувати антибіотики з групи макролідів в силу меншої вірогідності розвитку ААД.
2. При наявності обтяженого анамнезу по наявності колік, диспепсій неінфекційного генезу, алергічним реакціям та тривалості грудного вигодовування менше 6 місяців антибіотикотерапію при ГРЗ слід застосовувати під прикриттям пробіотиків та використовувати АБ з нижчою вірогідністю розвитку ААД.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Альбицкий В.Ю. Часто болеющие дети / В.Ю. Альбицкий, И.А. Камаев, М.Л. Огнева. — Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2003. — 180 с.
2. Ардатская М.Д., Дубинин А.В., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения. Тер. архив. 2001; 2: 67–72.
3. Аряев Н.Л., Циунчик Ю.Г., Варбанец Д.А., Поплавская Л.Л., Кузьменко И.В. Клиническое значение пробиотиков в профилактике и лечении антибиотикоассоциированной диареи у детей // Здоровье ребенка. — 2007. — № 4(7). — С. 10–13.
4. Бельмер С. В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника // РМЖ. 2004. Т. 12, № 3. С. 148–151
5. Бережний В. В. Гострі респіраторні захворювання у дітей і підлітків (діагностика, лікування, профілактика).
6. Бережной В.В., Крамарев С.А., Мартынюк В.Ю. и др. Микрoэкологические нарушения у детей и современные возможности повышения эффективности их коррекции. Здоровье женщ. 2002; 4: 79–92.
7. Богуцкая Н. К. Особенности течения острых инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей в детском возрасте (обзор литературы) //Актуальная инфектология. – 2016. – №. 1 (10).
8. Галузева звітність Державної санітарно- епідеміологічної служби України (Звіт про окремі інфекційні та паразитарні захворювання, форми № 1 та 2).
9. Горелов А. В., Усенко Д. В., Трефилова И.Ш. Профилактика антибиотикоассоциированной диареи у детей, больных острыми респираторными заболеваниями // Инфекционные болезни.- 2008; 6 (1): 69-72.
10. Горелов, А.В. Современные подходы к профилактике антибиотикоассоциированной диареи у детей: в 7 т. / А.В. Горелов, Д.В. Усенко. - М., 2005. - Т. 7: Болезни органов пищеварения. -325 с.

11. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению / под редакцией Е. И. Ткаченко, А. Н. Суворова.- СПб.: СпецЛит, 2007.- 238 с.
12. Дмитриева Н. В., Ключникова И. А., Шильникова И. И. Clostridium difficileассоциированная диарея //Сибирский онкологический журнал. – 2014. – №. 1.
13. Дуда А. К., Окружнов Н. В. Псевдомембранозный колит и антибиотикоассоциированная диарея: принципы диагностики и лечения //Український медичний часопис. – 2012.
14. Дуда А.К., Окружнов Н.В. Антибиотикоассоциированные диареи и псевдомембранозный колит: диагностика и рациональная терапия. Семейная медицина 2012; 5:116-22
15. Жихарева Н.С. Терапия антибиотикоассоциированного дисбактериоза / Н.С. Жихарева, А.И. Хавкин // Русский медицинский журнал. — 2006. — Т. 14, № 19. — С. 115-121.
16. Захаренко С. М. Современные подходы к профилактике антибиотик-ассоциированной супрессии микрофлоры желудочно-кишечного тракта //Лечащий врач. – 2010. – №. 11. – С. 68-73.
17. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Антибиотикоассоциированная диарея у детей. Педиатрия. 2013; 03: 64-67
18. Иванько О. Г. Клинические аспекты антибиотикоассоциированной диареи у детей //Современная педиатрия. – 2014. – №. 2. – С. 58.
19. Иванько О.Г., Пацера М.В., Радутная Е.А. Антибиотикоассоциированная диарея и Clostridium difficile-инфекция у детей Украины // Современная педиатрия. — 2008. — № 5. — С. 99–105.
20. Конев Ю. В. Нарушение микробиоценоза кишечника и его лечение // Справочник поликлинического врача.- 2007; 5 (7): 34-38.
21. Корниенко Е. А. Антибиотикоассоциированная диарея у детей //Педиатрия. – 2008. – №. 1. – С. 29-33.

22. Крамарев С. А., Янковский Д. С., Дымент Г. С. Антибиотикоассоциированные диареи у детей с инфекционными заболеваниями и возможности их профилактики // Современная педиатрия. – 2007. – №. 4. – С. 17.
23. Крамарев С.О., Чернишова Л.І., Надрага Б.О. та ін. Сучасні підходи до лікування гострих кишкових інфекцій у дітей. Антибіотикоасоційовані діареї у дітей (Методичні рекомендації). — К., 2008. — 32 с
24. Леженко Г. О., Пашкова О. Є., Пантюшенко Л. Рациональна антибактеріальна терапія захворювань органів дихання в дітей // Здоровье ребенка. – 2013. – №. 8. – С. 51.
25. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile* // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2002. — Т. 4, № 3. — С. 200–232.
26. Лузина Е.В. Антибиотикоассоциированная диарея. Сибирский медицинский журнал 2009; 2:122-4.
27. Лузина Е.В., Ларева Н.В. Ассоциированная с антибиотиками диарея в клинической практике. Тер. архив. 2013; 85 (2): 85–8.
28. Майданник В.Г., Хайтович М.В., Сосновська Т.Є., Кириченко І.В. Профілактика та лікування антибіотик-асоційованої діареї у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2008. — № 1. — С. 63–65.
29. Малов В. А. Антибиотикоассоциированные диареи // В.А Малов. – 2002.
30. Малов В. А. Антибиотикоассоциированные поражения кишечника // Врач. – 2000. – Т. 10. – С. 16-19.
31. Малов В.А., Пак С.Г., Несвижский Ю.В., Кондратьева Т.В. Диагностика антибиотикоассоциированных колитов, обусловленных *Clostridium difficile*. Материалы VI Российско-итальянской научной конференции "Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика". 2000; Санкт-Петербург, Россия. с. 156.
32. Марушко Ю.В., Яворовська О.П., Асонов А.О. Сучасні погляди на антибіотик-асоційовану діарею у дітей (огляд літератури) // Современная педиатрия. — 2008. — № 4(21). — С. 202–206

33. Мітюряєва І. О., Вовченко О. В., Рибачок Е. В. Стартова антибіотикотерапія ускладненого перебігу ГРЗ у дітей: шлях від лікарських шаблонів до логічних рішень //Здоровье ребенка. – 2013. – №. 6. – С. 89-93.
34. Осадчук Михаил Алексеевич, Свистунов А. А. Антибиотикоассоциированная диарея в клинической практике // ВСП. 2014. №1 С.102-108.
35. Парфенов А. И., Ручкина И. Н., Осипов Г. А. Антибиотикоассоциированная диарея и псевдомембранозный колит //Consilium medicum. – 2002. – Т. 4. – №. 6. – С. 24-25.
36. Петрук М.Н., Нешитов С.П. Псевдомембранозный колит // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. — 2009. — № 4. — С. 55–60.
37. Печінка А. М., Дзедман М. І. Гострі респіраторні захворювання: питання клінічної діагностики та лікування (лекція) //Український медичний часопис. – 2010.
38. Потапов А. С., Пахомовская Н. Л., Полякова С. И. Применение пробиотиков врачами общей практики //Справочник поликлинического врача. – 2007. – Т. 6. – С. 45-49.
39. Попов С. В. и др. Особенности антибиотикотерапии при острых респираторных заболеваниях у детей : дис. – Сумский государственный университет, 2015.
40. Радутна О.А. Антибіотикоасоційована діарея у дітей, обумовлена Clostridium difficile // Перинатология и педиатрия. — 2008. — № 2(34). — С. 71–73.
41. Радутная Е.А., Иванько О.Г., Кизима Н.В., Круть А.С. Вопросы своевременной диагностики кишечных осложнений антибиотикотерапии у детей // ЗР. 2015. Netematic (62) С.32-34.
42. Решиков В.А. Проблемы антибиотикоассоциированной диареи у детей раннего возраста // АИ. 2014. №1 (2) С.9-10.
43. Самсонов А.А., Плотникова Е.Ю. Антибиотики: друзья или враги, как найти консенсус? Взгляд гастроэнтеролога на антибиотик-ассоциированную диарею // Трудный пациент 2012. №6.С.16-24
44. Самсыгина Г. А. Современное лечение острых респираторных заболеваний у детей //Педиатрия. – 2013. – Т. 92. – №. 3. – С. 38-43.

45. Секачева М.И. Антибиотикоассоциированная диарея. Consilium Medicum. Гастроэнтерология 2007; 2:39-42
46. Сміян О. І. и др. Сучасні етіопатогенетичні та клініко-діагностичні особливості перебігу гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей. – 2013.
47. Татьяна О. Ф. Современные антибактериальные препараты: новые возможности в профилактике дисбиотических нарушений // ВСП. 2011. №6 С.77-82.
48. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим та дітям. Гострі респіраторні інфекції. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 16 липня 2014 р. № 499
49. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Антибиотик-ассоциированная диарея: актуальность проблемы, профилактика и терапия. Архивъ внутренней медицины. 2013;(2):46-53.
50. Хавкин А. И., Жихарева Н. С. Терапия антибиотикоассоциированного дисбактериоза // Русский медицинский журнал.- 2006; 14 (19)
51. Харченко О. Ф. Антибиотикоассоциированная диарея у детей: новые возможности лечения // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2014. №3 (9) С.82-88.
52. Чернишова Л. І., Гільфанова А. М. Клінічні особливості перебігу антибіотикоасоційованої діареї при респіраторних інфекціях у дітей, значення Clostridium difficile //Журнал «Актуальная инфектология. – 2014. – Т. 2. – С. 3.
53. Шевяков М.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики // Антибиотики и химиотерапия. 2004. Т. 49. № 1(9). С. 26-29.
54. Шиповской А. В., Фадеев С. Б. Опыт применения иммуноферментного анализа для диагностики антибиотикоассоциированных диарей //Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2013. – №. 1.
55. Штамм Р. В. Современные принципы выбора пробиотиков //Детские инфекции. – 2007. – №. 3. – С. 64-69.

56. Шульпекова Ю. О. Антибиотикоассоциированная диарея //Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15. – №. 6. – С. 1-6.
57. Щербаков П. Л. Вопросы педиатрической гастроэнтерологии //Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11. – №. 3. – С. 107-112.
58. Щербаков П. Л., Цветков П. М., Нечаева Л. В. Профилактика диареи, связанной с приемом антибиотиков, у детей // ВСП. 2004. №2 С.55-59.
59. Юлиш Е. И., Сорока Ю. А., Фоменко Т. А. Подходы к рациональной антибактериальной терапии осложненных форм острых респираторных вирусных инфекций у детей //Здоровье ребенка. – 2007. – №. 5. – С. 8.
60. Яковенко Э. П., Лаврентьева С. А. Инновационные пробиотики-ключ к управлению ункциями нормальной кишечной микрофлоры //Журнал «Лечащий Врач». – 2013. – №. 7-2012. – С. 30.
61. Alam S, Mushtaq M. Antibiotic associated diarrhea in children. Indian J Pediatr 2009; 46 (6): 491–6
62. Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome // Nature. 2011; 473: 174–180
63. Bartlett J. G. Antibiotic-associated diarrhea //New England journal of medicine. – 2007. – Т. 346. – №. 5. – С. 334-339.
64. Beaugerie L., Petit J. C. Antibiotic-associated diarrhoea //Best practice & research Clinical gastroenterology. – 2004. – Т. 18. – №. 2. – С. 337-352.
65. Björkstén B. et al. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life //Journal of allergy and clinical immunology. – 2001. – Т. 108. – №. 4. – С. 516-520.
66. Chassany O., Michaux A., Bergmann J.F. Drug-induced diarrhoea. Drug Saf 2000; 22:53-72.
67. Committee on Infectious Diseases et al. Clostridium difficile infection in infants and children //Pediatrics. – 2013. – Т. 131. – №. 1. – С. 196-200.
68. Coté G. A., Buchman A. L. Antibiotic-associated diarrhoea //Expert opinion on drug safety. – 2006. – Т. 5. – №. 3. – С. 361-372.

69. Dutta P. et al. Clostridium difficile in antibiotic associated pediatric diarrhea //Indian pediatrics. – 1994. – T. 31. – C. 121-121.
70. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee // Am J Gastroenterol 1997. Vol. 92. P. 739-750.
71. Floch M. H., Walker W. A., Guandalin S. et al. Recommendations for Probiotic Use // Clin Gastroenterol. 2008. 42 (supp. 2): 104–108.
72. Guandalini S. Probiotics for children with diarrhea: an update //Journal of clinical gastroenterology. – 2008. – T. 42. – C. S53-S57.
73. Gupte N., Gupte S., Anderson R. A. Antibiotic-associated Diarrhea //Recent Advances in Pediatrics: Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. – 2013. – T. 23. – C. 82-94.
74. Hempel S. et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis //Jama. – 2012. – T. 307. – №. 18. – C. 1959-1969.
75. Hickson M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile infection // Therap. Adv. Gastroenterol.- 2011; 4 (3): 185-197.
76. Hirschhorn L.R., Trnka Y., Onderdonk A., et al. Epidemiology of community-acquired Clostridium difficile-associated diarrhea. J Infect Dis 1994; 169:127-33.
77. Högenauer C. et al. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea //Clinical infectious diseases. – 1998. – T. 27. – №. 4. – C. 702-710.
78. Hooper L.V., Wong M.H., Thelin A., et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. Science 2001; 291:881-4.
79. Hurley B. W., Nguyen C. C. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea //Archives of internal medicine. – 2002. – T. 162. – №. 19. – C. 2177-2184.
80. Jirapinyo P. et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants by probiotics //Journal of the Medical Association of Thailand//Chotmai het thangphaet. – 2002. – T. 85. – C. S739-42.

81. Johnston B. C. et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea //The Cochrane Library. – 2011.
82. Jones K. Probiotics: Preventing Antibiotic-Associated Diarrhea //Journal for Specialists in Pediatric Nursing. – 2010. – T. 15. – №. 2. – C. 160-162.
83. Katz J. A. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile diarrhea //Journal of clinical gastroenterology. – 2006. – T. 40. – №. 3. – C. 249-255.
84. Khanna S., Pardi D. S. Clinical implications of antibiotic impact on gastrointestinal microbiota and Clostridium difficile infection //Expert review of gastroenterology & hepatology. – 2016. – C. 1-8.
85. Khoruts A. et al. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea //Journal of clinical gastroenterology. – 2010. – T. 44. – №. 5. – C. 354-360.
86. Kim K.H., Fekety R., Batts D.H., et al. Isolation of Clostridium difficile from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. J Infect Dis 1981; 143:42-50.
87. Koning C.J., Jonkers D.M., Stobberingh E.E., Mulder L., Rombouts F.M., Stockbrugger R.W. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking the antibiotic amoxicillin // The Am J Gastroenterol. 2008. . Vol. 103. P. 178-189.
88. Kuijper E.J., Barbut F., Brazier J.S. et al. Update of Clostridium difficile infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008 // Eurosurveillance. — 2008. — Vol. 13. — P. 433–439.
89. Larson H.E. Barclay F.E., Honour P. et al. Epidemiology of Clostridium difficile in infants. J Infect Dis 1982; 146:727-33.
90. Lonnermark E., Friman V., Lappas G., Sandberg T., Berggren A., Adlerberth I. Intake of Lactobacillus plantarum reduces certain gastrointestinal symptoms during treatment with antibiotics//J Clin Gastroenterol. 2010; 44 (2): 106–112.
91. MacLaren R., Morton T.H., Kuhl D.A. Effective management of Clostridium difficile colitis. Hosp Pharm 1997; 32:1126-32.

92. McFarland L. V. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. – 2008.
93. McFarland L. V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea // *Digestive Diseases*. – 1999. – T. 16. – №. 5. – C. 292-307.
94. McFarland L. V. Evidence-based review of probiotics for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections // *Anaerobe*. – 2009. – T. 15. – №. 6. – C. 274-280.
95. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease // *Am J Gastroenterol* 2006. Vol. 101 (4). P. 812-822.
96. Murphy T.F. Microbial interactions in the respiratory tract / T.F. Murphy, L.O. Bakaletz, P.R. Smeesters // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2009. — Vol. 28 (10 Suppl.). — P. 121-126. — doi: 10.1097/INF.0b013e3181b6d7ec.
97. NICE clinical guideline 69 «Respiratory tract infections – antibiotic prescribing» (2008)
98. Poutanen S. M., Simor A. E. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults // *Canadian Medical Association Journal*. – 2004. – T. 171. – №. 1. – C. 51-58.
99. Pramodini B. Kale-Pradhan, Harjot K. Jassal; Sheila M. Wilhelm. Role of *Lactobacillus* in the Prevention of Antibiotic-associated Diarrhea: A Meta-analysis // *Pharmacotherapy Publications*. — 2010. — № 30(2). — P. 119–126.
100. Riggs M.M., Sethi A.K., Zabarsky T.F. et al. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents // *Clin Infect Dis* 2007. Vol. 45. P. 992.
101. Santangelo W. Antibiotic associated diarrhea. – 2012.
102. Sazawal S., Hiremath G., Dhingra U., Malik P., Deb S., Black R.E. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomized, placebo-controlled trials // *Lancet Infect. Dis* 2006. Vol. 6. P. 374-382.
103. Seasonal Influenza in Adults and Children – Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America (2009)

104. Starr J. Clostridium difficile-associated diarrhoea: diagnosis and treatment // BMJ 2005. Vol. 331: 498-501.
105. Surawicz C. M. Role of probiotics in antibiotic-associated diarrhea, Clostridium difficile-associated diarrhea, and recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea //Journal of clinical gastroenterology. – 2008. – T. 42. – C. S64-S70.
106. Theriot C., Young V. B. Antibiotic-Associated Diarrhea //Encyclopedia of Metagenomics: Environmental Metagenomics. – 2015. – C. 31-36.
107. Thielman N.M. Antibiotic-associated colitis. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 1111-26.
108. Videlock E. J., Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea //Alimentary pharmacology & therapeutics. – 2012. – T. 35. – №. 12. – C. 1355-1369.
109. Viscidi R. P., Bartlett J. C. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis in children //Pediatrics. – 1981. – T. 67. – №. 3. – C. 381-386.
110. Young V. B. The intestinal microbiota in health and disease // Curr Opin Gastroenterol. 2012, 28: 63–69.
111. Zhiping Z. et al. Antibiotic-associated diarrhea //Infectious Disease Information. – 2009. – T. 3. – C. 024.

