

И.А. Бавыкина, А.А. Звягин, О.А. Мубаракшина
Антибиотик-ассоциированная диарея у детей

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Резюме. Антибиотик-ассоциированная диарея остается одним из наиболее частых нежелательных явлений, возникающих в период курса антибактериальной терапии. Несмотря на доказанную эффективность профилактического приема и лечения пробиотиками, сохраняется высокая распространенность патологии и тенденция к более тяжелому течению заболевания. Нами проведена оценка 150 историй болезней детей и проанкетированы их родители на предмет появления диарейного синдрома в период стационарного лечения. Каждый 4 (24%, n=36) имел осложнение антибиотикотерапии в виде диареи, при этом не выявлено зависимости в отношении группы (пенициллины, цефалоспорины), длительности и причины назначения антибиотиков. Диарейный синдром чаще развивался на 2-4 сутки (86,1%), имел продолжительность у большинства детей 4-5 дней (41,6%) и чаще соответствовал 5 типу по Бристольской шкале (69,4%) с кратностью до 3 раз в сутки (61%). Установлено, что у детей до 3 лет чаще отмечается ААД, а коррекцию данного состояния проводится только у 61,1% и чаще всего используется лекарственный препарат, содержащий комплекс бактерий *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12).

Ключевые слова: диарея, Бристольская шкала, пробиотики, *Clostridioides difficile*

Актуальность. Прорыв в изучении микроорганизмов, методов предотвращения распространения инфекций и разработки антибактериальных препаратов позволил в значительной степени снизить число инфекционных заболеваний, их осложнений и смертельных исходов. Однако, в настоящее время медицинское сообщество столкнулось с новыми вызовами, связанными с использованием антибактериальной терапии, такими как антибиотикорезистентность, появившаяся в виду массового бесконтрольного употребления препаратов, и антибиотик-ассоциированная диарея (ААД), возникающая в связи со снижением видового разнообразия микрофлоры кишечника, изменением метаболической активности и селекцией устойчивых к антибиотикам организмов, что, в свою очередь, может привести к рецидивирующим инфекциям, вызванным *Clostridioides difficile* [1]. Увеличение колоний *Clostridioides difficile* в кишечнике — самая распространённая причина диареи, связанной с приёмом антибиотиков, во всём мире. Заболевание может протекать в широком диапазоне клинических симптомов: от бессимптомного носительства до тяжёлой диареи. Хотя у детей тяжёлое течение болезни встречается редко, но оно связано с высокой заболеваемостью и смертностью от ААД [2]. При проведении анализа 758 случаев приема антибактериальных препаратов в амбулаторных условиях установлено, что каждый десятый ребенок (10,4%) имел ААД. Среди пациентов, принимавших амоксициллин-клавуланат, диарея, связанная с приемом антибиотиков, наблюдалась в 10,4% случаев, а среди пациентов, принимавших цефалоспорины, — в 14,4 % случаев [3].

Согласно рекомендациям ESPGHAN применение пробиотиков для профилактики ААД необходимо с учётом класса антибиотика, продолжительности антибактериальной терапии, возраста пациента, необходимостью госпитализации,

сопутствующих заболеваний или предыдущих эпизодов ААД. Для предупреждения развития диареи, вызванной приемом антибиотиков, целесообразно использовать высокие дозы (≥ 5 млрд КОЕ/день) *S. boulardii* или *L. rhamnosus* GG, принимаемые одновременно с антибиотиками, для профилактики ААД в педиатрической практике [4]. По данным Ardestani SK с соавторами (2025 г.), диарея, связанная с приемом антибиотиков, чаще развивалась в младших возрастных группах (до 3 лет) [5].

Имеющиеся данные показывают, что пробиотики эффективно предотвращают и лечат ААД у детей [6-9], при этом особое внимание необходимо уделять регистрационному статусу препарата и отказываться от употребления биологически активных добавок с заявленным пробиотическим эффектом в пользу лекарственных средств [10-11]. Сочетание *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12) является наиболее изученным, что подтверждает не только эффективность, но и безопасность использования, признанное во всем мире, в том числе, рядом российских клинических рекомендаций [12-13]. Согласно отечественным данным каждый второй случай возникновения ААД при проведении профилактики и в схемах эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*, удалось предотвратить при использовании пробиотиков, содержащих комбинацию штаммов LA-5 и BB-12. Данные получены в ходе метаанализа показывают, что комбинация LA-5 и BB-12 в значительной степени оказывает не только на сокращение нежелательных явлений при приеме антибиотиков на 70%, в том числе риска диареи – на 65%, но и повышает качество эрадикации *H. Pylori* [14]. *Bifidobacterium* является представителем нормофлоры кишечника и наравне с *Saccharomyces boulardii*, обладающим противодиарейным действием, способны предотвращать появление ААД, что было продемонстрировано в исследовании Zhang SW с соавторами (2024 г.). Учёными проведён анализ состояния микробиоты кишечника у детей до 3 лет, которым были назначены антибактериальные препараты. Дети разделены на контрольную группу (n=47), получавшую антибиотики и симптоматическое поддерживающее лечение, 2 группу, лечение в которой дополнено порошком с *Saccharomyces boulardii* (n=70) и 3 группу, использующую *Bifidobacterium* (n=65) в таблетках. Авторами установлено, что частота возникновения и продолжительность ААД, а также срок пребывания в больнице во 2 и 3 группах ниже, чем в контрольной группе ($P < 0,05$). В контрольной группе соотношение кокков и бацилл в кале на 7-й, 14-й и 21-й дни было выше, чем на 1-й день ($P < 0,05$). Внутригрупповые сравнения показали, что соотношение кокков и бацилл в кале на 14-й день в группах *Bifidobacterium* было ниже, чем на 1-й день ($P < 0,05$). Кроме того, при длительном приеме препаратов отмечалось улучшение микробиома напрямую связанное с продолжительностью лечения ($P < 0,05$) [15].

С ростом частоты использования антибиотиков возрастает вероятность распространения и увеличения тяжести нежелательных явлений от их употребления. Несмотря на доказанную эффективность профилактики ААД пробиотическими препаратами, ААД встречается повсеместно. Для решения этой проблемы необходимы исследования воздействия различных групп антибактериальных препаратов на

организм при различных нозологиях в конкретные возрастные периоды, анализ структуры и функций микробиоты кишечника и влияния на неё антибиотиков, ведь микробный состав флоры кишечника жизненно важен для правильного развития и функционирования организма человека, особенно для формирования и созревания адаптивной иммунной системы.

Цель исследования – оценить частоту распространения и клинические особенности ААД у детей.

Материал и методы исследования. Проведено анкетирование 150 родителей и их дети, находящихся на стационарном лечении в гнойно-септического и торакального ОДКБ №2 и пульмонологического отделения ДКБ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко (г. Воронеж) и получающие курс антибиотикотерапии препаратами из групп полусинтетических пенициллинов или цефалоспоринов не менее 5 дней. Также проведен анализ историй болезни пациентов для оценки дозы, кратности, пути введения препарата, изменений характера стула и способов коррекции диареи при её появлении. Статистический анализ проведен с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни (U).

Полученные результаты и их обсуждение. Из 150 детей, принимавших участие в исследовании, каждый 4 (24%, n=36,) имел осложнение антибиотикотерапии в виде диареи. Клинически ААД у пациентов можно охарактеризовать следующим образом: Большая часть детей имела разжиженный стул кратностью 3 раза в день (61%, n=22), с частотой 4-5 раз / день диарея наблюдалась у 30,7% (n=11) пациентов, а 6 и более раз в день - у 8,3% (n=3) исследуемых. Согласно Бристольской классификации 5 тип стула отмечен у большинства детей (69,4%, n=25), 6 типу по шкале оценки соответствовал стул 22,3% (n=8) пациентов, а у 8,3% (n=3) больных диагностирован 7 тип. Включений слизи или крови в кале детей не выявлено. У 27,7% (n=10) пациентов ААД отмечалась в течение 2-3 дней, у 41,6% (n=15) длительность симптоматики составила 4-5 дней, а каждый третий больной (30,7%, n=11) испытывал диарею 6 и более дней. У 41,6% (n=15) и 44,5% (n=16) пациентов признаки ААД возникли на 2 либо на 3-4 день антибактериальной терапии соответственно, на 5 день терапии и при последующем приеме диарея развилась у 8,3% (n=3) и 5,6% (n=2) детей клиническая картина появилась по завершению приема антибиотиков.

Несмотря на то, что собственные данные превышают аналогичные по частоте распространения ААД в Румынии, что может быть связано с общим тяжелым состоянием детей, проходящих терапию в стационаре, мы получили схожие данные в отношении распределения патологии в возрастных группах. Так в исследовании Bulik NB с соавторами (2022 г.) из 266 включенных в исследование детей у 25 (9,4 %) возникло 30 нежелательных реакций. Частота нежелательных реакций была выше у детей в возрасте до 2 лет (52,0 %, 13 из 25), чем в других возрастных категориях. Чаще всего наблюдались желудочно-кишечные и гематологические нежелательные реакции. Диарея была наиболее распространённой нежелательной реакцией, связанной с приёмом антибиотиков (26,7 %, 8 из 30) [16]. Каждый 5 ребенок, включенный в

исследование, и имел симптомы ААД был в грудном возрасте (25%, n=17), среди детей в возрасте 1-3 года 30,7% (n=11) испытал нежелательное явление со стороны желудочно-кишечного тракта, далее частота диареи снижается и составляет 13,9% (n=5) среди дошкольников, 22,1% среди младших школьников и только 8,3% (n=3) пациентов были в среднем и старшем школьном возрасте.

У 24% (n=12) пациент из 50 детей, госпитализированных в гнойно-септическое отделение, наблюдалась ААД. Анализ показал, что в терапии 28% (n=14) использовали препараты цефалоспоринового ряда, из них у 28,8% (n=4) отмечалось нежелательное явление в виде диареи, а у остальных у 72% (n=36) применялись антибиотики группы полусинтетических пенициллинов, а частота диарейного синдрома у этих детей выявлена на уровне 22% (n=8). 36% (n=18) детей, госпитализированных в отделение, получали в последствие терапию разжиженного на фоне приема антибиотиков стула.

В отделении торакальной хирургии ААД выявлена практически с той же частотой и составила 22% (n=11), как и в гнойно-септическом отделении, чаще применялись пенициллины 62% (n=31), на фоне использования которых нарушение стула выявлено у 23% (n=7), а из 38% (n=19), проходивших лечение цефалоспоридами, 20% (n=4) детей отметили наличие диареи. Терапия ААД проведена 63,6 % (n=32).

В ДКБ с одинаковой частотой были использованы антибактериальные препараты обеих групп (цефалоспорины - 48%, n=24, пенициллины - 52% n=26). Общая частота появления ААД в группе исследования составила 26% (n=13) и не имела значимых отличий в зависимости от группы антибиотика: 28% (n=7) и 24% (n=6) детей соответственно. Коррекция нежелательного явления проведена у 76,9% (n=38) от общего числа пациентов с ААД в данной группе.

Согласно анамнестическим данным ранее антибактериальные препараты уже применяли половина обследуемых (51,3%, n=76) и только 20% (n=15) из них ранее отмечали симптомы ААД, при этом важно отметить, что на момент исследования только у 5 из 15 этих детей диарейный синдром повторился.

В общей когорте пациентов, у которых возникли нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта, коррекцию в период госпитализации получили 61,1% (n=22) обследуемых. Все случаи ААД корригировались со 100% эффективностью. Наиболее часто в терапии использовался лекарственный препарат Линекс Форте, содержащий в своем составе *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12), его применяли в 66,7% (n=24) случаев, менее популярным способом терапии стало использование препарата Бифиформ (16,7%, n=6), Смекта и Хилак форте применялись реже (по 8,3% (n=3)).

Выводы. У каждого четвертого пациента педиатрического стационара, вне зависимости от профиля отделения и группы антибактериального препарата (пенициллины или цефалоспорины), развивалась ААД в процессе лечения. Клинически преобладали нетяжелые формы с длительностью диарейного синдрома до 4-5 дней, в достаточной степени поддающиеся терапии. Дети раннего возраста наиболее подвержены развитию ААД. Следует повысить число детей, которым

своевременно проводится терапия диареи, возникшей при использовании антибактериальных препаратов.

Литература / References.

1. Ramirez J, Guarner F, Bustos Fernandez L, Maruy A, et al. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:572912. doi: 10.3389/fcimb.2020.572912.
2. Shirley DA, Tornel W, Warren CA, Moonah S. Clostridioides difficile Infection in Children: Recent Updates on Epidemiology, Diagnosis, Therapy. *Pediatrics.* 2023;152(3):e2023062307. doi: 10.1542/peds.2023-062307.
3. Tanır Basaranoglu S, Karaaslan A, Sali E, Çiftçi E, et al. Antibiotic associated diarrhea in outpatient pediatric antibiotic therapy. *BMC Pediatr.* 2023;23(1):121. doi: 10.1186/s12887-023-03939-w.
4. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, Guarino A, et al. ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;76(2):232-247. doi: 10.1097/MPG.0000000000003633.
5. Ardestani SK, Robinson JL, Jou H, Dieleman LA, et al. Development of a patient/proxy-reported instrument for pediatric antibiotic-associated diarrhea. *PLoS One.* 2025;20(6):e0325436. doi: 10.1371/journal.pone.0325436.
6. Yang Q, Hu Z, Lei Y, Li X, et al. Overview of systematic reviews of probiotics in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea in children. *Front Pharmacol.* 2023 Jul 24;14:1153070. doi: 10.3389/fphar.2023.1153070. PMID: 37564180; PMCID: PMC10411537.
7. Gwee KA, Lee WRW, Chua Q, Chiou FK, et al. The evidence for probiotics in the treatment of digestive disorders in the pediatric population. *J Gastroenterol Hepatol.* 2025;40(1):41-47. doi: 10.1111/jgh.16809.
8. Liu Q, Liu L, Zhou J, Duan Y, et al. Saccharomyces boulardii and Bifidobacterium co-treatment for antibiotic associated diarrhea in pediatrics: a multicenter efficacy and safety study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2025;15:1575605. doi: 10.3389/fcimb.2025.1575605.
9. Dinleyici EC, Ozen M, Guven S, Dalgic N, et al. Effect of Limosilactobacillus reuteri DSM17938 to prevent antibiotic-associated diarrhea in children: prospective, multi-center, randomized, placebo-controlled clinical trial (PEARL Study). *Eur J Pediatr.* 2025;184(7):408. doi: 10.1007/s00431-025-06249-8.
10. А. В. Горелов, И. Н. Захарова, С. Г. Макарова и др. Обзор материалов экспертного совета "Дифференциальная диагностика диарейного синдрома в зависимости от его патогенеза в практике врача-педиатра, роль пробиотических лекарственных средств в его лечении". *Вопросы практической педиатрии.* 2022; 17(1): 207-212. doi 10.20953/1817-7646-2022-1-207-212
11. Горелов А.В., Ливзан М.А., Зырянов С.К., Бельмер С.В., Зольникова О.Ю., Захаренко С.М., Усенко Д.В., Довгань Е.В. Практические аспекты применения пробиотиков: исследование Дельфи. *Терапевтический архив.* 2024;96(12):1190–1197. doi: 10.26442/00403660.2024.12.203102
12. В. В. Попов, А. Н. Гречаный, И. А. Новикова Возможности применения пробиотиков, содержащих Lactobacillus acidophilus, в профилактике и лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Наука и инновации в медицине.* –2023; 8(2):87-95. doi 10.35693/2500-1388-2023-8-2-87-95.
13. Кайбышева В.О., Никонов Е.Л. Пробиотики с позиции доказательной медицины. *Доказательная гастроэнтерология.* 2019;8(3):45-54. doi.org/10.17116/dokgastro2019803145
14. А.В. Горелов, И.В. Андреева, С.М. Захаренко, А.И. Синопальников. Применение пробиотиков, содержащих комбинацию штаммов Lactobacillus acidophilus LA-5 и Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12: метаанализ эффективности для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи и в схемах эрадикационной терапии Helicobacter pylori. *Терапия.* 2023; 9(10): 74–82. doi.org/10.18565/therapy.2023.10.74-82
15. Zhang SW, Zhi X, Wang MY, Shen DL. A prospective randomized controlled study on probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants and young children]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2024;26(10):1108-1114. Chinese. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2401129.
16. Bulik NB, Farcaş A, Bucşa C, Iaru I, Oniga O. Safety of Antibiotics in Hospitalized Children in

Romania: A Prospective Observational Study. *Pharmaceuticals* (Basel). 2022;15(6):713. doi: 10.3390/ph15060713.

Abstract.

I.A. Bavykina, A.A. Zvyagin, O.A. Mubarakshina
Antibiotic-associated diarrhea in children

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko

Antibiotic-associated diarrhea remains one of the most common adverse events that occur during the course of antibiotic therapy. Despite the proven effectiveness of preventive administration and treatment with probiotics, there remains a high prevalence of pathology and a tendency to a more severe course of the disease. We evaluated 150 medical records of children and surveyed their parents for the appearance of diarrheal syndrome during inpatient treatment. Every 4 (24%, n=36) had a complication of antibiotic therapy in the form of diarrhea, while there was no dependence on the group (penicillins, cephalosporins), duration and cause of antibiotic administration. Diarrhea syndrome was more likely to develop on days 2-4 (86.1%), had a duration of 4-5 days in most children (41.6%), and more often corresponded to type 5 on the Bristol scale (69.4%) with a frequency of up to 3 times a day (61%). It was found that children under 3 years of age have AAD more often, and correction of this condition is carried out only in 61.1%, and most often a drug containing a complex of bacteria *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12) is used.

Keywords: diarrhea, Bristol scale, probiotics, *Clostridioides difficile*.

Сведения об авторах: Бавыкина Ирина Анатольевна - доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской и паллиативной педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, e-mail: i-bavikina@yandex.ru; Звягин Александр Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, e-mail: zvaugaa@mail.ru ; Мубаракшина Ольга Алексеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, e-mail: mubarakshina@mail.ru

Статья поступила в редакцию 25.07.2025; одобрена рецензентами и принята к публикации 29.08.2025.