

Харченко О.Ф.

Гродненский государственный медицинский университет

Антибиотикоассоциированная диарея у детей: новые возможности лечения

Доказано, что уровень здоровья населения, и прежде всего детей, в значительной мере зависит от качества окружающей среды. Проблемы экологического характера, являющиеся неотъемлемым спутником цивилизованного общества (выброс промышленных, сельскохозяйственных, бытовых отходов), ведут к ухудшению экологического состояния внутренней среды ребенка и, в первую очередь, индигенной микрофлоры кишечника. Дисбаланс эволюционно сложившейся экосистемы «макроорганизм – микроорганизмы» имеет для человека тяжелейшие последствия, вызывая нарушения в функционировании различных систем. Микрофлора ребенка в силу своих физиологических особенностей в этой ситуации становится своеобразным индикатором явной и латентной патологии. Дополнительным «грузом», ухудшающим симбиотические взаимоотношения в экологических нишах макроорганизма, стало широкомаштабное применение антибактериальных средств.

Широкое применение антибиотиков (АБ) в животноводстве и ветеринарии привело к значительному загрязнению пищевых продуктов. Так, тетрациклиновые АБ обнаруживаются в 11% мясных продуктов, пенициллиновые – в 33%, стрептомицин – в 25% образцов молока [2, 4].

Антибиотики системного действия практически ежегодно занимают первые места в общем объеме продаж лекарственных средств. Для практикующих педиатров АБ – это препараты выбора при многих ин-

фекционных заболеваниях. Однако их широкое и часто неоправданное применение при острых вирусных респираторных инфекциях, к сожалению, ставшее уже догматической привычкой наших педиатров, чревато серьезными последствиями. Такая же тенденция наблюдается и в других странах. Например, АБ при неосложненных ОРВИ во Франции применяют в 24% случаев, в США – 25%, в Канаде – 38%. В Дании 60% детей до двух лет с признаками ОРВИ получают минимум один курс АБ-терапии ежегодно. В Китае 97%

детей, обратившимся за медицинской помощью, назначают антибиотик [2].

Повсеместное и недостаточно контролируемое применение АБ в нашей жизни ведет к формированию антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов, аллергизации организма, изменению направленности иммунного ответа, развитию кандидозной суперинфекции, дисбиозу кишечника.

Особое место среди осложнений антибактериальной терапии занимают антибиотикоассоциированные диареи (ААД, антибиотикоассоциированный колит, нозокомиальный колит, antibiotic associated diarrhea). ААД – это три и более эпизодов неоформленного стула более двух дней подряд, развившихся на фоне применения АБ вплоть до 4–8 недель после их отмены, если не выявлена другая причина. Частота ААД составляет 2–30% [5]. Практически все используемые на сегодняшний день АБ могут вызвать диарею, однако чаще всего это бывает при применении линкозамидов (клиндамицин, линкомицин) – 20–30% случаев, амоксициллина клавуланата – 10–25%, ампициллина – 5–10%, цефалоспоринов II и III поколений – 4–9%, макролидов (в основном природных) – 2–5% случаев. Способ введения АБ не имеет большого значения. При приеме внутрь АБ унич-

тожают индигенную микрофлору и воздействуют на слизистую оболочку кишечника. При парентеральном введении АБ воздействуют на биоценоз кишечника, выделяясь с желчью, слюной, секретами тонкой и толстой кишок.

Классификация. Выделяют две формы ААД, которые принципиально различаются по механизму развития, клинической картине и прогнозу:

- идиопатическая ААД (ИААД);
- ААД, обусловленная токсическим действием *C. difficile*, или псевдомембранозный колит.

Идиопатическая ААД – это состояние, при котором не удается выявить конкретного возбудителя диареи. Выделяют следующие механизмы развития ИААД:

1) ускорение моторики кишечника (*гиперкинетический вариант* диареи) вызывают клавулановая кислота, 14-членные макролиды, являющиеся стимуляторами мотилиновых рецепторов желудочно-кишечного тракта;

2) повышение осмотического давления в кишечнике (*гиперосмолярный вариант* диареи) за счет неполного всасывания АБ (цефалексин);

3) усиление секреции воды и хлоридов в толстом кишечнике за счет нарушения процесса деконъюгации желчных кислот в результате нару-

шенного биоценоза (*секреторный вариант* диареи);

4) *токсический вариант* диареи: пенициллины, тетрациклины;

5) изменение количественного и качественного состава индигенной микрофлоры кишечника – *дисбактериоз*. Необходимо обратить внимание на ятрогенные причины развития дисбактериоза: длительное назначение АБ, неправильный режим введения и расчет дозы, использование препаратов низкого качества. По нашим данным, 28% участковых педиатров совместно с АБ назначают фунгицидные препараты (чаще всего нистатин), что ведет к подавлению роста лактозопозитивных и к избыточному размножению лактозонегативных кишечных палочек, протей.

Клиника: водянистая диарея и болевой абдоминальный синдром появляется либо во время лечения (гиперкинетический или гиперосмолярный варианты), либо (у 25–30% пациентов) через 1–10 дней после прекращения лечения АБ (дисбактериоз).

Лечение больных с ИАД. В большинстве случаев диарея купируется самостоятельно после отмены антибиотика, однако в некоторых ситуациях требуется дополнительная медикаментозная терапия:

– при гиперосмолярном и гиперкинетическом вариантах возможно применение антидиарейных препа-

ратов (лоперамид, тримебутин). Лоперамид назначают при абсолютной уверенности в отсутствии инфекционного генеза диареи, поскольку в противном случае имеется риск развития такого грозного осложнения, как токсический мегаколон.

при констатации явлений дисбактериоза назначаются пре- и пробиотики. Следует помнить, что эффективное лечение ИАД возможно лишь при применении больших доз пробиотиков, превышающих на несколько порядков дозы обычных бакпрепаратов: для детей – не менее 5×10^9 КОЕ/сутки, для взрослых – не менее 10×10^9 КОЕ/сутки.

Микроорганизмы, входящие в состав бактериальных препаратов, должны отвечать следующим требованиям [1]:

1) отсутствие патогенной активности;

2) резистентность в отношении желудочного, билиарного, панкреатического секретов;

3) сохранение стабильности состава и жизнеспособности в течение всего срока хранения препарата;

4) должны состоять из живых клеток, обладающих высокой адгезивной и антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов;

5) не должны угнетать индигенную кишечную флору;

б) наличие генетического паспорта и доказательства генетической стабильности.

Этим требованиям ВОЗ соответствуют следующие штаммы бактерий: *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* (L GG), *B. bifidum*, *Streptococcus faecium* SF 68, *Streptococcus thermophilus*, *Saccharomyces boulardii*.

Учитывая довольно высокую распространенность ИААД, для ее профилактики необходимо прежде всего взвешивать рациональное назначение антибиотиков, использование пробиотиков с доказанной эффективностью в адекватных дозах с первого дня антибиотикотерапии, особенно у пациентов из групп риска.

Вторая форма ААД – **псевдомембранозный колит** (ПМК) – диарея, обусловленная оппортунистической пролиферацией условного патогена *Clostridium difficile* на фоне антибактериальной терапии, ставшей причиной потери экранного эффекта, создаваемого резидентной микрофлорой. Первый клинический случай ААД был описан в 1893 г. американским хирургом J. Finney, однако этиологическая роль *C. difficile* в развитии ПМК доказана лишь в 1997 г. J.G. Bartlett. *Clostridium difficile* входят в состав нормальной микрофлоры кишечника, но при развитии дисбиоза на фоне лечения антибиотиками создаются благоприятные условия

для перехода их в токсинообразующие формы.

Носителями *C. difficile* являются 3–6% здоровых людей. Частота носительства данного микроба резко возрастает у госпитализированных пациентов: через 1–2 недели госпитализации 13–14% пациентов становятся носителями *C. difficile*, а через 4 недели госпитализации – 50%. У здоровых детей первого года жизни в 30–90% случаев в кале обнаруживается этот микроорганизм. Однако даже на фоне приема антибиотиков у данной группы детей редко развивается ПМК. Это обусловлено отсутствием на слизистой желудочно-кишечного тракта у детей первого года жизни рецепторов к токсинам *Clostridium difficile*.

В отличие от идиопатической ААД риск развития ПМК не зависит ни от дозы, ни от кратности, ни от способа введения антибиотика. Описаны случаи развития ПМК даже после однократного введения антибиотика [6, 7].

Факторы риска развития ПМК:

1) пребывание в стационаре, особенно в палатах интенсивной терапии и реанимации, использование инвазивных методов диагностики и лечения;

2) возраст от 1 года до 5 лет и старше 70 лет;

3) недостаточное мытье рук медперсоналом;

4) лечение антибиотиками: линкозамиды, ампициллин, цефалоспорины третьего поколения, амоксициллина клавуланат;

5) ПМК в анамнезе (у 15–35% больных наблюдается рецидив).

Клиническая картина ПМК обусловлена наличием у *C. difficile* двух факторов патогенности: энтеротоксина А, обладающего холероподобным эффектом, в результате чего развивается секреторная диарея, и цитотоксина В, вызывающего некроз слизистой кишечника. Сами же бактерии *C. difficile* не обладают инвазивными свойствами и в подслизистый слой не проникают.

Симптомы.

– водянистая диарея до 20–30 раз в течение 10–12 дней, часто с примесью слизи и редко – крови (дифференциально-диагностический признак с неспецифическим язвенным колитом, болезнью Крона);

– метеоризм;

– схваткообразные боли в животе, уменьшающиеся после дефекации;

– фебрильная или гектическая лихорадка;

– выраженный лейкоцитоз, иногда – лейкомоидная реакция, редко – лейкопения, которая является предиктором фульминантного течения;

– нарастание симптомов, несмотря на прекращение антибактериальной терапии.

Учитывая длительный и упорный характер диареи, у больных с ПМК возможно развитие таких *осложнений*, как: дегидратация, электролитный дисбаланс, артериальная гипотензия, токсическая дилатация кишечника, перфорация толстой кишки, кишечное кровотечение, перитонит, сепсис, реактивный полиартрит, вторичная экссудативная энтеропатия, гипоальбуминурия, массивные отеки.

Для постановки диагноза необходимо сочетание трех факторов:

1. Связь диареи с приемом антибиотиков.

2. Тяжелый диарейный синдром в сочетании с высокой лихорадкой.

3. Доказательство этиологической роли *Clostridium difficile*.

«Золотым» стандартом верификации возбудителя является исследование цитопатического эффекта на культуре клеток, однако в силу сложной технологии он доступен лишь специализированным лабораториям. В практической же работе используют иммуноферментный анализ, который выгодно отличается от других методов своей простотой, быстротой получения результатов (через 2–3 часа), хорошей чувствительностью (65–99%), специфичностью (75–100%). Данным методом в кале определяют токсины А и В *C. difficile*. Непосредственное выделение возбудителя имеет второстепен-

ное значение в связи с медленным ростом бактерии на средах.

Основные принципы лечения больных с ПМК: изоляция больного, отмена «виновного» антибиотика, антибактериальная терапия, энтеросорбция токсинов, восстановление водно-электролитного баланса, восстановление нормального биоценоза кишечника, профилактика рецидивов заболевания (у 25–35% – рецидивы, у 2–5% – множественные рецидивы).

Учитывая высокую резистентность *C. difficile* к антибиотикам, выбор препаратов ограничен. Традиционно используются нитроимидазолы, гликопептиды, полипептиды в соответствующих возрастных дозировках:

1. Метронидазол внутрь из расчета 15 мг/кг в сутки в течение 10–14 дней.

2. Ванкомицин внутрь в виде раствора 40 мг/кг в сутки в течение 7–10 дней.

3. Бацитрацин (цикатрин, полибактрин) 25000 МЕ 4 раза внутрь в течение 7–10 дней.

Перспективным признается использование в детской практике нитрофуранов, в частности **Нифуроксазида-Рихтер** производства ОАО «Гедеон Рихтер». Препарат практически не всасывается в кишечнике, благодаря чему создается его высокая концентрация при пероральном

приеме. В обычных терапевтических дозах обладает бактериостатическим действием за счет ингибирования активности дегидрогеназ и блокады синтеза белка на рибосомах микроорганизмов, а в высоких дозах – бактерицидным.

Нифуроксазид-Рихтер имеет широкий спектр антибактериальной активности как в отношении грамположительных (β -гемолитический стрептококк группы А, стафилококки, клостридии), так и в отношении грамотрицательной флоры (кишечная палочка, сальмонеллы, шигеллы, клебсилеллы, энтеробактер, кампилобактер). Препарат не вызывает возникновения лекарственно-устойчивых штаммов, а также перекрестной устойчивости с другими антибактериальными препаратами. Эффективность действия не зависит от pH в просвете кишечника. Еще в 1989 г. Y. Buisson доказал, что даже в высоких дозах нифуроксазид не нарушает микробную интестинальную флору макроорганизма. В связи с этим Нифуроксазид-Рихтер можно рекомендовать к применению в лечении как идиопатической ААД (деконтаминация патогенной и условно-патогенной флоры при дисбактериозе), так и *Clostridium difficile*-обусловленной форме.

Препарат выпускается в таблетках и в форме суспензии (в 5 мл суспензии содержится 220 мг нифуроксазида).

Взрослым и детям старше 6 лет препарат назначается по 2 таблетки 4 раза в день либо по 1 чайной ложке (5 мл) суспензии 4 раза в день.

Детям до 6 лет нифуроксазид назначается в суспензии: от 2 до 6 мес. – по 1/2 чайной ложки 2 раза в день, от 6 мес. до 6 лет – по 1 чайной ложке 3 раза в день. Препарат принимают независимо от приема пищи в течение 10–14 дней.

Для связывания и удаления микробных токсинов из просвета кишечника применяются различные энтеросорбенты (препарат выбора – холестирамин).

Для восстановления биоценоза оптимально использование самоэлиминирующихся пробиотиков-антагонистов – энтерола, энтерожермина. В литературе имеются сообщения о возможности монотерапии ИААД и ПМК большими дозами пробиотиков [3, 6]. Авторами доказано, что бактерицидное действие нормальной микрофлоры обеспечивает выздоровление более чем у 95% больных ААД. Поскольку количество микробов, обеспечивающих лечебный эффект, на несколько порядков выше дозы обычных бакпрепаратов, предлагается вводить их локально с помощью клизм или через колоноскоп.

При обезвоживании применяют инфузионные растворы и оральную регидратацию (регидрон, оралит, гастролит, цитро-глюкосолан). В пе-

риод реконвалесценции больные должны получать фитотерапию. Выраженным бактерицидным эффектом обладают зверобой, календула, эвкалипт, тысячелистник, шалфей, душица, брусника, подорожник, лапчатка; иммунокорректирующим – крапива, Melissa, мать-и-мачеха, череда, фиалка трехцветная.

Антибиотикоассоциированная диарея – сложная проблема как для врача, так и для пациента. Поэтому для профилактики ААД особенно важно проведение четкого и взвешенного выбора антибактериальных препаратов, назначение их по строгим показаниям с учетом всех факторов риска конкретно у каждого пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бельмер, С.В.* Микробиоценоз кишечника и иммунитет: лекции по педиатрии / С.В. Бельмер, А.В. Хавкин; под ред. В.Ф. Демина. – М., 2003. – С. 101–112.
2. *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.
3. *Захарова, И.Н.* Роль пробиотиков в профилактике антибиотикоассоциированных диарей у детей / И.Н. Захарова [и др.] // Практика педиатра. – 2006. – № 7. – С. 23–27.
4. *Корниенко, Е.А.* Современный подход к коррекции кишечной микрофлоры у детей: метод. пособие / Е.А. Корниенко. – СПб., 2007. – 55 с.
5. *Силивончик, Н.Н.* Кишечная микрофлора: физиология, патология, модификация: метод. пособие / Н.Н. Силивончик. – Минск, 2008. – 20 с.
6. *Скворцов, В.В.* Дисбиоз кишечника и антибиотик-ассоциированная диарея, диагностика и лечение / В.В. Скворцов // Леч. врач. – 2008. – № 2. – С. 43–47.
7. *Урсова, Н.И.* Нарушения микрофлоры и дисфункции билиарного тракта у детей / Н.И. Урсова. – М., 2005. – 218 с.