

О.М. АНТОНЕНКО, к.м.н., Клинико-диагностический центр «Этерик», Москва

АНТИБИОТИКО- АССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ

В ПРАКТИКЕ ВРАЧА ПЕДИАТРА. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ

Рациональная антибиотикотерапия является одной из важнейших составляющих в лечении детей с различными инфекционно-воспалительными заболеваниями. Однако широкое и не всегда обоснованное применение антибиотиков в педиатрической практике нередко приводит к развитию разнообразных осложнений.

Ключевые слова: диарея, антибиотики, кишечник, водно-электролитный баланс, бактериофаги

Среди наиболее часто встречающихся побочных реакций при приеме антибактериальных препаратов у детей является развитие диареи, которая может возникнуть как во время антибиотикотерапии, так и через некоторое время после окончания курса лечения.

Причины диарей, связанных с применением антибиотиков, можно разделить на 3 группы:

- аллергические, токсические и фармакологические побочные эффекты самих антибиотиков;
- осмотическая диарея в результате нарушения метаболизма желчных кислот и углеводов в кишечнике;
- избыточный микробный рост в результате подавления облигатной интерстициальной микрофлоры.

Антибиотико-ассоциированная диарея (ААД) – это 3 и более эпизодов неоформленного стула в течение 2 или более последовательных дней, развившихся на фоне применения антибактериальных средств или в течение 8 нед. после их отмены, если не выявлена другая причина.

У детей частота встречаемости ААД составляет от 11 до 40%. Причины ААД могут зависеть от вида АБП, его механизма действия, дозы, продолжительности курса. Ряд АБ может оказывать прямое воздействие на структуру кишечного эпителия (неомицин, амоксициллина клавуланат), другие – на кишечный кровоток (пенициллин, сульфанила-

миды), третьи способны стимулировать мотилиновые рецепторы и ускорять моторику кишки (эритромицин), но главной причиной ААД является влияние АБ на экосистему кишечника. Наблюдаемые при ААД качественные и количественные нарушения нормальной микробиоты кишечника могут сопровождаться суперинфекцией и клинически значимой активацией условно-патогенных энтеробактерий с развитием колитов и энтероколитов. Наибольшая вероятность развития ААД возникает при приеме АБ широкого спектра действия (амоксициллина клавуланат, амоксициллин), плохо всасываемых из кишечника, секретируемых с желчью (клиндамицин, линкомицин, тетрациклин, цефтриаксон, цефиксим). Менее выраженное негативное влияние на микробиоту кишечника оказывают плохо проникающие обратно в кишечник из крови АБ (пенициллин, аминогликозиды) и АБ узкого спектра. По результатам исследований, ААД встречается у 5–10% пациентов, получавших ампициллин, у 10–25% – амоксициллин/клавуланат, у 15–20% – цефиксим и у 25% – другие антибиотики.

При этом В.Ф. Учайкин и А.А. Новокшенов подчеркивают, что до 20% всех антибиотико-ассоциированных диарей и 90–100% наиболее тяжелой формы ААД – псевдомембранозных колитов обусловлено *Clostridium difficile*-инфекцией. Риск развития диареи вызванной *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, возрастает при увеличении длительности антибактериальной терапии и у детей до 5 лет. К другим, наиболее часто встречаемым воз-

будителям ААД относят: *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella species*, *Klebsiella oxytoca*, грибы рода *Candidae*.

C. difficile-ассоциированная диарея у детей раннего возраста чаще протекает без лихорадки и интоксикации по типу энтероколита. При этом возможно появление болей в животе, но чаще болезненность со стороны кишечника выявляется лишь при его пальпации. Отмечается легкое или умеренное учащение дефекации, как правило, не приводящее к выраженным водно-электролитным нарушениям. Несмотря на высокую частоту инфицирования *Cl. difficile* новорожденных, симптомы диареи у них наблюдаются редко. Это объясняется незрелостью рецепторов слизистой оболочки кишечника, что обуславливает их нечувствительность к токсинам, недостаточной активностью воспалительного ответа, а также протективным действием материнского молока у детей, находящихся на грудном вскармливании. Могут иметь значение и материнские антитела к *Cl. difficile*. Наиболее высокая частота клинически манифестного клостридиоза у детей отмечена в возрасте от 6 мес. до 2 лет, поскольку кишечный микробиоценоз, как и барьерные функции кишечника, формируется лишь к концу 2-го года жизни.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинически различают 3 формы ААД:

- простую диарею;
- геморрагический колит;
- псевдомембранозный колит.

Клиническая картина антибиотикоассоциированных поражений толстой кишки чрезвычайно полиморфна – от небольшого малобеспокоящего больных поноса на фоне в целом удовлетворительного самочувствия до тяжелого колита, сопровождающегося тяжелой интоксикацией, многократной диареей, сильнейшей астенизацией, лихорадкой. У детей могут наблюдаться мучительные позывы с выделением крови и слизи из прямой кишки, а также выраженные болевые ощущения. Простая (наиболее частая) форма диареи, характеризуется невыраженным диарейным синдромом, отсутстви-

ем гипертермии, боли в животе носят весьма умеренный характер. При эндоскопическом исследовании слизистая оболочка толстой кишки (СОТК) несколько гиперемирована и отечна, иногда отмечаются единичные петехиальные эрозии. При объективном исследовании живот обычно умеренно вздут, по ходу пальпации толстой кишки отмечается болезненность.

■ Наблюдаемые при ААД качественные и количественные нарушения нормальной микробиоты кишечника могут сопровождаться суперинфекцией и клинически значимой активацией условно-патогенных энтеробактерий с развитием колитов и энтероколитов

Геморрагический колит, вызываемый *Cl. difficile* или *Klebsiella oxytoca*, проявляется многократным водянистым стулом, впоследствии с примесью крови, сопровождающимся приступообразными болями в животе, субфебрилитетом. Эндоскопически обнаруживают отечную, гиперемированную СОТК с множественными геморрагическими эрозиями, локализующимися как бы на возвышениях. Гистологическая картина неспецифична и характеризуется воспалительной инфильтрацией *lamina propria* с примесью нейтрофилов, микроэрозиями, повреждением крипт с уменьшением продукции слизи.

Тяжелое течение заболевания с развитием псевдомембранозного колита сопровождается наличием наряду с кишечными проявлениями внекишечных симптомов: тахикардии, гипотонии, явлений дегидратации и электролитных нарушений. Вследствие экссудативной энтеропатии возникают нарушения белкового обмена. Тяжелыми осложнениями заболевания являются развитие перфорации или токсической дилатации толстой кишки. В 95% случаев ПМК манифестирует тяжелой диареей 4–10 раз в день, стул может быть водянистым, светлым или зеленоватым с большим

количеством слизи и прожилками крови. Особую диагностическую сложность представляют случаи, когда заболевание манифестирует общими симптомами: лихорадкой, коллапсом, а кишечные симптомы присоединяются позже. При эндоскопическом исследовании толстой кишки при псевдомембранозном колите на фоне гиперемированной и разрыхленной слизистой оболочки видны белесоватые мембраны диаметром от 2 до 20 мм, плотно спаянные с кишечной стенкой. Гистологически выявляют поверхностный некроз СОТК с эксудатом лейкоцитов и фибрина, перемешанных со слизью. Крипты заполнены слизью, в собственной пластинке – выраженная инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами.

В ряде случаев у детей *C. difficile* может стать причиной рецидивирующей или хронической диареи, повторных кишечных колик или других гастроинтестинальных симптомов, которые могут сопровождаться плохим аппетитом и задержкой роста.

■ Важнейшими достоинствами фаготерапии являются высокая чувствительность патогенной микрофлоры к бактериофагу, возможность первоначального применения небольших доз бактериофага, сочетаемость со всеми видами традиционной антибактериальной терапии, отсутствие противопоказаний к фагопрофилактике и фаготерапии

■ ЛЕЧЕНИЕ ААД

Тактика ведения детей с выявленной ААД включает этиопатогенетические и симптоматические аспекты терапии. Лечение ААД желательно начинать с отмены или смены ранее принимаемого АБ. Диарея, вызванная неинфекционными причинами, обычно самостоятельно купируется через несколько дней после отмены.

Важным моментом при тяжелых и средне-тяжелых формах ААД является проведение ораль-

ной регидратационной терапии, направленной на восстановление водно-электролитного баланса (ОРС-глюкосолан, Цитроглюкосолан, Регидрон). При тяжелом состоянии пациента показана парентеральная регидратация полиионными кристаллоидными растворами (трисоль, кватрасоль и др.). Недопустимо применение противодиарейных средств, угнетающих моторику кишечника. Так, прием Лоперамида или дифеноксид гидрохлорида может вызвать стаз кишечного содержимого, что приводит к увеличению длительности контакта токсинов *C. difficile* со слизистой оболочкой толстого кишечника, дальнейшему прогрессированию воспалительно-деструктивного процесса и усилению размножения возбудителя. У больных ААД и ПМК противодиарейные препараты провоцируют развитие тяжелого осложнения – токсического мегаколона.

При легких вариантах *C. Difficile*-ассоциированных диарей, развившихся у детей с благополучным преморбидным фоном, назначение этиотропного лечения не требуется. В то же время у детей раннего возраста, у пациентов с нейтропенией, тяжелыми хроническими заболеваниями и пороками развития (особенно желудочно-кишечного тракта) даже при легких формах инфекции использование антикловидриальных препаратов считается обоснованным. Абсолютными показаниями для специфической этиотропной терапии являются тяжелые формы заболевания, продолжающаяся диарея после отмены антибиотиков, а также рецидив инфекции на фоне повторного курса их применения. Базовые мероприятия, включающие отмену антибиотиков и регидратацию, приводят к исчезновению диареи лишь у 15–25% пациентов, поэтому большинство больных нуждаются в проведении этиотропной антибактериальной терапии. Основными препаратами при ААД, ассоциированной с *C. difficile*, являются метронидазол и ванкомицин.

Несмотря на достигнутые успехи в профилактике и лечении клостридиальных инфекций, остается ряд проблем. Метронидазол и ванкомицин обычно применяются для терапии *C. difficile*-инфекции. Однако существует потенциально

высокий риск формирования резистентности микроорганизмов к антибиотикам, и этот риск увеличивается необходимостью длительного лечения антибиотиками. Антибиотики вызывают и другие побочные эффекты, в том числе серьезные аллергические реакции. К тому же ни одна из применяемых схем этиотропной терапии не гарантирует полную санацию кишечника от спор клостридий, в связи с чем довольно часто регистрируются рецидивы болезни, в том числе и множественные, а лечение таких пациентов представляет еще большую сложность.

Перспективным направлением в терапии ААД в качестве средств селективной деконтаминации является применение препаратов бактериофагов (рис. 1).

Внутриклеточно репродуцирующиеся бактериальные вирусы (фаги) вызывают лизис патогенных и условно-патогенных микробных клеток, в связи с чем отличаются высокой антибактериальной активностью. В отличие от химиотерапевтических лекарственных средств бактериофаги оказывают специфическое направленное действие строго в отношении соответствующих микроорганизмов, не причиняя вреда нормальной микрофлоре. Важнейшими достоинствами фаготерапии являются высокая чувствительность патогенной микрофлоры к бактериофагу, возможность первоначального применения небольших доз бактериофага, сочетаемость со всеми видами традицион-

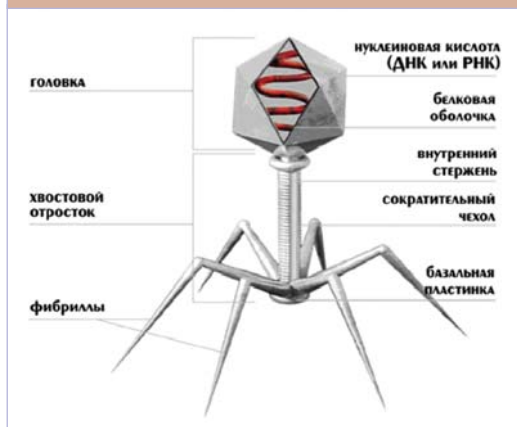
ной антибактериальной терапии, отсутствие противопоказаний к фагопрофилактике и фаготерапии. Доказано стимулирующее действие стафилококкового бактериофага на бифидобактерии – важнейший компонент микробиоценоза кишечника. Использование бактериофагов для лечения инфекционных заболеваний стимулирует факторы специфического и неспецифического иммунитета. Важно, что размножение бактериофага возможно лишь в присутствии чувствительных к нему бактерий. После гибели последней микробной клетки в очаге инфекционного поражения он прекращает свою активную деятельность и бесследно выводится из организма. Эффективность применения бактериофагов состоит в активном воздействии на антибиотико-устойчивые микробы.

■ Бактериофаги изготавливаются с соблюдением высоких требований к асептике и представляют собой высокоочищенные препараты, поэтому их можно назначать как взрослым, так и детям

Создание высокоэффективных препаратов бактериофагов достигается их постоянной адаптацией к циркулирующим штаммам за счет обновления фаговых рас и производственных бактериальных штампов. Эта особенность выгодно отличает фаги от других антимикробных препаратов – антибиотиков, эубиотиков или вакцин, где производственные штаммы или штаммы-продуценты, или синтезированное вещество не подлежат каким-либо модификациям. Такая пластичность бактериофаговых препаратов обеспечивает продолжение первичной фагоустойчивости возбудителей.

По составу различают поливалентные (активные по отношению к различным видам и сероварам одного возбудителя) и комбинированные (с содержанием фагов к нескольким возбудителям) бактериофаги, что позволяет получить лечебный эффект при наличии микробных ассоциаций. В настоящее время применяют следующие виды бактериофагов: стафилококковый бактериофаг, клебсиеллезный

Рисунок. Анатомия бактериофага



бактериофаг, колипротейный бактериофаг, синегнойный бактериофаг, интести-бактериофаг, Пиобактериофаг и Секстафаг (табл. 1). Последние объединяют несколько видов бактериофагов, активных в отношении стафилококков, стрептококков, клебсиелл, эшерихий, протеев и псевдомонад. Россия обладает огромным опытом в производстве препаратов бактериофагов. ФГУП «НПО «Микроген»

Минздрава России производит препараты бактериофагов в виде безрецептурных лекарственных средств, которые находятся в свободном для пациентов доступе в аптеке.

Бактериофаги изготавливаются с соблюдением высоких требований к асептике и представляют собой высокоочищенные препараты, поэтому их можно назначать как взрослым, так и детям (табл. 2).

Таблица 1. Схема выбора бактериофагов

Название микроорганизма	Бактериофаг
При избыточном росте одного из условно-патогенных микроорганизмов	
– Кишечная палочка гемолитическая, кишечная палочка с измененными свойствами	– Бактериофаг коли жидкий – Бактериофаг колипротейный жидкий – Пиобактериофаг комбинированный жидкий – Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий – Интести-бактериофаг жидкий
– Протей (мирабилис, вульгарис)	– Бактериофаг протейный жидкий – Бактериофаг колипротейный жидкий – Колипротеофаг в таблетках – Пиобактериофаг комбинированный жидкий – Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий – Интести-бактериофаг жидкий
– Стафилококк	– Бактериофаг стафилококковый жидкий – Пиобактериофаг комбинированный жидкий – Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий – Интести-бактериофаг жидкий
– Синегнойная палочка	– Бактериофаг псевдомонас аэругиноза жидкий – Пиобактериофаг комбинированный жидкий – Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий – Интести-бактериофаг жидкий
– Стрептококк	– Бактериофаг стрептококковый жидкий – Пиобактериофаг комбинированный жидкий – Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий
– Клебсиелла пневмонии	– Бактериофаг клебсиелл пневмонии – Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий – Бактериофаг клебсиелл поливалентный
– Энтерококки	– Интести-бактериофаг жидкий
При наличии ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов	
– Энтеропатогенная кишечная палочка – Протей видов вульгарис и мирабилис	– Бактериофаг колипротейный жидкий
– Энтеропатогенная кишечная палочка – Протей видов вульгарис и мирабилис – Стафилококк – Псевдомонас аэругиноза – Стрептококк	– Пиобактериофаг комбинированный жидкий
– Энтеропатогенная кишечная палочка – Протей видов вульгарис и мирабилис – Стафилококк – Псевдомонас аэругиноза – Энтерококки	– Интести-бактериофаг жидкий

БАКТЕРИОФАГИ

ТОЧНОЕ
ПОПАДАНИЕ
В ЦЕЛЬ



МИКРОХГЕН

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Рег. удостоверения №№ ЛС-001361, Р N002560/01, ЛС- 001297, Р N001977/01, ЛС-001998, ЛС-000624, ЛС-002206, Р N001973/01, ЛС- 000700, Р N001494/01, ЛС-001049, ЛС- 002031, Р N001974/01.

Лицензия №12226 ЛС-П от 19.02.2013.

ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России
127473, г. Москва, 2-й Волконский пер., д.10
тел.: (495) 790-77-73; факс: (495) 783-88-04
www.microgen.ru

Таблица 2. Дозы бактериофагов

Название препарата	Дозы
– Бактериофаг коли жидкий – Бактериофаг протейный жидкий – Бактериофаг стрептококковый жидкий – Бактериофаг псевдомонас азругиноза (синегнойный) жидкий – Бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный жидкий – Бактериофаг стафилококковый жидкий – Бактериофаг колипротейный жидкий – Пиобактериофаг комбинированный жидкий – Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий – Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный жидкий	Через рот до 6 мес. – 5 мл, 6–12 мес. – 10 мл, 1–3 года – 15 мл, от 3 до 7 лет – 20 мл, от 8 лет и старше – 30 мл 3 раза в сутки натощак за 1 час до еды; в клизме 1 раз в день вместо одного приема через рот жидкого бактериофага: до 6 мес. – 10 мл, 6–12 мес. – 20 мл, от 1 года до 3 лет – 30 мл, от 3 до 7 лет – 40 мл, от 8 лет и старше – 50 мл
– Интести-бактериофаг жидкий	Через рот дают 4 раза в сутки натощак, за 1–1,5 часа до приема пищи. Детям до 6 мес. – 10 мл, от 6 мес. до 1 года – 10–15 мл, от 1 года до 3 лет 15–20 мл, старше 3 лет – 20–30 мл на один прием. Детям первых месяцев жизни препарат в первые 2 дня приема разводят кипяченой водой два раза, в случае отсутствия побочных реакций (срыгивания, высыпаний на коже) в дальнейшем можно применять бактериофаг неразведенным. Перед приемом бактериофага детям старше 3 лет следует принимать раствор питьевой соды 1/2 чайной ложки на 1/2 стакана воды или щелочную минеральную воду. В клизме 1 раз в день: до 6 мес. – 10 мл, от 6 мес. до 1 года – 20 мл, от 1 года до 3 лет – 30 мл, старше 3 лет – 40–60 мл

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение микробиоценологии кишечника, связанное с применением антибиотиков, является серьезной проблемой педиатрии. ААД является в настоящее время одной из распространенных в развитых странах бактериальных диарей, а роль *C. difficile*-ассоциированной диареи в формировании заболеваемости и смертности детского населения, вероятно, будет возрастать в ближайшие годы.

Перспективными направлениями борьбы с ААД являются рациональная антибактериальная терапия, применение бактериофагов, современных пробиотических препаратов. Дальнейшие исследования в этой области должны быть направлены как на более детальное изучение этиопатогенетических аспектов ААД у детей, так и на разработку эффективных путей профилактики и коррекции данного состояния.



ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 304 с.
2. Клинико-иммунологическая эффективность иммунобиологических препаратов / под ред. М.П. Костинова и И.В. Медунцына. М.: Миклош, 2004. С. 195–206.
3. Микрофлора пищеварительного тракта / под ред. А.И. Хавкина. М.: Фонд социальной педиатрии, 2006. С. 195–196, 351–355.
4. Методы нормализации пищеварения у детей с дисбактериозом: пособие для врачей / под ред. академика РАМН А.А. Баранова. М., 2005. С. 38–39.
5. Заболевания кишечника: справочник для практических врачей «Ремедиум-врач». М.: ООО «Издательство «Ремедиум». С. 74–76.
6. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: Литтерра, 2006.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.