

Профилактика диареи, связанной с приемом антибиотиков, у детей

П.Л.Щербаков¹, П.М.Цветков², Л.В.Нечаева³

¹Научный центр здоровья детей РАМН, Москва;

²Российский государственный медицинский университет, Москва;

³Измайловская детская городская клиническая больница, Москва

Диареи, связанные с приемом антибиотиков, представляют одну из актуальных проблем современной медицины. В статье рассмотрены основные причины развития антибиотикоассоциированных диарей у детей. На основании собственных исследований оценивается эффективность препарата Смекта при лечении таких диарей.

Ключевые слова: антибиотикоассоциированные диареи, антибактериальная терапия, энтеросорбенты

Prevention of antibiotic-associated diarrheas in children

P.L.Shcherbakov¹, P.M.Tsvetkov², L.V.Nechaeva³

¹Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²Russian State Medical University, Moscow;

³Izmaylovo Municipal Children's Hospital, Moscow

Diarrheas due to the intake of antibiotics are one of the topical problems of modern medicine. The article discusses the main causes of development of antibiotic-associated diarrheas in children. The efficacy of the preparation Smecta in treatment of diarrheas associated with the intake of antibiotics in children has been evaluated, based on the original study.

Key words: antibiotic-associated diarrheas, antibacterial therapy, enterosorbents

Открытие и внедрение в клиническую практику антибиотиков произвело революцию в медицине: считавшиеся ранее смертельными, многие заболевания в настоящее время поддаются лечению [1].

Однако, к сожалению, ни один препарат не может воздействовать на организм только положительно. Какими бы эффективными ни были лекарственные средства, всегда имеется и обратная сторона их воздействия как на макроорганизм, так и на микрофлору, в том числе обитающую в кишечнике. Долгое время побочным эффектам антибиотиков не уделялось должного внимания,^а так как положительные результаты их применения значительно превышали все их недостатки. В настоящее время можно говорить не просто о нежелательных реакциях и побочных эффектах, а о глобальных тенденциях, требующих принятия решения.

Микробиоценоз кишечника – микрoэкологическая система организма, которая сложилась в процессе филогенетического развития микрофлоры у человека.

В кишечнике человека насчитывается около 500 видов микроорганизмов, общее количество которых близко к 10^{14} .

Эта цифра на порядок превышает общую численность клеточного состава организма человека. Нормальную микрофлору кишечника составляют преобладающие в количественном отношении анаэробные микроорганизмы, грамположительные аспорогенные формы, среди которых наибольший интерес представляют бифидобактерии (*Bifidobacterium bifidum*, *brevis*, *longum*, *adolescentis*) и анаэробные аспорогенные грамотрицательные бактерии (в том числе, род *Bacteroides*), основным местом обитания которых является толстая кишка.

Аэробная и факультативно-анаэробная флора толстой кишки представлена биологически полноценной кишечной палочкой, молочнокислыми бактериями (*acidophilus*, *fermentum*, *brevis*, *salivaris*, *lactis* и др.) и энтерококками. Остальная часть микрофлоры состоит из условно-патогенных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*: клебсиелл, цитробактера, протей и др.

Микроорганизмы, заселяющие кишечник, участвуют во многих жизненно важных процессах. Выполняя защитную функцию, микрофлора обладает выраженной антагонистической активностью по отношению к патогенным и условно-патогенным бактериям. Так, основной пул микробов кишечника тормозит рост и размножение гнилостных и патогенных микроорганизмов – эшерихий, клебсиелл, протеев, некоторых видов сальмонелл, шигелл, стафилококков, энтерококков, грибов и др.

Микробная флора кишечника определяет состояние обменных процессов макроорганизма, с одной стороны, утили-

Для корреспонденции:

Щербаков Петр Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по лечебной и научной работе Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62
Телефон: (095) 134-0412

Статья поступила 10.09.2003 г., принята к печати 14.01.2004 г.

лизируя непереващенные пищевые вещества и инактивируя биологически активные соединения, выделяющиеся с пищеварительными соками, а с другой – синтезируя витамины группы В, витамин К и В₁₂, никотиновую и фолиевую кислоты, аскорбиновую кислоту, некоторые ферменты.

Установлена связь между обменом холестерина, уровнем его экскреции из организма и составом кишечной флоры. Наиболее важным путем катаболизма холестерина является его превращение в желчные кислоты, которые связаны с жизнедеятельностью микробной флоры кишечника. Наибольшей холестеринснижающей активностью обладают анаэробы: лакто- и бифидобактерии.

В результате антигенной стимуляции аутофлорой в организме создается общий пул иммуноглобулинов, что определяет важнейшую роль микробной флоры в формировании иммунобиологической реактивности макроорганизма.

Таким образом, нормальная микробная флора с ее специфическими функциями – защитной, обменной и иммуноиндуцирующей – определяет биоценоз кишечника, и нарушение одной из функций приводит к нарушению различных видов метаболизма, возникновению дефицита микронутриентов – витаминов, микроэлементов, минеральных веществ организма, снижению иммунологического статуса.

К основным побочным эффектам применения антибиотиков можно отнести следующие: появление антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов, с которыми порой бывает очень тяжело бороться; развитие кандидозов; формирование дисбактериозов, проявляющихся в виде нозокомиальных колитов или собственно антибиотикоассоциированных колитов.

При приеме антибиотиков у 3–12% пациентов могут появляться различные побочные реакции в виде кожной сыпи, зуда, тошноты или рвоты. В более тяжелых случаях развивается поражение внутренних органов и систем: гемолитическая анемия, тромбоцитопения, энцефало- или нефропатия, лекарственный гепатит. Одна из актуальных проблем клинической медицины – антибиотикоассоциированная диарея (ААД).

По данным различных авторов, частота развития ААД у госпитализированных пациентов в зависимости от их профиля, класса используемых препаратов и действия predisposing факторов может варьировать от 3 до 29% [2]. Антибиотикоассоциированную диарею особенно часто вызывают клиндамицин, линкомицин, ампициллин, пенициллин, цефалоспорины, тетрациклин, эритромицин [3, 4]. При этом путь введения антибиотика существенной роли не играет. Так, при приеме препарата внутрь, помимо влияния на микроорганизмы, происходит местное воздействие антибиотика непосредственно на слизистую оболочку тонкой кишки. При парентеральном введении антибиотика воздействуют на микробиоценоз кишечника, выделяясь со слюной, желчью, секретами тонкой и толстой кишок.

Симптомы ААД у большинства больных обычно появляются во время лечения, а у 30% – спустя 1–10 дней после его прекращения. Непосредственным этиологическим фактором ААД большинство исследователей считают клостридии, в частности *Clostridium difficile* [2, 5]. Среди взрослого населения уровень носительства этого патогенеза

низкий и составляет 2–3%. Условиями размножения *C. difficile* являются анаэробная среда и угнетение роста нормальной флоры кишечника.

Клинические проявления ААД варьируют от легкой диареи до тяжелого псевдомембранозного колита, который представляет собой острое заболевание кишечника, развивающееся как осложнение антибактериальной терапии [6]. Следует иметь в виду, что понятие «антибиотикоассоциированная диарея» не всегда идентично понятию дисбактериоз. У детей возможными механизмами развития диарей могут быть как инфекционные, так и неинфекционные факторы. Одним из них является мотилюноподобное действие 14-членных макролидов. При их приеме происходит раздражение мотилюновых рецепторов толстой кишки, в результате чего усиливается перистальтика и учащается стул до 3–5 раз в сутки. Послабляющим эффектом обладает клавулановая кислота, содержащаяся в комбинированных антибиотиках пенициллинового ряда. Некоторые антибиотики обладают способностью оказывать непосредственное токсическое воздействие на слизистую оболочку кишки (неомицин, тетрациклин) или, выделяясь в просвет кишки с желчью (цефоперазон, цефтриаксон), провоцировать нарушение всасывательной функции кишки (скрытая индукция мальабсорбции) [7].

ААД развиваются у 30% детей под воздействием *C. difficile*, у 6% – при лечении клиндамицином или линкомицином, у 5–9% детей, получавших полусинтетические антибиотики пенициллинового ряда, и 10% детей из числа тех, которые лечились различными цефалоспоридами [8].

ААД вызывают только токсигенные штаммы *C. difficile*. Большинство штаммов, выделяемых от пациентов с симптомами ААД, продуцируют два токсина (до 75%), хотя в литературе имеются указания на то, что от больных могут быть выделены штаммы, продуцирующие только один токсин [9]. Оба токсина являются крупными белковыми экзотоксинами с молекулярной массой 308 кД (токсин А – энтеротоксин) и 269 кД (токсин В – цитотоксин) с 45%-ной гомологичностью по аминокислотному составу, что определяет некоторую схожесть их биологической активности.

Токсин А *in vivo* связывается со специфическими рецепторами, содержащими галактозо-β-1,4-N-ацетилглюкозамин, который входит в состав полисахаридных антигенов, обнаруживаемых на эпителиальных клетках кишечника человека. Для токсина В рецепторы пока остаются неидентифицированными. Общая черта в действии этих токсинов – цитопатический эффект, который они реализуют через инактивацию Rho-протеинов, входящих в семейство малых гуанозинтрифосфат (GTP)-связывающих протеинов, которые регулируют функции актина цитоскелета клеток и процесс трансдукции клеточных сигналов [10, 11]. Обусловленная токсинами дисрегуляция Rho-протеинов приводит к разрушению цитоскелета, округлению клеток, ретракции и апоптозу. Оба токсина, обладая синергетическим действием, вызывают развитие воспалительной реакции в слизистой оболочке толстой кишки (посредством активации выработки и секреции моноцитами цитокинов) с секретацией богатого белком экссудата, содержащего нейтрофилы, моноциты и слущенные энтероциты. Кроме того, токсин А стимулирует секрецию жидкости в просвет кишечника. В

я *C. dif-*
ста нор-
кой ди-
который
ка, раз-
терапии
коассо-
ию дис-
азвития
инфекци-
оподоб-
ме про-
толстой
тика и
эффе-
дася в
ряда.
оказы-
на сли-
ли, вы-
н, цеф-
ельной
[7].
и *C. dif-*
омици-
е анти-
ла тех,
8].

difficile.
с сим-
хотя в
могут
дин то-
ми эк-
ин А –
%-ной
опре-
ности.
рецеп-
окоза-
генов,
ечника
эиден-
ксинов
через
во ма-
еинов,
еток и
бусло-
водит
акции
дейст-
в сли-
зации
реци-
филы,
син А
ика. В

экспериментах на животных **было установлено**, что при введении токсинов *C. difficile* в **лигированную** петлю тонкой кишки очень быстро развивается **лимфоцитарная инфильтрация** собственной пластинки с последующим ее отеком и цитолизом эпителиальных клеток. Позднее в воспалительном инфильтрате обнаруживаются полиморфноядерные лейкоциты и мононуклеары.

Для восстановления микроразнообразия должны прилагаться по двум параллельным направлениям. С одной стороны, необходимо избавить организм от избыточного количества патогенных микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности – разного рода шлаков и токсинов. При выраженной степени дисбиоза целесообразно назначение бактериофагов, прицельно воздействующих на определенные микроорганизмы. При менее выраженной степени дисбиоза, которая чаще встречается при хеликобактериозе и после эрадикационной терапии, нейтрализовать патологическое воздействие шлаков и токсинов микроорганизмов можно с помощью высокоактивных адсорбентов. Среди них ведущая роль принадлежит препарату Смекта (диоктаэдрический смектит, «Бофур Ипсен», Франция), обладающему, с одной стороны, свойствами выраженного мукоцитопротектора (улучшаются качественные и количественные показатели слизи толстой кишки, повышается сопротивляемость слизистой оболочки к воздействию раздражителей, ускоряется образование слизистого желеобразного слоя), что проявляется в повы-

шении резистентности и восстановлении структуры слизистой оболочки, и тем самым процессов всасывания. С другой стороны, Смекта является активным селективным сорбентом, связывающим и выводящим из организма бактерии и вирусы, продукты их жизнедеятельности, избыточное количество газов, непереваренных полисахаридов, являющихся питательной средой для патогенов.

Для определения антидиарейного эффекта препарата Смекта мы провели открытое контролируемое исследование у детей в возрасте от 3 до 14 лет, получавших различные антибиотики (эритромицин, амоксициллин/клавуланат) в возрастных дозировках для лечения основного заболевания.

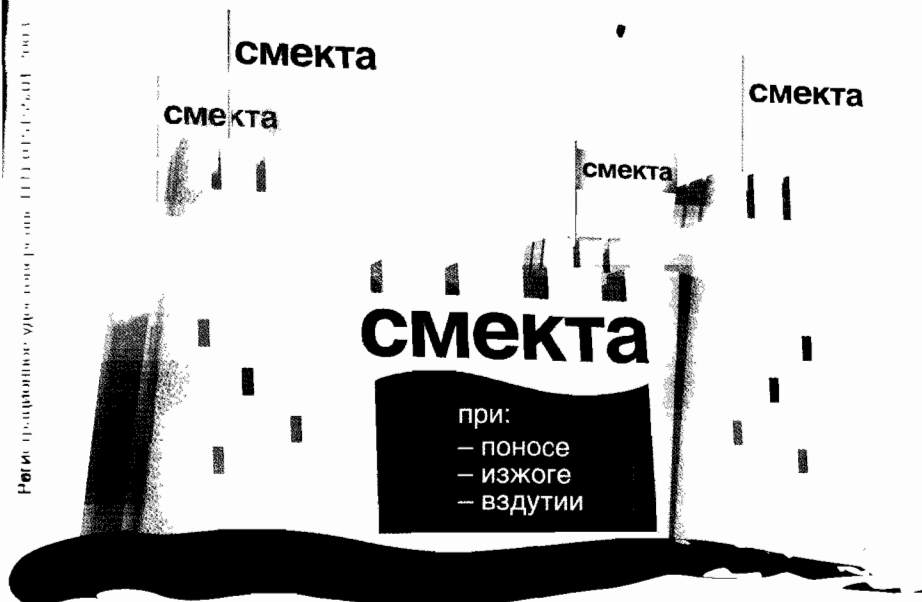
Под нашим наблюдением в отделении гастроэнтерологии Измайловский ДГКБ Москвы находилось 56 детей (31 мальчик, 25 девочек), средний возраст которых составил $11,3 \pm 0,2$ года. Все дети были рандомизированно (методом генератора случайных чисел) разделены на две группы (35 и 21 ребенок соответственно). Критериями исключения из исследования являлись эпизоды приема антибиотиков и наличие диареи (или ее эпизодов) в течение предшествующих исследованию 2 недель. Дети первой группы (35 человек) вместе с антибактериальными препаратами получали препарат Смекта в течение 8 дней из расчета 9 г/сут в три приема. Дети второй группы данный препарат не получали. Курс антибиотикотерапии по продолжительности был приблизительно одинаковым у всех детей и составил $7,2 \pm 0,3$ дня.

Смекта

АДСОРБЕНТ + ЦИТОМУКОПРОТЕКТОР

**Ваша уверенность
в лечении диареи!**

- ✓ Эффективна при диарее любого генеза
- ✓ Назначается с первых дней жизни
- ✓ Не нарушает экологии кишечника
- ✓ Входит в российские стандарты лечения диарей у детей



В результате проведенного лечения было показано, что только 2 из 35 детей из первой группы жаловались на появление урчания в кишечнике, повышенного газообразования и учащенного до 3–4 раз в сутки стула в первые 4 дня после начала терапии. К окончанию лечения эти неблагоприятные явления у детей исчезли. В то же время у 9 (из 21) детей второй группы при назначении антибиотиков отмечались нежелательные эффекты в виде учащения стула, тошноты, метеоризма. У 2 детей из этой группы в силу достаточно выраженных побочных реакций в виде учащения стула до 5–6 раз в день пришлось заменить антибиотики и в итоге исключить этих детей из исследования.

Таким образом, как показало проведенное нами исследование, частота нежелательных явлений при назначении различных антибиотиков детям для лечения воспалительных заболеваний может быть обусловлена нарушениями моторно-эвакуаторных функций толстой кишки и проявляться у 40% детей в виде учащения стула, появления метеоризма и тошноты.

Назначение антибиотиков у детей должно сопровождаться тщательным изучением фармакологического анамнеза каждого ребенка с оценкой предварительного длительного или бессистемного применения антибиотиков и возможного развития нежелательных реакций. Использование активных энтеросорбентов (Смекта) в возрастных дозировках в течение 7–8 дней предупреждает развитие антибиотикоассоциированных диарей у детей.

Литература

1. Навашин С.М. Введение. Русский медицинский журнал 1997; 5(21): 1–3.
2. McFarland L.V., Mulligan M.E., Kwok R.Y., Stamm W.E. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* in infection. N Engl J Med 1989; 320: 204–10.
3. Taylor M., Ajayi F., Almond M. Enterocolitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 1993; 342: 804.
4. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002; 346: 334–9.
5. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Антибиотикоассоциированная диарея и псевдомембранозный колит. Consilium Medicum 2002; 4(6): 12–7.
6. Григорьева Г.А. Ассоциированная с лечением антибиотиками диарея и псевдомембранозный колит (диагностика и лечение). Тер. арх. 2001; (8): 75–8.
7. Hogenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1998; 27: 702–10.
8. Ерохин И.А., Шляпников С.А. и др. Псевдомембранозный колит и «кишечный сепсис» — следствие дисбактериоза, вызванного антибиотиками. Вестник хирургии им. И.И.Грекова 1997; 156(2): 108–11.
9. Малов В.А. Антибиотикоассоциированные диареи. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2002; 4(1): 12–6.
10. Depitre C., Delmee M., Avesani V., et al. Serogroup F strains *Clostridium difficile* of produce toxin B but not toxin A. J Med Microbiol 1993; 3: 434–41.
11. Hippenstiel S., Kratz T., Krull M., et al. Rho protein inhibition blocks protein kinase C translocation and activation. Biochem Biophys Res Commun 1998; 245: 830–4.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Чрескожная холецистохолангиография в диагностике холестаза у детей первого года жизни

Желтухи у детей первого года жизни обусловлены повышением концентрации прямого билирубина в сыворотке крови. Причиной этой патологии может быть внутри- и внепеченочный (обструктивный) холестаз, функциональные и органические нарушения оттока желчи.

Для выбора правильной стратегии лечения — терапевтической или хирургической — необходимо проведение комплекса исследований. Традиционные исследования, проводимые для уточнения диагноза, такие как ультразвуковое, биопсия печени, радиоизотопное исследование с использованием технеция-99m часто не являются достаточно информативными. Для проведения таких инвазивных методов, как ретроградная холецистохолангиопанкреатография или интраоперационная холангиография требуется общая анестезия. В качестве альтернативы этим методам авторы предлагают использование поверхностной чрескожной холецистохолангиографии с внутривенной анестезией (седацией). Под их наблюдением находились 9 детей первого года жизни в возрасте от 27 до 73 дней после проведенного УЗИ, биопсии печени и радиоизотопного исследования для установления окончательного диагноза. У 4 детей первого года жизни с неполным заполнением желчных протоков был установлен диагноз билиарной атрезии (у 3) и билиарной гипоплазии (у 1). У больных с полным заполнением желчных протоков был диагностирован неонатальный гепатит (у 2), удвоение желчного пузыря (у 1), холедохоцеле (у 1), холестаз, обусловленный полным парентеральным питанием (у 1). Осложнений после проведенного исследования не отмечено.

Таким образом, в том случае, когда причина холестаза после проведенного традиционного обследования остается неизвестной, для дифференцировки внепеченочного и внутривенного холестаза единственной и правильной альтернативой может служить чрескожная холецистохолангиография.

Источник: Meyers R.L., Book L.S., O'Gorman M.A., et al. J Pediatr Surg. 2004; 39(1):16–8.