

АНТИБИОТИКО-АССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ У ДЕТЕЙ

Харченко О.Ф.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
2-я кафедра детских болезней*

В настоящее время убедительно доказано, что проблемы экологического характера, являющиеся неотъемлемым спутником цивилизованного общества (выброс промышленных, сельскохозяйственных, бытовых отходов) ведут к ухудшению экологического состояния внутренней среды ребенка. Дисбаланс эволюционно сложившейся экосистемы «макроорганизм – микроорганизмы» имеет для человека тяжелейшие последствия, вызывая при этом 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, является широкомасштабное применение антибактериальных средств. Широкое применение антибиотиков (АБ) в животноводстве и ветеринарии привело к значительному загрязнению пищевых продуктов. АБ системного действия занимают практически ежегодно первые места в общем объеме продаж лекарственных средств. Для практикующих педиатров АБ – это препараты выбора при многих инфекционных заболеваниях. Однако, их широкое и часто неоправданное применение при острых вирусных респираторных инфекциях, к сожалению, ставшее уже догматической привычкой наших педиатров, чревато серьезными последствиями. Та же тенденция имеется и в других странах. Например, АБ при неосложненных ОРВИ во Франции применяют в 24% случаев, США – в 25%, Канаде – 38%, в Дании 60% детей до 2-х лет с признаками ОРВИ получают минимум один курс АБ-терапии ежегодно; в Китае 97% детей, обратившимся за медицинской помощью, назначают антибиотик [1, 2].

Особое место среди осложнений антибактериальной терапии занимают антибиотикоассоциированные диареи (ААД, антибиотикоассоциированный 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) – в 20-30% случаев, амоксициллина клавуланата – в 10-25% случаев, ампициллина – 5-10% случаев, цефалоспоринов II и III поколений – в 4-9% случаев, макролидов (в основном природные) – в 2-5% случаев. Способ

введения АБ при этом не имеет большого значения: при приеме внутрь помимо эрадикации индигенной микрофлоры происходит воздействие АБ на слизистую оболочку кишечника. При парентеральном введении АБ воздействует на биоценоз кишечника, выделяясь с желчью, слюной, секретами тонкой и толстой кишок.

Различают две формы ААД, которые принципиально различны по механизму развития, клинической картине и прогнозу: идиопатическую ААД (ИААД) и ААД, обусловленную токсическим действием *C.difficile*, или псевдомембранозный колит.

ИААД – 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 нарушенного 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 одновременно назначают фунгицидные препараты (чаще всего нистатин), что ведет к подавлению роста лактозопозитивных и избыточному размножению лактозонегативных кишечных палочек, протей.

Лечение. В большинстве случаев диарея купируется самостоятельно после отмены антибиотика, однако иногда требуется дополнительная медикаментозная терапия:

- при гиперосмолярном и гиперкинетическом вариантах возможно применение антидиарейных препаратов (лоперамид, тримебутин). Лоперамид назначают при абсолютной уверенности в отсутствии инфекционного генеза диареи, т.к. 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 ИААД 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. ВОЗ рекомендует использовать в этих целях следующие штаммы бактерий:

L. acidophilus, *L. rhamnosus* (LGG), *B. bifidum*, *Streptococcus faecium* SF 68, *Streptococcus thermophilus*, *Saccharomyces boulardii*.

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. *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. 3-6% здоровых людей являются носителями *C. difficile*. 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 данный 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].

Клиническая картина ПМК обусловлена наличием у *C. difficile* 2-х факторов патогенности: энтеротоксина А, обладающего холероподобным эффектом, и цитотоксина В, вызывающего некроз слизистой кишечника. 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,

«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*.

Основными принципами лечения больных с ПМК являются: изоляция больного, отмена «виновного» антибиотика, антибактериальная тера-

пия, энтеросорбция токсинов, восстановление водно-электролитного баланса, восстановление нормального биоценоза кишечника. Учитывая высокую резистентность *C. difficile* к антибиотикам, выбор препаратов ограничен. Традиционно используются:

1. Метронидазол внутрь из расчета 15 мг/кг/сут. в течение 10-14 дней.
2. Ванкомицин внутрь в виде раствора 40 мг/кг/сут. в течение 7-10 дней.
3. Бацитрацин (полибактрин) 25000 МЕ 4 раза внутрь в течение 7-10 дней.

Перспективным в настоящее время признается использование в детской практике нитрофуранов, и в частности нифуроксазида. 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. Для связывания и удаления микробных токсинов из просвета кишечника применяются различные энтеросорбенты (препарат выбора – холестирамин).

Для восстановления биоценоза оптимальным является использование самоэлиминирующихся пробиотиков-антагонистов (энтерол, 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, авторы предлагают вводить их локально с помощью клизм или через колоноскоп. При обезвоживании применяют инфузионные растворы и оральную регидратацию. В период реконвалесценции больные должны получать фитотерапию. Выраженным бактерицидным эффектом обладают зверобой, календула, эвкалипт, тысячелистник, шалфей, душица, брусника, подорожник, лапчатка, иммунокорректирующим – крапива, мелисса, мать-и-мачеха, череда, фиалка трехцветная.

Таким образом, антибиотико-ассоциированная 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. – Москва, 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. – Москва, 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 микробиоты у детей: метод. пособие / Е.А. Корниенко. – Санкт-Петербург, 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 антибиотикассоциированная диарея, диагностика и лечение / В.В. Скворцов // Лечащий врач. – 2008. - № 2. – С. 43-47.
7. Урсова, Н.И. Нарушения микрофлоры и дисфункции билиарного тракта у детей / Н.И. Урсова. – Москва: Геотар, 2005. – 218 с.

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ И ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Хворик Н.В.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
кафедра акушерства и гинекологии*

Ранний неонатальный период является «критическим» этапом в жизни новорожденных детей, сопряженным с процессом их адаптации к внеутробному существованию. Частота перинатальных потерь при нарушении функции печени с синдромом холестаза может достигать 4,7-35%. При рецидивирующем холестазе риск смерти плода в 4 раза выше, чем при физиологической беременности [1, 2, 3, 4, 6]. Установлено возрастание частоты гипоксии, недоношенности, задержки развития плода до 35% числа всех родов [4, 5, 6]. При длительном холестазе возможно присоединение бактериальной инфекции желчевыводящих путей, которая может привести к гематогенному пути инфицирования децидуальной оболочки, плаценты, амниона, амниотической жидкости и внутриутробному инфицированию плода. Данные факторы могут обусловить развитие фетоплацентарной недостаточности. Последняя в свою очередь вызывает хроническую гипок-