

Антибиотикоассоциированная диарея у детей: профилактика и лечение

Применение антибактериальных препаратов во многих сферах жизнедеятельности человека растет с каждым годом. Интенсификация процессов в сельском хозяйстве, особенно в животноводстве, использование различных химических ингредиентов для очистки воды и воздуха на промышленном уровне привело к значительным изменениям экологии окружающего мира. Медицина не осталась в стороне от научно-технического прогресса, и на сегодня существует ряд проблем, связанных с применением антибиотиков.

Наиболее часто встречающейся побочной реакцией при приеме антибактериальных препаратов в педиатрической практике является развитие диареи, которая может возникнуть как во время антибиотикотерапии, так и через некоторое время после окончания курса лечения.

Антибиотикоассоциированная диарея (ААД) диагностируется при появлении неоформленного стула (форма стула по Бристольской шкале 5-7 типа) в сочетании с учащенной дефекацией (по оценке самого пациента или его родителей) в течение 2 или более последовательных дней на фоне антибактериальных средств или в течение 8 нед после окончания их приема.

По данным различных авторов, у детей частота встречаемости ААД составляет от 11 до 40%. Точных данных о частоте ААД у детей нет, поскольку чаще всего в этом случае педиатры диагностируют антибиотикоассоциированный дисбактериоз кишечника. ААД может иметь легкое течение, а отмена антибиотика приводит к купированию симптомов. Однако существуют тяжелые формы ААД, называемые псевдомембранозным колитом — острым, тяжелым заболеванием толстой кишки, связанным с применением антибиотиков и/или с хирургическим вмешательством на кишечнике и характеризующимся образованием на слизистой оболочке округлых фибриновых бляшек, сливающихся между собой, на фоне воспалительно-геморрагических изменений.

Причины ААД могут зависеть от вида антибактериальных препаратов, его механизма действия, дозы, продолжительности курса. Одни антибиотики могут оказывать прямое воздействие на структуру кишечного эпителия (неомицин, амоксициллин-клавуланат), другие — на кишечный кровоток (пенициллин, сульфаниламиды), третьи способны стимулировать мотилиновые рецепторы и ускорять моторику кишки (эритромицин), но главной причиной ААД является влияние антибиотиков на экосистему кишечника. Наблюдаемые при ААД качественные и количественные нарушения нормальной микрофлоры кишечника могут сопровождаться суперинфекцией и клинически значимой активацией условно-патогенных энтеробактерий с развитием колитов и энтероколитов. Наибольшая вероятность развития ААД возникает при приеме антибиотиков широкого спектра действия (амоксициллин-клавуланат, амоксициллин), плохо всасываемых из кишечника, секретируемых с желчью (клиндамицин, линкомицин, тетрациклин, цефтриаксон). Менее выраженное негативное влияние на микробиоценоз кишечника оказывают плохо проникающие обратно в кишечник из крови антибиотики (пенициллин, аминогликозиды) и антибиотики узкого спектра. По результатам исследований, ААД встречается у 5-10% пациентов, получавших ампициллин, у 10-25% — амоксициллин/клавуланат и у 25% — другие антибиотики.

В настоящее время самым значимым энтеропатогеном, вызывающим ААД, считается *C. difficile*, на долю которого приходится до 25% всех случаев ААД и практически все случаи псевдомембранозного колита. *C. difficile* является грамположительной спорообразующей анаэробной палочкой, получившей свое видовое название (англ. *difficult* — трудный) из-за ранее имевших место трудностей в культивировании. В последнее десятилетие в Северной Америке и Европе произошли значительные изменения в понимании эпидемиологии *C. difficile*. Наблюдается рост заболеваемости с одновременным увеличением охвата разных слоев общества и в том числе популяций с низким уровнем риска. Параллельно с такими тенденциями появился гипервирулентный штамм NAP1. Хотя большинство исследований в основном сосредоточены на взрослых, количество доказательств того, что дети также подверглись изменениям по эпидемиологии *C. difficile*, растет. К примеру, в ретроспективном исследовании, по данным 22 американских детских клинических центров, количество случаев инфекции *C. difficile* у детей увеличилось на 53% с 2001 по 2006 год (2,6-4,0 случаев на 1000 госпитализаций, $p=0,04$). Недавнее исследование показало,

что инфекция *C. difficile* у госпитализированных детей ассоциировалась с повышением смертности, увеличением времени нахождения в стационаре и высокой стоимостью лечения по сравнению с теми, у кого не определялась *C. difficile*. Все больше данных свидетельствует об увеличении случаев инфицирования в амбулаторных условиях. В последнем популяционном исследовании, проведенном в Олмстед Каунти, штат Миннесота, частота внебольничной инфекции *C. difficile* увеличилась в 10,5 раз за период с 1991 по 2007 год. Одноцентровые исследования, проводившиеся в детских клинических центрах, показали, что в 18-35% случаев инфицирование *C. difficile* возникало внебольнично (Jonathan D., 2014).

Профилактика ААД должна включать ряд мер. Прежде всего, это рациональное использование антибиотиков, применение средств, направленных на предупреждение колонизации кишечника патогенной микрофлорой, в первую очередь пробиотиков.

К пробиотикам относят живые микроорганизмы, которые при введении в адекватном количестве положительно влияют на здоровье хозяина. Пробиотики оказывают воздействие на желудочно-кишечную экосистему, стимулируя иммунные механизмы слизистой оболочки и неиммунные механизмы через антагонизм/соперничество с потенциальными патогенами.

Результаты недавно опубликованного метаанализа свидетельствуют о целесообразности одновременного назначения антибиотика и пробиотика с целью профилактики ААД. Такой подход приводит к статистически значимому снижению относительного риска развития ААД на 44%, а клостридиальной диареи — на 71%. Для предотвращения 1 случая ААД необходимо назначить пробиотик вместе с антибиотиком 8 пациентам (NNT=8), что считается стратегией, приемлемой с позиций фармакоэкономики (Vidlock E. et al., 2012).

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

Важным моментом при тяжелых и среднетяжелых формах ААД является проведение оральной регидратационной терапии, направленной на восстановление водно-электролитного баланса. При тяжелом состоянии пациента показана парентеральная регидратация полиионными кристаллоидными растворами. Недопустимо применение противодиарейных средств, угнетающих моторику кишечника, из-за большой вероятности возникновения стаза кишечного содержимого и увеличения длительности контакта токсинов *C. difficile* со слизистой оболочкой толстого кишечника, дальнейшего прогрессирования воспалительно-деструктивного процесса и усиления размножения возбудителя. У больных ААД и псевдомембранозным колитом 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 антиклостридиальных 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. С учетом того что антибиотики у этих пациентов не только не эффективны, но и могут способствовать ухудшению дисбиоза и затруднять дальнейшее лечение, в настоящее время все большее значение в терапии и профилактике ААД имеют средства, регулирующие равновесие кишечной флоры, — пробиотики.

Разработка современных пробиотиков базируется на требованиях, предъявляемых к такому средству:

1. Основу пробиотика должен составлять нормальный непатогенный представитель микрофлоры человека, который обладает устойчивостью к действию желудочного сока, способен к персистенции продукции антибиотикоподобных веществ и проявляет антагонизм к патогенным микроорганизмам.

2. Пробиотик должен содержать пребиотический компонент и влиять на местную метаболическую активность, иммунологическую реактивность.

3. Также пробиотик должен обладать точной таксономической идентификацией, способностью взаимодействовать с резидентной флорой, иметь генетическую стабильность (G. Reid, 2012; В.Г. Майданник, 2013).

4. Количество микроорганизмов, входящих в состав пробиотика, должно быть достаточным.

Пробиотическим средством выбора для профилактики ААД, отвечающим основным требованиям, предъявляемым к современным пробиотикам, может быть Колифагина ПРО, которая содержит *Bifidobacterium Breve BR03* (>1 млрд КОЕ), *Lactobacillus Rhamnosus LR06* (>1 млрд КОЕ). Колифагина ПРО во флаконах изготовлена согласно сложной запатентованной технологии (микрокапсуляции), что позволяет бактериям проходить через желудочный барьер, достигая кишечника живыми и жизнеспособными. Колифагина ПРО во флаконах содержит два генетически типированных запатентованных штамма (*Bifidobacterium Breve BR03*: регистрационный номер DSM 16604; *Lactobacillus Rhamnosus LR06*: регистрационный номер DSM 21981), которые выживают при комнатной температуре, и фруктоолигосахариды пребиотических волокон, которые способствуют бактериальной колонизации и целостности иммунной системы. *Bifidobacterium Breve BR03* и *Lactobacillus Rhamnosus LR06* оказались особенно эффективными для нормализации нарушений кишечной экосистемы, стимулируя естественную физиологическую реакцию иммунной системы кишечника, необходимую для поддержания кишечного и мочевого гомеостаза. *Lactobacillus Rhamnosus LR06* вызывает дозозависимое увеличение уровня цитокинов, модулирует иммунный ответ на инфекции, в то же время улучшая гомеостаз урогенитального тракта. В отличие от других лактобацилл, этот вид, как показано в лабораторных исследованиях, оказывает антагонистическое действие в отношении различных биотипов кишечной палочки, что немаловажно при ААД.

Колифагину ПРО следует принимать натощак. При лечении антибиотиками перед употреблением Колифагины ПРО во флаконах необходимо подождать как минимум три часа. Колифагина ПРО во флаконах не содержит глютена и лактозы. Немаловажной особенностью Колифагины ПРО, отличающей ее от других подобных средств и существенно влияющей на возможность использования у детей, является отсутствие такого условия, как хранение в холодильнике. Колифагина ПРО может рекомендоваться детям (старше 3 лет) по 1 флакону в день в течение 10 дней.

Таким образом, ААД представляет собой заболевание, при котором происходят количественные и качественные изменения микробного пейзажа желудочно-кишечного тракта, поэтому с целью профилактики и коррекции кишечного гомеостаза рекомендуется применять пробиотики. Пробиотики при ААД предотвращают адгезию чужеродных микробов, способствуют продукции цитопротекторных веществ, антимикробных субстанций; замещают функции собственной микрофлоры; создают условия для улучшения всасывания витаминов, железа, кальция и других веществ; стимулируют иммунный ответ на патогены; создают неблагоприятные условия для размножения и жизнедеятельности патогенных и условно-патогенных штаммов микроорганизмов; оказывают антибактериальное и антисептическое действие в отношении многих патогенных возбудителей. Колифагина ПРО является современным и эффективным средством для профилактики ААД у детей.

Подготовил Владимир Савченко

