

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Д.В. Усенко, А. В. Горелов
ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

Вопросы этиотропного лечения бактериальных кишечных инфекций у детей традиционно являются одними из наиболее сложных. В статье представлены современные принципы антибактериальной терапии острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей. Подчеркнута необходимость строго дифференцированного подхода к назначению антибиотиков с учетом патогенетического типа диареи, тяжести состояния, коморбидного фона, локальных данных об антибиотикорезистентности возбудителей. Обращается внимание на основные ошибки, допускаемые при проведении антибактериальной терапии ОКИ у детей, а также на те ситуации, когда назначение антибиотиков нецелесообразно.

Проблема острых желудочно-кишечных заболеваний у детей в течение длительного времени привлекает внимание многих исследователей, что свидетельствует о значительной роли этих заболеваний в детской патологии. Актуальность проблемы определяется стабильно высокой заболеваемостью, большой распространенностью кишечных инфекций, значительными экономическими потерями. Перенесенные острые кишечные инфекции (ОКИ) оказывают неблагоприятное влияние на дальнейшее физическое и психическое развитие детей.

По современным представлениям, терапия ОКИ у детей должна быть комплексной и этапной с учетом этиологии, тяжести, фазы и клинической формы болезни, возраста ребенка и состояния макроорганизма к моменту заболевания [1, 2].

В течение многих лет традиционно в качестве единственных этиотропных средств терапии острых диарей использовались антибиотики. Однако в настоящее время в связи с широким распространением вирусных диарей, ростом лекарственной устойчивости патогенных микроорганизмов, частотой побочных реакций на введение антибиотиков на фоне общего снижения резистентности организма эффективность рутинной антибактериальной терапии при ОКИ неуклонно падает. Поэтому во многих странах мира подходы к назначению антибиотиков при лечении ОКИ пересмотрены в сторону значительного ограничения их использования.

Абсолютным показанием для назначения антибиотиков ВОЗ считает следующие заболевания: дизентерию, брюшной тиф, амебиаз, холеру

(независимо от тяжести течения).

Уже при первой встрече с больным ОКИ необходимо уточнить целесообразность назначения антибиотиков с последующим оптимальным выбором конкретного препарата и режима его введения (доза, способ, длительность лечения) [3—5].

Для решения вопроса о целесообразности назначения антибиотика необходимо на основании клинической картины заболевания определить, к какому патогенетическому типу относится ОКИ у данного больного — группе “инвазивных” диарей (с проникновением возбудителя в клетку и развитием воспалительного процесса в кишке: шигеллезы, сальмонеллезы, иерсиниозы, кампилобактериоз, эшерихиозы энтероинвазивной и энтерогеморрагической групп; ОКИ неустановленной этиологии, протекающие с поражением толстой кишки) либо группе “водянистых” диарей, в патогенезе которых главную роль играет нарушение секреции и обратного всасывания воды и солей (секреторные диареи) или нарушение расщепления углеводов (осмотическая диарея).

С учетом современных подходов антибиотиков или химиопрепараты показаны:

1. Больным с инвазивными ОКИ (колиты, энтероколиты, гастроэнтероколиты шигеллезной, сальмонеллезной, кампилобактериозной, иерсиниозной, эшерихиозной и неустановленной этиологии) в острой фазе заболевания или при клинически выраженном обострении (рецидиве):

- при тяжелых формах независимо от этиологии и возраста;

- среднетяжелых формах:
 - детям до 2 лет;
 - больным “группы риска” независимо от возраста;
 - при шигеллезах независимо от возраста;
 - при явлениях геморрагического колита;
- легких формах:
 - детям до года “группы риска”;
 - при явлениях геморрагического колита.

2. Больным холерой, брюшным тифом и амёбной дизентерией независимо от возраста больного и тяжести заболевания.

3. Больным любого возраста с генерализованными (тифоподобными, септическими) формами ОКИ независимо от тяжести болезни.

Также необходимо обозначить ситуации, при которых лечение ОКИ должно проводиться без использования антибактериальных препаратов:

1. “Водянистые” (секреторные, осмотические и др.) диареи (гастриты, гастроэнтериты, энтериты установленной и неустановленной этиологии, в т. ч. широко распространенная в настоящее время ротавирусная инфекция) независимо от тяжести болезни и возраста детей. Альтернативой антибиотикам в этой группе являются энтеросорбенты в комплексе с оральной регидратацией (по показаниям).

2. Легкие (исключая детей группы “риска” до года) и среднетяжелые (исключая детей группы “риска” до 2 лет) формы ОКИ “инвазивного” генеза при отсутствии геморрагического колита.

3. Стертые (субклинические) формы ОКИ и любые формы

бактерионосительства (транзиторное, постинфекционное) независимо от возраста детей и этиологии болезни. Альтернативой антибиотикам могут быть специфические бактериофаги в виде монотерапии или (по показаниям) в сочетании с иммунотерапией.

4. При постинфекционных кишечных дисфункциях, связанных с развитием дисбактериоза, вторичных ферментопатий (панкреатопатия, лактазная недостаточность, синдром целиакии и др.) или аллергоэнтеропатий.

Детям с такими ОКИ проводится патогенетическая и симптоматическая терапия по показаниям (специальные диеты, пробиотики, ферменты, антигистаминные препараты II поколения и др.).

Если установлена необходимость применения антибактериального препарата, учитывают следующие его характеристики: 1) антимикробный спектр и характер действия (бактерицидный или бактериостатический); 2) лекарственная устойчивость возбудителей ОКИ, циркулирующих в данное время в данном регионе или в данном стационаре. Информация об этом должна иметься в виде ежеквартальных бюллетеней (единой информации об антибиотикограмме возбудителей в руководстве быть не может). Вместе с тем следует принимать во внимание, что чувствительность патогенного микроорганизма к антибиотикам *in vitro* не всегда совпадает с эффективностью в организме ребенка.

При выборе антибиотика также принимаются во внимание:

- особенности фармакокинетики (всасывание, распределение, выведение, способность к внутриклеточному проникновению и накоплению в тканях организма, пути его выведения из организма) и их соответствие патогенезу данной инфекции;
- фармакоэкономические аспекты лечения;
- возможные побочные реакции и безопасность при использовании у детей.

Так, для применения у детей не рекомендуются следующие препараты:

- тетрациклин детям до 8 лет — вследствие токсичности и высокого уровня резистентности возбудителей;
- ампициллин — из-за высокой частоты аллергических реакций,

негативного влияния на нормальную микрофлору кишечника и роста резистентности патогенов в последнее время;

- аминогликозиды I поколения парентерально — вследствие выраженного ото- и нефротоксического действия;
- хлорамфеникол (за исключением брюшного тифа и иерсиниоза) — из-за токсичности и отрицательного действия на местный иммунитет и репарацию кишечника;
- фуразолидон — из-за токсичности и устойчивости многих возбудителей.

Перед назначением антибиотиков необходимо выяснить, не вызывал ли препарат данной группы у ребенка и/или его близких родственников аллергических и других негативных реакций в прошлом.

Все антибиотики и химиопрепараты для эмпирической терапии ОКИ у детей условно разделяются на три группы (см. *таблицу*).

Препараты I ряда (“стартовые”) назначаются обычно эмпирически уже при первом контакте с пациентом (чаще - в амбулаторных условиях, реже — при поступлении больного в стационар в первые часы болезни). К ним относятся широко распространенные недорогие препараты, при приеме внутрь слабо всасывающиеся в кишечнике и оказывающие бактериостатическое или бактерицидное действие в просвете кишки, что патогенетически обосновано в начальной фазе заболевания.

В первую очередь таковым является нифуроксазид (Энтерофурил), относящийся к группе нитрофуранов. Нитрофураны активны в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также некоторых простейших и грибов. Механизм антимикробного действия нитрофуранов связан с блокированием клеточного дыхания микроорганизмов за счет ингибирования ряда дыхательных ферментов клетки (пируватоксидазы, глутатионредуктазы, альдегиддегидрогеназы). Препараты ингибируют биосинтез ДНК и в меньшей степени - РНК микроорганизмов. Нитрофураны не только не угнетают иммунитет, но даже способны стимулировать его за счет усиления фагоцитарной активности лейкоцитов, повышения адсорбционно-поглощительной способности ретикулоэндотелиальной системы

печени и селезенки.

Несмотря на многие общие черты (сходный антимикробный спектр и механизм действия), разные препараты этого класса различаются по фармакокинетическим характеристикам. Они в различной степени всасываются из желудочно-кишечного тракта, что и определяет область их применения. Наиболее высокой биодоступностью обладают нитрофурантоин и фуразидин, которые создают высокие терапевтические концентрации в моче, благодаря чему их относят к уроантисептикам. Фуразолидон имеет более низкую биодоступность, поэтому применяется для лечения кишечных инфекций, причем из всех нитрофуранов он наиболее активен в отношении лямблий и трихомонад.

Нифуроксазид считается невсасываемым препаратом, не вызывающим системных побочных эффектов. После перорального приема он практически не абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, проявляет антибактериальное действие исключительно в просвете кишечника и полностью выводится с калом. Одно из важных достоинств нифуроксазида состоит в отсутствии влияния на представителей облигатной микрофлоры кишечника, благодаря чему он оказывает биоценозсберегающее воздействие в остром периоде ОКИ.

К препаратам I ряда относится также ко-тримоксазол (назначаемый детям старше 2 месяцев).

Препараты II ряда (альтернативные) обычно применяются в стационаре. Их используют при:

- неэффективности препаратов I ряда;
- среднетяжелых и тяжелых формах заболевания, а также в случаях госпитализации в поздние сроки - в качестве стартовых, поскольку в эту фазу “инвазивных” ОКИ возбудитель уже проникает за пределы просвета кишки.

В качестве альтернативных препаратов рекомендуются амоксициллин/клавуланат (детям первых месяцев жизни); налидиксовая кислота; аминогликозиды II—III поколений (нетилмицин, амикацин) внутрь, а по строгим показаниям — в сочетании с парентеральным их введением; современные макролиды (азитромицин).

Препараты III ряда (“резерва”) рекомендуются к применению только в условиях стационара (преимущественно в отделениях реанимации и интенсивной терапии) при:

- тяжелых и генерализованных формах ОКИ детям “группы риска” — как стартовые;

- среднетяжелых и тяжелых формах - в случае неэффективности препаратов II ряда;

- сочетании ОКИ с бактериальными осложнениями ОРВИ.

В качестве препаратов “резерва” используются обычно антибиотики широкого спектра действия с высокой биодоступностью, хорошо проникающие в ткани, оказывающие бактерицидное действие. К ним относятся: рифампицин; цефалоспорины III поколения - цефтибутен, цефтазидим; фторхинолоны — норфлоксацин, цiproфлоксацин (у детей до 18 лет — только по витальным показаниям); карбапенемы — имипенем, меропенем. Расширять показания для применения препаратов “резерва” недопустимо из-за возможного развития к ним резистентности возбудителей (особенно это касается рифампицина) и высокой стоимости. Препараты “резерва” целесообразно периодически менять, основываясь на результатах антибиотико-граммы и анализа эффективности терапии.

Наибольшие затруднения представляет выбор антибактериальных препаратов для лечения следующих контингентов детей:

- новорожденных и детей первых месяцев жизни, у которых применение ряда препаратов (налидиксовой кислоты, котримоксазола) невозможно вследствие возрастных ограничений;
- детей с нозокомиальными ОКИ, вызываемыми *Salmonella typhimurium*, *S. haifa*, *Klebsiella pneumoniae*, патогенными штаммами *Escherichia coli* (в основном у детей раннего возраста), в связи с полирезистентностью указанных возбудителей к антибиотикам и частой генерализацией инфекции;
- детей “группы риска”:
 - с неблагоприятным преморбидным фоном (недоношенные; с большим дефицитом массы тела; выраженными проявлениями поражения ЦНС, в частности гидроцефальным синдромом, ДЦП и др.; внутриутробным инфицированием; врожденными уродствами;

Таблица Характеристика основных антибактериальных препаратов, применяемых при лечении ОКИ у детей

Группа/ препарат	Спектр активности	Тип действия	Особенности фармакокинетики	Путь введения и дозы	Побочное действие	Показания к применению
Препараты I ряда (стартовые)						
Нитрофураны Нифуроксазид	Грам(-) и грам(+) бактерии, простейшие	Бактерицидный	Не всасывается в кишечнике	От месяца до 2,5 лет - 100 мг 2-3 р/сут; 2,5-14 лет 200 мг 3 р/сут; старше 14 лет - 200 мг 4 р/сут, внутрь в виде капсул или суспензии	Аллергические реакции	Шигеллезы, эшерихиозы
Сульфаниламиды/ триметоприм Ко-тримоксазол	Грам(-) и грам(+) бактерии	Бактерицидный	Хорошо всасывается в кишечнике, элиминируется почками	От 6 недель до 6 месяцев - 120 мг 2 р/сут; от 6 месяцев до 5 лет - 240 мг 2 р/сут; 6-12 лет - 480 мг 2 р/сут; старше 12 лет-960 мг 2 р/сут, внутрь	Тошнота, рвота, нарушение кровотока	Эшерихиозы, шигеллезы
Хлорамфеникол	Грам(-) и грам(+) бактерии	Бактериостатический	Хорошо всасывается в кишечнике, проникает через гематоэнцефалический барьер, проникает в клетки	До 1 месяца - 25 мг/кг/сут; старше 1 месяца - 30-40 мг/кг/сут, внутрь	Гепатотоксичность; нарушение кровотока; аллергические реакции; "серый синдром" новорожденных; снижение местного иммунитета; задержка репарации кишки	Иерсиниоз, брюшной тиф
Ранние макролиды Эритромицин	Грам(+) бактерии, кампилобактеры, хламидии, микоплазмы	Бактериостатический	Всасывание в кишечнике варьируемо, пища снижает биодоступность; проникает в клетки; выводится преимущественно с желчью	До 1 года - 5-8 мг/кг 3р/сут; 1-3 года - 400 мг/сут, 3-6 лет - 500-700 мг/сут; 8-12 лет- до 1 г сутки, внутрь за 4 приема	Диспептические явления	Кампилобактериоз
Препараты II ряда (альтернативные)						
Хинолоны Налидиксовая кислота	Грам(-) бактерии	Бактерицидный или бактериостатический (в зависимости от чувствительности и концентрации в крови)	Хорошо всасывается в кишечнике; выводится с мочой	60 мг/кг/сут в 4 приема, внутрь детям старше 3 месяцев	Аллергические реакции	Шигеллезы, сальмонеллезы, эшерихиозы
Аминогликозиды Амикацин	Грам(-) бактерии	Бактерицидный	Из кишечника практически не всасывается	20-30 мг/кг/сут за 3 приема внутрь; 7,5-10 мг/кг/сут парентерально за 1-2 введения.	Ото- и нефротоксичность при парентеральном введении	Сальмонеллезы, эшерихиозы
Нетилмицин				10-15 мг/кг/сут за 2 приема внутрь; 7,5 мг/кг/сут парентерально за 1-2 введения	Менее ототоксичен, чем другие аминогликозиды	

Таблица Характеристика основных антибактериальных препаратов, применяемых при лечении ОКИ у детей

Группа/ препарат	Спектр активности	Тип действия	Особенности фармакокинетики	Путь ведения и дозы	Побочное действие	Показания к применению
Защищенные аминопенициллины Амоксицилин/ клавуланат	Грам(-) и грам(+) бактерии, анаэробы	Бактерицидный	Хорошо всасывается в кишечнике, выводится с мочой	До 3 месяцев – 30 мг/кг 2 раза/сут; от 3 месяцев до 12 лет - 30 мг/кг 3 раза/сут; старше 12 лет - 1 г 2 раза/сут, внутрь	Аллергические реакции	Шигеллезы, сальмонеллезы, стафилококковая инфекция
Препараты III ряда ("резерва")						
Рифампицин	Широкий	Бактерицидный	Хорошо всасывается в кишечнике, проникает в клетки; выводится с мочой и желчью	15-20 мг/кг/сут за 2 приема, внутрь	Гепатотоксичность, редко - аллергические реакции, тошнота, рвота, нарушение	Шигеллезы, сальмонеллезы
Фторхинолоны Норфлоксацин	Широкий	Бактерицидный	Хорошо всасывается в кишечнике; проникает в клетки, выводится почками, высокие концентрации в кишечнике и мочевыводящих путях	25 мг/кг/сут за 2 приема внутри за час до еды.	Малотоксичны. В экспериментах на щенках высокие дозы тормозят дифференциацию хряща (у детей не исследовано)	Тяжелые ОКИ любой бактериальной этиологии (детям до 18 лет только по витальным показаниям)
Ципрофлоксацин			Отличие от норфлоксацина: высокие концентрации во многих органах и тканях	10-15 мг/кг/сут (не более 1,5 г/сут) за 2 приема, внутрь		
Цефалоспорины III поколения Цефтибутен	Преимущественно грам(-) бактерии	Бактерицидный	Пероральный цефалоспориин. Всасывание в кишечнике - 90 %. Выводится с мочой в неизмененном виде	9 мг/кг/сут за 1-2 приема внутри	Редко - тошнота, рвота, диарея, головные боли, аллергические реакции	Тяжелые формы инвазивных ОКИ
Цефтазидим	Грам(+) и грам(-) бактерии, включая синегнойную палочку	Тоже	Парентеральный цефалоспориин. Высокие концентрации во многих органах и тканях. Выводится почками	В/в или в/м: до 2 месяцев – 25-60 мг/кг/сут за 2 введения; старше 2 месяцев - 30-100 мг/	Редко - аллергические реакции	Септические формы ОКИ. Микстинфекции. Сочетание ОКИ с тяжелой пневмонией
Карбапенемы Имипенем	Грам(-) и грам(+) бактерии, анаэробы	Бактерицидный	Применяются парентерально. Создают высокие концентрации в органах и тканях. Выводятся почками	В/в или в/м 60-100 мг/кг/сут за 4 введения	Аллергические реакции, тошнота, лейкопения, судороги	Септические формы ОКИ. Микстинфекции. Сочетание ОКИ с тяжелой пневмонией
Меропенем				В/в или в/м с 3 месяцев – 60-100 мг/кг/сут за 4 введения	То же, кроме судорог	То же, включая менингит
Современные макролиды Азитромицин	Грам(+) и некоторые грам(-) бактерии, хламидии, микоплазмы, кампилобактерии	Бактериостатический	Хорошо всасывается в кишечнике; концентрируется в тканях; постантибиотический эффект	10мг/кг/сут в 2 приема в 1-й день и 1 прием в последующие дни- за час до еды или через 2 часа	Хорошо переносится. Редко - диспептические явления	Кампилобактериоз

иммунодефицита - первичного или вторичного (ВИЧ-инфекция, длительное лечение стероидными гормонами, цитостатиками и другими препаратами, снижающими иммунитет);

- дети из домов ребенка, от родителей-алкоголиков и наркоманов, бомжи.

Недостаточная эффективность антибиотикотерапии у детей перечисленных категорий обусловлена, с одной стороны, низким уровнем иммунной реактивности ребенка, а с другой — большей возможностью внутрибольничного заражения в связи с частым и длительным пребыванием в стационарах различного профиля (чаще всего — психоневрологических). Антибактериальную терапию у них целесообразно начинать сразу с препаратов II ряда, а по показателям тяжести и возраста — даже с препаратов “резерва”, сочетая с иммунокорректирующей терапией, например с комплексным иммуноглобулиновым препаратом.

Повысить эффективность антибактериальной терапии среднетяжелых форм ОКИ у детей старше года можно с помощью специфических бактериофагов, назначаемых совместно с антибиотиками или химиопрепаратами. В большинстве случаев при локализованных формах ОКИ достаточно бывает перорального приема препарата. При

генерализованном течении ОКИ (тифоподобном, септическом), а также у детей “группы риска” с большой вероятностью генерализации инфекции (особенно при сальмонеллезе, вызванном *S. typhimurium* *Kopengagen*, при стафилококковой инфекции) пероральное введение целесообразно сочетать с парентеральным. Лучше всего использовать один и тот же препарат, например амикацин или нетилмицин. При выраженном колитическом синдроме (с болями в животе, тенезмами, гемоколитом), а также при повторной рвоте и невозможности перорального приема препарата оправданно его ректальное введение — в свечах или в теплом масле (шиповника, облепихи и т. д.) в полуторной возрастной дозе. Лечебные клизмы осуществляются с помощью шприца и тонкого катетера один раз в день после дефекации в течение 2—3 дней (по мере необходимости) и могут комбинироваться с другими способами введения препаратов.

Продолжительность курса антибактериальной терапии в острой фазе локализованных ОКИ не должна превышать 5—7 дней. Показанием для смены препарата является его клиническая неэффективность в течение трех дней. В случае генерализации инфекции (сальмонеллез, иерсиниоз, кампилобактериоз) терапия продолжается до стойкой нормализации температуры.

В заключение отметим типичные ошибки, допускаемые при проведении антибактериальной терапии ОКИ у детей.

1. Неправильный выбор препарата без учета возможной этиологии и спектра антибиотикочувствительности предполагаемого возбудителя, а также профиля безопасности препарата:
 - использование токсичных препаратов, например хлорамфеникола; препаратов, запрещенных к применению у детей до 8 лет (тетрациклина); препаратов, к которым современные возбудители резистентны, например ампициллина при шигеллезах и сальмонеллезах;
 - назначение антибиотиков при “водянистых” диареях;
 - необоснованное расширение показаний для препаратов “резерва”.
2. Неадекватный путь введения (внутримышечный при локализованных ОКИ), что особенно недопустимо в амбулаторных условиях.
3. Неправильный расчет дозы (чаще — ниже необходимой), несоблюдение кратности введения.
4. Полипрагмазия, т. е. неоправданное использование двух или более антибактериальных препаратов одновременно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воротынцева Н.В., Горелов А.В., Павлова Л.А., Загузова Л.И. Современные подходы к терапии острых кишечных инфекций у детей // *Педиатрия* 1995, №1, С. 30-34
2. Воротынцева Н.В., Мазанкова Л.Н. Острые кишечные инфекции у детей М, Медицина, 2001
3. Горелов А.В., Малеев В., Милютин П.Н., Воротынцева Н.В. Эмпирическая антибиотикотерапия острых кишечных инфекций у детей: Методическое пособие для врачей // *Антибиотики и химиотерапия* 2001 № 10. Т. 46 С 19-24.
4. Горелов А.В. Терапия острых кишечных инфекций в современных условиях // *Вопросы современной педиатрии* 2004 Т. 3, № 4, С 72-78
5. Горелов А.В., Милютин П.Н., Усенко Д.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей: Пособие для врачей Москва, 2006. 91 с.