

УДК 616.34-008.314.4-022-053.2

## Бактериальные диареи у детей: синдромная или этиотропная терапия?

М. Бенниш

Университет Тафта, Бостон, США

### Bacterial diarrhea in children: syndromal or ethiological therapy?

M. Bennish

Tufts University, Boston, USA

#### Эмпирическая синдромная или этиотропная терапия?

Лечение диарей часто основывается на наличии клинических синдромов, а не их этиологии. Этому существует целый ряд объяснений.

Во-первых, во многих странах, особенно развивающихся, где диарея является высокоэндемичным заболеванием, нет адекватных условий для микробиологической диагностики. Однако даже в развитых странах иногда постановка микробиологического диагноза может быть затруднена.

Во-вторых, часто дети лечатся на дому или в амбулаторных условиях, когда микробиологические исследования рутинно не проводятся. Кроме того, у детей не всегда возможно получить для микробиологического исследования кал, что приводит к необходимости получения мазка из прямой кишки, являющегося неадекватным для диагностики ряда возбудителей, например паразитов.

В-третьих, ряд возбудителей, например патогенные штаммы *Escherichia coli*, не может быть идентифицирован даже в наиболее оснащенных микробиологических лабораториях.

В-четвертых, выделение и идентификация возбудителя обычно занимает не менее 48 ч, а к этому времени значение результата микробиологического исследования для выбора терапии и потенциальное влияние самой антимикробной терапии на течение заболевания заметно снижаются.

Наконец, многие диагностические методы обладают недостаточной высокой чувствительностью (способностью выявлять инфекционное начало).

Однако существуют определенные ограничения и в отношении синдромального лечения. Двумя основными клиническими синдромами являются водянистая и кровавая диарея. Эти синдромы могут возникать под действием целой группы энтеропатогенов. Синдромальное лечение также способствует избыточному потреблению антимикробных препаратов, так как нет ни одного препарата, одновременно эффективного при всех возможных возбудителях. Несмотря на то что дополнительные средства могут быть сохранены вследствие менее интенсивного использования диагностических тестов, неизбежно возрастают расходы, связанные с применением антимикробных препаратов. Кроме того, избыточное использование последних может усугубить проблему антимикробной резистентности.

#### Клинические синдромы диареи

Как уже отмечено, в целях выбора тактики лечения диарею часто подразделяют на 2 клинических синдрома: водянистая и кровавая (или дизентериеподобная) диарея. Эти два синдрома различаются по патофизиологии (табл. 1), клиническим проявлениям, этиологии (табл. 2) и лечению.

Водянистая диарея часто является невоспалительным процессом, который возникает вследствие нарушения всасывания и увеличения секреции жидкости в тонкой кишке. Частыми возбудителями водянистой диареи являются токсинпродуцирующие микроорганизмы, например *V. cholerae* и энтеротоксигенные штаммы *E. coli*. Вирусы, в частности

Контактный адрес:

Michael Bennish

E-mail: michael.bennish@es.nemc.org

\*Лекция прочитана на конференции "Антибактериальная терапия в педиатрической практике", Москва, 25–26 мая 1999 г.

Таблица 1. Клинические синдромы диареи: патофизиология

Фактор, обуславливающий развитие синдрома	Диарея	
	водянистая	кровянистая
Локализация инфекции	Тонкая кишка	Толстая кишка
Механизм возникновения	Действие токсинов	Инвазия
Воспаление	Нет	Да
Повреждение капилляров	Нет	Да
Секреция жидкости	↑↑↑↑	↑
Абсорбция жидкости	↓↓↓↓	↓
Нарушение моторики кишечника	↑↑	↑

Таблица 2. Наиболее частые возбудители водянистой и кровянистой диареи у детей

Патогены	Диарея	
	водянистая	кровянистая
Вирусы	Рота-, энтеро-, астро- и калицивирусы	–
Бактерии	Энтеротоксигенная <i>E. coli</i> <i>V. cholerae</i> O1 и O139	<i>Shigella</i> spp. <i>Campylobacter jejuni</i> Энтероинвазивная <i>E. coli</i>
Простейшие	<i>Cryptosporidium parvum</i> <i>Cyclospora cayetanensis</i> <i>Microsporidia</i> ( <i>Enterocytozoon bieneus</i> )	<i>Entamoeba histolytica</i>

ротавирусы, также являются частыми причинами синдрома водянистой диареи у детей. В отличие от *V. cholerae* они не вырабатывают токсинов, но диарея также имеет невоспалительный характер.

Кровянистая, или дизентериеподобная, диарея вызывается микроорганизмами, которые поражают толстую кишку и приводят к деструкции (изъязвлению) эпителиального слоя. Деструкция сопровождается поражением капилляров, что приводит к появлению крови в кале. Вследствие того, что микроорганизмы, вызывающие данный тип диареи, являются инвазивными, то в ответ на их внедрение развивается локальный и системный воспалительный процесс.

### Эмпирическая терапия водянистой диареи у детей

Вследствие того, что водянистая диарея не сопровождается инвазией тканей и возникает под действием токсинов или (часто) вызывается вирусами, антимикробная терапия рутинно не назначается. Исключением являются среднетяжелые и тяжелые инфекции, вызываемые *V. cholerae* O1 или *V. cholerae* O139, при которых назначение антибиотиков может снизить длительность и объем диареи на 50%.

Основной подход к лечению водянистой диареи – назначение регидратационных растворов (внутри, а в тяжелых случаях внутривенно), что компенсиру-

ет потерю жидкости и предотвращает развитие дегидратации.

### Эмпирическая терапия кровянистой диареи

Лечение кровянистой диареи зависит от географического расположения региона, где она развилась. Во многих развивающихся странах наиболее частыми возбудителями являются шигеллы, поэтому назначается соответствующая эмпирическая терапия. В руководствах ВОЗ по лечению диарей в настоящее время также рекомендуется этот подход.

В большинстве развитых стран мира шигеллез не так широко распространены, а наиболее частыми возбудителями являются энтерогеморрагические штаммы *E. coli*. Эффективность и целесообразность антибактериальной терапии подобных инфекций является недостаточно ясной. Принимая во внимание масштабы России, можно предположить наличие региональных особенностей этиологии кровянистых диарей.

### Эмпирическая терапия неводянистой, некровянистой диареи

Этиологию данного типа диареи в каждом отдельно взятом случае определить очень сложно, особенно на основании клинических симптомов. Вследствие этого антимикробная терапия в таких случаях не показана.

### Лечение диареи в зависимости от ее возбудителя

Бактерии, возбудители диарей, при которых рекомендуется назначать антимикробную терапию, представлены:

- *Shigella* spp.;
- *Salmonella typhi*;
- другими сальмонеллами, вызывающими отдельные случаи инфекций;
- *Vibrio cholerae*.

Лечение инфекций, вызванных данными возбудителями, стало более трудным в связи со значительным увеличением за последние 10 лет числа резистентных штаммов. Препараты, долгое время используемые в терапии этих инфекций, например ампициллин и ко-тримоксазол, потеряли свое практическое значение вследствие роста резистентности.

### Антимикробная терапия шигеллезов у детей.

Основными показателями эффективности и возможности использования антимикробных препаратов для лечения шигеллезов являются:

- активность *in vitro*;
- сравнительно высокая (по отношению к МПК) концентрация в сыворотке крови;
- концентрация в просвете кишечника не имеет определяющего значения;
- безопасность при использовании у детей;
- наличие пероральных лекарственных форм;
- относительная дешевизна.

Ампициллин и ко-тримоксазол, которые длительное время использовались в качестве препаратов выбора, не являются таковыми в настоящее время в связи с распространенностью резистентности в различных странах мира. Кроме того, другие препараты (сульфаниламиды, тетрациклины и хлорамфеникол) также потеряли свое значение в последние годы в связи с аналогичной проблемой, а также в связи с высокой частотой развития нежелательных лекарственных реакций.

Налидиксовая кислота является "старым" хинолоном, эффективным в отношении штаммов шигелл, резистентных к ампициллину и ко-тримоксазолу. К сожалению, многие штаммы *Shigella dysenteriae* типа 1 в настоящее время являются резистентными к данному препарату, хотя другие шигеллы в основном сохраняют чувствительность. Налидиксовая кислота применяется по 60 мг/(кг·сут) в 4 приема (максимальная суточная доза – 4 г) в течение 5 дней.

Фторхинолоны (ципрофлоксацин и норфлоксацин) являются активными в отношении всех видов шигелл. Их сывороточная концентрация в 100 и более раз превышает МПК для возбудителей. Несмотря на то что поражение суставов у молодых животных вызывало определенные опасения по поводу хондротоксичности, данная нежелательная реакция не наблюдалась у детей при использовании коротких курсов.

Доза ципрофлоксацина у детей составляет 10 мг/кг 2 раза в сутки в течение 5 дней (максимальная курсовая доза – 500 мг). Однократный прием 1 г ципрофлоксацина был эффективным при лечении шигеллезов (за исключением *Shigella dysenteriae* типа 1) у взрослых. Однако подобных исследований у детей не проводилось.

Другим антибиотиком, часто используемым для лечения шигеллезов, является мециллинам или его пероральная форма (пивмециллинам или пивамдиноциллин в формуляре США). Этот препарат селективно связывается с ПСБ 2 (пенициллинсвязывающим белком 2) и активен в отношении большинства ампициллинорезистентных штаммов ши-

гелл. Мециллинам применяется в дозе 15–20 мг/кг 3 раза в сутки в течение 5 дней (максимальная курсовая доза – 400 мг). Однако он не выпускается в виде эликсира и не используется в ряде стран.

Азитромицин – это 15-членный макролидный (азалидный) антибиотик с однократным режимом дозирования, внутриклеточная концентрация при применении которого в 100 и более раз выше, чем в сыворотке крови. МПК азитромицина для шигелл примерно равна его сывороточной концентрации ( $\approx 65$  мг/л). Его эффективность показана у взрослых при приеме 500 мг в первые сутки с последующим приемом 250 мг во 2–5-е сутки. Однако у детей подобные исследования не проводились. Доза азитромицина у детей составляет 10 мг/кг однократно в первые сутки с последующим приемом 5 мг/кг во 2–4-е сутки.

Следует отметить, что такие антимикробные препараты, как фуразолидон, гентамицин (и другие аминогликозиды) и пероральные цефалоспорины, являются неэффективными при шигеллезах. Эффективность парентеральных цефалоспоринов также недостаточно определена.

**Лечение сальмонеллезов у детей.** Антибактериальная терапия неосложненных сальмонеллезов у детей не показана. Продолжительность диареи обычно составляет около 7 дней вне зависимости от назначения антибиотиков. Более того, в некоторых исследованиях было показано увеличение частоты рецидивов при применении антибиотиков терапии на 10–50%.

Показаниями для антибактериальной терапии сальмонеллезов у детей (за исключением брюшного тифа) являются:

- возраст менее 6 мес;
- гемолитические анемии;
- иммунодефицитные состояния;
- наличие бактериемии или очага инфекции (остеомиелита, менингита).

Препаратами, эффективными при лечении сальмонеллезов, являются: ампициллин, фторхинолоны, цефтриаксон (цефотаксим), ко-тримоксазол и хлорамфеникол (табл. 3). Выбор терапии зависит от чувствительности, которая переменна в различных регионах.

**Лечение брюшного тифа.** Все дети, заболевшие брюшным тифом, вызванным *Salmonella typhi*, должны получать антимикробную терапию. Антибиотики, используемые при других сальмонеллезах, являются эффективными и при брюшном тифе. Однако следует учитывать, что в настоящее время *S. typhi* часто бывает резистентна к ампициллину, ко-тримоксазолу и хлорамфениколу.

Продолжительность лечения инфекции, вы-

Таблица 3. Антибактериальные препараты для терапии сальмонеллезов

Препарат	Дозирование	Примечание
Ампициллин	200 мг/(кг-сутки) в 4 приема внутрь, внутримышечно или внутривенно	Возросшая резистентность
Ко-тримоксазол	10 мг/(кг-сутки) по триметоприму, в 2 приема внутрь или внутривенно	Возросшая резистентность, высокая частота нежелательных реакций
Цефтриаксон	100 мг/(кг-сутки) в 1–2 введения внутривенно	Возможно развитие псевдохолелитиаза
Ципрофлоксацин	20 мг/(кг-сутки) в 2 приема	Нежелательно применять у детей в возрасте до 12 лет в связи с возможной хондротоксичностью
Хлорамфеникол	75 мг/(кг-сутки) в 4 приема	Высокая частота нежелательных реакций

Таблица 4. Антибактериальные препараты для терапии холеры

Препарат	Дозирование	Примечание
Ампициллин	50 мг/(кг-сутки) в 4 приема в течение 3 дней	–
Ко-тримоксазол	8 мг/(кг-сутки) по триметоприму, в 2 приема, 3 дня	Высокая частота нежелательных реакций
Эритромицин	30 мг/(кг-сутки) в 3–4 приема в течение 3 дней	–
Доксициклин	5 мг/кг однократно	При терапии одной дозой риск поражения зубной эмали невелик
Тетрациклин	25 мг/кг однократно	То же
Ципрофлоксацин	15 мг/кг однократно	Нежелательно применять у детей до 12 лет в связи с возможной хондротоксичностью
Азитромицин	20 мг/кг однократно	Эффективность данного режима терапии у детей не доказана

званной *S. typhi*, колеблется от 7 (хинолоны) до 14 (хлорамфеникол) дней.

**Антибактериальная терапия инфекций, вызванных *V. cholerae*.** Назначение антибиотиков при инфекциях, вызванных *V. cholerae* у детей, показано только при наличии среднетяжелой/тяжелой диареей или дегидратации. При этом эффективная антибактериальная терапия может сократить объем и длительность диареей до 50% (с 4 до 2 дней).

Режимы антимикробной терапии больных холерой детей (табл. 4) включают однократный прием докси- или тетрациклина или трехдневное лечение фуразолидоном, ампициллином или эритромицином. Многообещающие результаты получены при клинических исследованиях однократного применения 15 мг/кг ципрофлоксацина и 20 мг/кг азитромицина.

**Бактериальные диареи, при которых эффективность применения антибиотиков не доказана.** Существуют бактериальные диареи, при которых эффективность антимикробной терапии не доказана. К ним относятся диареи, вызванные

*Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, энтерогеоморфической или энтеротоксигенной *E. coli*.

### Заключение

Лечение диареей у детей может быть или синдромальным, или этиотропным.

При этиотропной терапии необходимо провести адекватное микробиологическое исследование. При этом даже небольшая задержка с определением возбудителя и его чувствительности может способствовать снижению эффективности назначаемых антибиотиков.

Синдромальный подход основан на знании популяционной эпидемиологии диареей. К возбудителям, при выделении которых может быть показано назначение антимикробных препаратов, относятся *Shigella* spp., *Salmonella typhi* и *Vibrio cholerae*. Возрастание антибиотикорезистентности осложняет лечение этих инфекций. В большинстве случаев пероральная регидратация остается одним из основных подходов к лечению диареей.