

Острые кишечные инфекции у детей: как и когда назначать антибиотики

Интервью с доцентом кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, кандидатом медицинских наук **Марией Константиновной Бехтеревой**.



ния, формой тяжести инфекционного заболевания, возрастом и состоянием преморбидного фона больного.

– Какие меры должны быть превалярированы в лечении ОКИ?

– Основные принципы терапии ОКИ у детей предполагают целенаправленное воздействие в первую очередь на макроорганизм, которое обуславливает коррекцию водно-электролитных расстройств, а также элиминацию возбудителя. Так, при остром гастроэнтерите Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считает абсолютно доказанной эффективность только двух терапевтических мероприятий – регидратации и диетотерапии (2006 г.), а в соответствии с консенсусом ESPGHAN 2014 г. у детей также эффективны энтérosорбенты (диосмектит) и некоторые пробиотики (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii*, термически обработанные *Lactobacillus acidophilus* LB).

– Мария Константиновна, какие клинические ситуации являются показанием для назначения АМП?

– В соответствии с рекомендациями ВОЗ АМП при инфекционных диареях показана только при холере, брюшном тифе, шигеллезе и амёбиазе. По мнению ведущих отечественных инфекционистов, показаниями к назначению АМП у детей с ОКИ являются:

- развитие (угроза развития) генерализованных форм (тифоподобных, септических) заболеваний;
- тяжелые формы инвазивных диарей;
- среднетяжелые формы инвазивных ОКИ у детей групп риска.

К пациентам групп риска относятся дети с тяжелыми хроническими заболеваниями и дети раннего возраста (первые 6–12 мес жизни). Кроме перечисленных групп пациентов, АМП обязательна для лиц с иерсиниозами.

– Каковы общие принципы назначения АМП при ОКИ у детей?

- Эти принципы включают:
- своевременное назначение препарата (период разгара болезни);
 - разделение используемых АМП на стартовые, альтернативные и препараты резерва;
 - учет антибиотикочувствительности выделенных штаммов;
 - использование оптимальных способа, дозы, кратности введения и курса терапии;

- длительность назначения АМП обычно не должна превышать 5 сут, а во многих случаях может ограничиваться 24–48 ч;
- учет индивидуальных особенностей пациента (возраст, преморбидный фон и т.д.).

– Какова должна быть стартовая терапия при ОКИ?

– Стартовые препараты целесообразно использовать в ранние сроки заболевания при среднетяжелых формах инвазивных диарей и отсутствии индивидуальной непереносимости. Преимущество отдается препаратам с широким спектром действия, которые обладают бактерицидным или бактериостатическим действием, плохо всасываются из кишечника и не оказывают подавляющего влияния на аутохтонную микрофлору. К таким препаратам относят производные оксихинолина, нитрофураны. Поскольку выбор АМП в острый период инфекционной диареи осуществляется эмпирически, при необходимости следует корректировать терапию в соответствии с антибиотикочувствительностью выделенного возбудителя и основываться на региональных данных по структуре антибиотикорезистентности.

– Когда показаны альтернативные препараты?

– Их назначают при отсутствии положительной клинической динамики или прогрессировании симптомов заболевания, а также на поздних сроках заболевания. Альтернативные АМП – это защищенные аминопенициллины, макролиды II поколения, цефалоспорины II–III поколения, аминогликозиды II–III поколения (амикацин, нетилмицин), нитроимидазолы.

При тяжелых формах ОКИ целесообразно начинать терапию с парентерального введения АМП, а по достижении клинического эффекта возможен переход на пероральный прием антибиотика до завершения полного курса терапии.

– Какие антибактериальные препараты (АБП) относят к резервной группе и когда их назначают?

– К препаратам резерва относят парентеральные цефалоспорины III–IV поколения, карбапенемы, фторхинолоны. Показаниями к назначению резервных препаратов становятся генерализованные и септические формы ОКИ, тяжелое течение ОКИ у детей с неблагоприятным преморбидным фоном, подозрение на нозокомиальную природу заболевания, а также неэффективность названных групп антибиотиков. Антибиотики резерва используют исключительно в стационарных условиях, они обладают широким спектром действия и высокоэффективны в отношении практически всех возбудителей ОКИ, в том числе устойчивых к АБП стартовой и альтернативной терапии.

Следует отметить, что в рекомендациях ВОЗ широко рекомендуется ципрофлоксацин в детском возрасте, а в Европейском консенсусе

2014 г. оговаривается, что назначение этой группы препаратов не рекомендовано у детей до 17 лет, при этом широко рекомендуются цефалоспорины III поколения, имеющие формы для перорального приема.

– Цефалоспорины III поколения достаточно часто рекомендуют для лечения ОКИ. В чем особенность этой группы АБП?

– Цефалоспорины III поколения имеют широкие перспективы терапии инфекционных диарей у детей. Особенности этой группы АБП являются более высокая активность *in vitro* в отношении представителей семейства *Enterobacteriaceae*; благоприятные фармакокинетические свойства (высокая биодоступность и длительный период полувыведения) и хорошее проникновение в ткани. Кроме того, к цефалоспорином III поколения высокочувствительны шигеллы и другие возбудители бактериальных ОКИ (кроме кампилобактеров). В настоящее время оральные цефалоспорины III поколения включены и в некоторые отечественные рекомендации, и в Европейский консенсус по лечению острого гастроэнтерита у детей в 2014 г. Речь идет о цефалоспорине III поколения цефиксиме.

– Чем интересен цефиксим?

– Цефиксим (Панцеф®) – полусинтетический цефалоспориновый антибиотик III поколения широкого спектра действия для перорального

приема. Цефиксим устойчив к действию β-лактамаз, продуцируемых большинством грамположительных и грамотрицательных бактерий. Препарат оказывает бактерицидное действие на широкий круг грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Наряду с другими представителями β-лактамов цефиксим обладает бактерицидным действием, нарушая синтез клеточной стенки бактерий, каркас которой составляют пептидогликаны. Активность препарата обусловлена высоким сродством к пенициллин-связывающим белкам (ПСБ) 3, 1a и 1b. Сродство в отношении ПСБ 1b объясняет высокую антимикробную активность цефиксима, сходную с таковой других пероральных цефалоспоринов – цефаклора и цефалексина. По данным одного из исследований, наибольшую чувствительность к цефиксиму проявляют шигеллы, эшерихии и сальмонеллы, а клиническая эффективность цефиксима в лечении ОКИ равна эффективности парентеральных цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон).

Суточная доза цефиксима (Панцефа) для детей от 6 мес до 12 лет определяется из расчета 8 мг/кг в сутки в 1–2 приема, дети старшего возраста и взрослые принимают цефиксим (Панцеф®) по 400 мг 1 раз в сутки.

– Мария Константиновна, благодарим Вас за интервью.

Коррекция относительной недостаточности поджелудочной железы у детей с точки зрения врача-клинициста

Поджелудочная железа (ПЖ) человека – орган пищеварительной системы, обладающий экзокринной и эндокринной функциями. Внешнесекреторная (экзокринная) функция органа реализуется выделением панкреатического сока, содержащего пищеварительные ферменты. Эндокринная – продукция инсулина и глюкагона, регулирующих углеводный обмен. ПЖ является главным источником ферментов для переваривания жиров, белков и углеводов – главным образом трипсина и химотрипсина, панкреатической липазы и амилазы. Основной панкреатический секрет протоковых клеток содержит также ионы бикарбоната, участвующие в нейтрализации кислого желудочного химуса [1].

При поражении ПЖ может возникнуть абсолютная или относительная недостаточность ее функции.

Абсолютная недостаточность

Обусловлена нарушением секреции ферментов ПЖ, причиной чего бывают наследственные заболевания (например, муковисцидоз), опухоли, острые и хронические панкреатиты и др. Основным критерием наличия этого состояния становится снижение уровня эластазы-1 («золотой стандарт» поражения ПЖ) в стуле.

Относительная недостаточность

Обусловлена нарушением работы ферментов в просвете кишечника.

Критерий: стеаторея при нормальном уровне эластазы-1 в стуле.

Врачу важно понимать, что относительная недостаточность ПЖ – это ответная реакция органа на поражение близлежащих органов (печень, желчный пузырь, двенадцатиперстная кишка), изменение условий или состояние, связанное с функциональной незрелостью желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В любом случае относительная недостаточность всегда вторична! Следовательно, для ее ликвидации врач должен найти причину и воздействовать на нее. Без этого, сколько бы мы ни назначали ферментотерапию, успеха не будет.

Основными причинами, приводящими к нарушению пищеварения (мальдигестия) вследствие относительной недостаточности ПЖ, могут быть [1]:

- Незрелость рэнсгеас.
- Дефицит белка в пище, приводящий к нарушению синтеза ферментов.
- Ускоренный пассаж пищи по ЖКТ.
- Нарушение перемешивания ферментов (гастро- и дуоденостаз).
- Недостаточность активации ферментов из-за дефицита энтерокиназы и желчи.
- Нарушение кишечного микробиоценоза (инактивация и разрушение ферментов).
- Заболевания печени и желчного пузыря.
- Гиперацидные состояния.

Все перечисленные причины могут обуславливать **клинические проявления**, которые обязательно заставят врача подумать об относительной недостаточности ПЖ. Причем хотелось бы отметить, что чаще всего родители больных детей или пациенты жалуются на диарею со стеатореей (жирный стул, который плохо смывается с горшка), полифекалию и метеоризм на фоне болей в животе, которые не купируются ни анальгетиками, ни спазмолитиками. Кроме этого, у больных могут отмечаться тошнота, рецидивирующая рвота, снижение аппетита, похудение. При длительном процессе могут возникнуть общая слабость, снижение физической активности, отставание в росте (при тяжелых формах). В редких случаях врач диагностирует запор у пациента (например, при гиперацидных состояниях при язвенной болезни), при этом отмечаются выраженный метеоризм, боли в животе и стул, как правило, непереваженный.

Основные методы диагностики состояния ПЖ:

- Копрологический анализ фекалий (выявляются креаторея и стеаторея 1-го типа за счет нейтрального жира при абсолютной недостаточности и незначительная стеаторея при относительной недостаточности).
- Липидограмма кала (увеличение экскреции триглицеридов).

• Тест с фекальной эластазой-1 (при абсолютной недостаточности – снижение ее активности менее 200 мг/г; при относительной недостаточности, как правило, ее значение не меняется или меняется незначительно).

• Прямые тесты внешнесекреторной функции (исследование содержания панкреатических ферментов в дуоденальном содержимом).

• Исследование изоферментов амилазы, трипсина, липазы сыворотки крови.

• РАВА-, или ПБК-тест (пептидный или бентираминоновый тест) – после нагрузки парааминобензойной кислотой исследуют мочу.

Однако для врача поликлинической и амбулаторной сети особое значение имеют копрологический анализ фекалий и липидограмма кала, которые широко используются в практическом здравоохранении и являются доступными и недорогими, что имеет немаловажное значение.

Подходы к лечению

При отсутствии клинико-лабораторных признаков экзокринной недостаточности ПЖ ферментные препараты назначать не следует. Нередко врачи используют данную группу препаратов с профилактической целью, что недопустимо. При наличии клинических и лабораторно-инструментальных признаков экзокринной недостаточности ПЖ показано назначение ферментных препаратов.

Согласно современным представлениям о ферментотерапии терапия должна осуществляться в основном препаратами, содержащими свиной панкреатин, в состав которого входят панкреатическая липаза и колипаза, по своим свойствам очень близкие человеческим белкам. Свиной панкреатин отличается особенно высокой липолитической активностью. Заместительная терапия, направленная на коррекцию сниженной экзокринной функции ПЖ, должна проводиться современными высокоактивными препаратами панкреатических ферментов [2–4], которые отвечают всем перечисленным требованиям. Наибольшей активностью обладают мини-таблетированные и мини-микросферические препараты панкреатических ферментов с кислотоустойчивой оболочкой (например, Пангрол или Креон). Высокая активность этих препаратов определяется, во-первых, большой степенью активности исходного субстрата (панкреатина), используемого для производства этих препаратов, во-вторых, размером частиц панкреатина (мини-таблетки 2x2 мм или мини-микросферы размером 0,7–1,6 мм), обеспечивающим равномерное перемешивание с желудочным содержимым и синхронное прохождение вместе с химусом в двенадцатиперстную кишку. Наконец, рН-чувствительная (кислотоустойчивая) оболочка этих препаратов защищает фермент от разрушения в желудке и высвобождает его в двенадцатиперстной кишке. Кроме того, мини-микросферы и мини-таблетки помещены в капсулы, которые защищают активное вещество (панкреатин) от преждевременной активации в ротовой полости и пищеводе, где в основном щелочная рН среды, и облегчают прием препарата.

В любой терапии важным становится правильный подбор дозы препарата. Ведущими специалистами-гастроэнтерологами разработаны и утверждены дозы ферментных препаратов для детей разного возраста, которые рекомендовано использовать при лечении симптомов экзокринной недостаточности ПЖ [2].

Коррекция вторичной/относительной экзокринной недостаточности.

Коррекцию этого варианта экзокринной панкреатической недостаточности следует начинать с лечения основного заболевания.

Стартовая доза (на массу тела)

Стартовая доза для детей младше 1 года:

- 4 кг – 1200 ЕД липазы на 1 кормление (~6000 ЕД/сут).
- 7 кг – 2500 ЕД липазы на 1 кормление (~12 500 ЕД/сут).
- 10 кг – 3500 ЕД липазы на 1 кормление (~17 500 ЕД/сут).

Старше 1 года:

- 1 год – 5 лет – 1500–1000 ЕД липазы/кг в сутки.
- 5–17 лет – 1000–500 ЕД липазы/кг в сутки.

Примечание. Суточная доза разделяется на 3–4 основных приема пищи, а во время приема легкого «перекуса» принимают 1/2 индивидуальной дозы.

Коррекция дозы

При отсутствии эффекта (наличие жира в стуле, нейтрального жира в копрограмме) в течение 4–5 дней необходимо оценить правильность основного диагноза и, если сомнений в правильности диагноза нет, повысить дозу препарата.

Терапия основного заболевания – обязательное условие эффективного лечения – определяется характером патологического процесса и продолжается от 2–4 нед до нескольких месяцев.

Противопоказания к назначению препаратов панкреатических ферментов [2]:

- Острый панкреатит (в первые 7–10 сут).
- Обострение хронического панкреатита (в первые 3–5 сут).
- Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит).
- Аллергические реакции на свинину или говядину в анамнезе.

Продолжительность применения высокоактивных препаратов панкреатических ферментов определяется индивидуально на основании характера заболевания. Побочных эффектов в связи с длительным использованием препаратов не описано. Если ферментные препараты назначены пациенту с абсолютной недостаточностью ПЖ (например, муковисцидоз), то пожизненно. Если речь идет об относительной панкреатической недостаточности, то наш собственный опыт показывает, что обычно курс составляет не менее 2 нед. О возможности прекращения терапии судят по симптомам: устойчивая нормализация стула, восстановление аппетита, набор массы тела, восстановление параметров копрологического исследования.

В заключении хотим представить вам два клинических случая назначения ферментных препаратов.

Клинический случай 1

Девочка 7 мес. Обращение к врачу по поводу частых нарушений характера стула по типу разжиженного стула без слизи, крови, с периодическими срыгиваниями и рвотами с рождения. Перечисленные симптомы никогда не сопровождались температурной реакцией.

Находится на грудном вскармливании, получает прикорм в виде каш и овощного пюре. Есть про-