

СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ПРОБЛЕМА ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ИНВАЗИВНЫХ ДИАРЕЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)?

М.К. Бехтерева^{1,2}, Ю.В. Лобзин¹, М.Я. Иоффе^{1,2}, И.В. Раздьяконова¹, И.В. Лазарева¹, К.Д. Ермоленко¹

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Is there a problem of etiotropic therapy of invasive diarrhea (clinical case)?

M.K. Bekhtereva^{1,2}, Yu.V. Lobzin¹, M.Ya. Ioffe^{1,2}, I.V. Razdyakonova¹, I.V. Lazareva¹, K.D. Ermolenko¹

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg pediatric medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Инфекционные диареи являются актуальной проблемой детского возраста. Несмотря на преобладание в структуре острых кишечных инфекций у детей вирусных гастроэнтеритов, дизентерия сохраняет свою актуальность вследствие развития тяжелых форм болезни и серьезных осложнений. Выбор антимикробных препаратов для этиотропной терапии бактериальных диарей в детском возрасте с учетом действующих международных и российских рекомендаций является сложным и неоднозначным. Эффективность многих современных антибактериальных препаратов, традиционно используемых для лечения шигеллеза и других инфекционных диарей, снижается из-за высокой распространенности полирезистентных штаммов.

Известно, что до настоящего времени при инфекционных диареях проводится необоснованно длительная антибактериальная терапия со сменой 3–4 лекарственных средств, широко назначаются повторные курсы антимикробных препаратов при реконвалесцентном бактериовыделении возбудителей ОКИ, реже имеет место неоправданно короткая антимикробная терапия. Несмотря на наличие современных диагностических тест-систем, антибиотикоассоциированные диареи часто поздно диагностируются, что приводит к развитию тяжелых форм болезни или осложнений. Отрицательный тест на токсины *C. difficile* не позволяет полностью исключить антибиотикоассоциированный характер диарей. В качестве примера в статье приведен клинический случай дизентерии Флекснера у ребенка, вызванный штаммом со множественной антибиотикорезистентностью и приведший к развитию антибиотикоассоциированного колита и динамической кишечной непроходимости. Следовательно, при выборе антимикробного средства для лечения кишечной инфекции необходимо учитывать региональные особенности циркулирующих штаммов возбудителя.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, дизентерия, антибиотикоассоциированные диареи, дети, лечение.

Abstract

Infectious diarrheas are a current problem of children's age. Despite prevalence in structure of acute intestinal infections at children of a viral gastroenteritis dysentery keeps the relevance owing to development of severe forms of a disease and serious complications. The choice of drug for etiotropic treatment of bacterial diarrheas at children's age taking into account the existing international and Russian recommendations is difficult and ambiguous. The efficiency of many modern antibacterial drugs which are traditionally used for treatment of a shigellosis and others infectious diarrheas decreases because of high prevalence of polyresistant strains.

It is known that so far, at infectious diarrheas unreasonably long antibacterial therapy with change of 3–4 medicines is carried out, repeated courses of germicides at a convalescents bacterioexcretion of activators of infectious diarrheas are widely appointed, unfairly short antimicrobial therapy takes place less often. Despite existence modern diagnostic the test of systems antibiotic-associated diarrheas are often late diagnosed that lead to development of severe forms of a disease or complications. The negative *C. difficile* toxins test does not allow to exclude the antibiotic-associated nature of diarrhea completely. The clinical case of dysentery of Flexneri at the child caused by a strain with a multiple antimicrobial resistance and which led to development of antibiotic-associated colitis and dynamic intestinal impassability is given as an example in article. Therefore, when choosing antimicrobial drug means for treatment of infectious diarrheas it is necessary to consider regional features of the circulating activator strains.

Key words: acute intestinal infections, dysentery, antibiotic-associated diarrheas, children, treatment.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) являются актуальной проблемой здравоохранения. Уровень заболеваемости ОКИ у детей в 2,5–3 раза выше, чем у взрослых. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2008), ежегодно в мире регистрируется до 2 млрд диарейных заболеваний, и около 5 млн детей ежегодно умирают от кишечных инфекций и их осложнений. В Европе ежегодно регистрируется от 0,5 до 1,9 эпизодов инфекционных диарей у каждого ребенка младше 3 лет [1–3].

В 2017 г. по сравнению с 2016 г. отмечено снижение заболеваемости по 29 формам инфекционных и 11 формам паразитарных болезней (в 2016 г. – снижение по 38 и 11 соответственно). Наиболее существенное снижение отмечено по следующим инфекционным нозологиям: бактериальная дизентерия – на 31,2%, ОКИ, вызванные *Yersinia enterocolitica* – на 31,3%; сальмонеллезы – на 15,4%; псевдотуберкулез – на 19,1%. Наряду со снижением заболеваемости по отдельным нозологиям, отмечался рост заболеваемости норовирусной инфекцией – на 36,6%, энтеровирусной инфекцией – в 1,7 раза [4]. Сохраняется тенденция к снижению заболеваемости бактериальной дизентерией, в 2017 г. показатель составил 4,54 на 100 тыс. населения при среднемноголетнем значении за 10 лет – 11,59. В предыдущие годы в этиологической структуре заболеваемости сохранялся равный вклад *S. sonnei* и *S. flexneri*, в 2017 г. преобладали случаи, вызванные *S. flexneri*, – более 70%. Доля случаев бактериологически подтвержденной дизентерии в целом по стране составила в 2016 г. 91% [4, 5].

Известно, что у детей 70% кишечных инфекций вызывается диареегенными вирусами (ротавирусами серогруппы А, норовирусами II и I генотипов, аденовирусами серогруппы F, астровирусами) [1, 3]. Однако бактериальные кишечные инфекции, в том числе шигеллез, не теряют своей актуальности. На фоне тенденции к снижению заболеваемости в мире ежегодно регистрируется от 100 до 200 миллионов случаев шигеллеза, более миллиона заболевших умирает [6]. При этом истинное число случаев дизентерии почти в 10 раз превышает регистрируемую заболеваемость даже в экономически развитых странах [7].

В РФ тревожной тенденцией последних лет являются многочисленные случаи выявления отдельных клональных типов *S. sonnei*, изолируемых от пострадавших в очагах групповой заболеваемости с доказанным превалярованием водного фактора передачи патогенов. Эти наблюдения позволяют более широко оценивать эпидемический потенциал данного патогена [5].

Изменение свойств шигелл отражается не только на течении эпидемического процесса, но и на

клинических проявлениях инфекции. Современной особенностью течения шигеллеза является значительная частота атипичных вариантов, трудных в диагностике, склонных к затяжному течению [8, 9]. Наблюдаемый патоморфоз шигеллез связан с рядом факторов, к которым относятся изменение ферментативных свойств, а также чувствительности возбудителей к широко применяемым этиотропным средствам [10].

Бактериальная дизентерия относится к тем нозологическим формам ОКИ, при которых назначение антимикробных средств является обязательным [1, 3].

Самым серьезным недостатком широкого использования антибактериальных препаратов при лечении инфекционных диарей является быстрое развитие представителями семейства *Enterobacteriaceae* резистентности к антимикробным препаратам [11]. Так, отечественными авторами зафиксирован неуклонный рост числа штаммов *Salmonella enteritidis*, устойчивых к большинству стартовых антимикробных препаратов. Например, к налидиксовой кислоте в настоящее время резистентно до 60% циркулирующих штаммов сальмонелл [12]. Все чаще выявляются штаммы кампилобактерий, обладающие широкой антибиотикорезистентностью, в том числе к макролидам и фторхинолонам [12, 16]. Параллельно с ростом антибиотикорезистентности отмечено снижение клинической эффективности стартовой антибактериальной терапии при назначении налидиксовой кислоты, она уменьшилась к 2009 г. по сравнению с 2000–2005 гг. с 61% до 48,3%, а при использовании амикацина – с 53,9% до 31,7% [12, 13].

Кроме того, применение противомикробных препаратов нередко обуславливает развитие аллергических реакций, вплоть до анафилактического шока, а также назначение антибиотиков может привести к развитию не только идиопатической антибиотикоассоциированной диареи, но и тяжелых антибиотикоассоциированных колитов, обусловленных токсикообразующими штаммами *Clostridium difficile* [17].

Проведенные в России немногочисленные фармакоэпидемиологические исследования показали, что у детей, переносящих ОКИ, в большинстве случаев в стационаре используется антибактериальная терапия (72–100% госпитализированных), причем минимум у трети больных отсутствуют какие-либо показания к ее назначению, при этом во многих стационарах используются малоэффективные или токсичные препараты (фуразолидон, хлорамфеникол, естественные пенициллины, рифампицин) [19, 20].

В практическом здравоохранении отмечают не только ошибки в выборе антимикробного препарата для лечения инфекционных диарей, но

и как недостаточные, так и избыточные дозы назначаемых препаратов, неадекватный способ введения, неправильный выбор интервалов между введениями, необоснованное сочетание двух и более антибактериальных средств [10]. Если доза антибиотика недостаточна и не создает в крови и тканях концентрации, превышающие минимально подавляющие концентрации основных возбудителей инфекции, то это не только становится одной из причин неэффективности лечения, но и создает предпосылки для формирования антибиотикорезистентности микроорганизмов. В современной ситуации при наличии высокоэффективных антибактериальных препаратов широкого спектра действия для лечения ОКИ показания к комбинированной антибактериальной терапии практически отсутствуют, и приоритет в лечении остается за монотерапией [16, 17, 21].

Кроме того, до настоящего времени при инфекционных диареях проводится необоснованно длительная антибактериальная терапия со сменой 3–4 лекарственных средств, широко назначаются повторные курсы антимикробных препаратов при реконвалесцентном бактериовыделении возбудителей ОКИ, реже имеет место неоправданно короткая антимикробная терапия [22].

Антибиотикорезистентность имеет большое клиническое, эпидемиологическое и экологическое значение. Экономическая значимость данной проблемы усугубляется стоимостью дополнительных дней госпитализации и дополнительных исследований [23]. Эффективность многих, даже самых современных антибактериальных препаратов, традиционно используемых для лечения шигеллеза и других ОКИ, снижается из-за высокой распространенности полирезистентных штаммов [24].

Согласно данным исследования, проведенного в Иране, наиболее высокий уровень резистентности шигелл Флекснера наблюдается для ампициллина и триметоприм-сульфометатоксозола (92,9%), затем следует тетрациклин (78,6%) и цефотаксим (58,9%), однако констатируется высокая чувствительность к ципрофлоксацину. Следовательно, наличие высокой устойчивости шигелл к цефалоспорином третьего поколения ставит под сомнение целесообразность их применения в данном регионе [25].

Используемые в терапии шигеллёзов антибиотики цефалоспоринового ряда способны вызвать осложнения и аллергические реакции, при этом к ряду ранее эффективных препаратов развивается резистентность возбудителя [26].

Chung The H. et al. (2016) проанализировали происхождение 60 устойчивых к ципрофлоксацину изолятов *S. sonnei*, полученных в четырех азиатских странах, а также в Австралии и Ирландии.

Было установлено, что данный феномен связан с мутациями *guyA-S83L*, *parC-S80I* и *guyA-D87G*, выявлено общее место происхождения этих штаммов – Южная Азия, откуда данные штаммы мигрировали по всему миру [27].

Принципы рациональной антибактериальной терапии ОКИ у детей включают: своевременное назначение препарата (период разгара болезни); разделение используемых антимикробных препаратов на *стартовые* и препараты *резерва*; учет антибиотикочувствительности выделенных штаммов; использование оптимального способа, дозы, кратности введения и курса терапии, а также учет индивидуальных особенностей пациента (возраста, преморбидного фона и т.д.) [19, 23, 28].

Большинство зарубежных источников препаратами выбора для терапии инфекционных диарей у детей, протекающих с клиникой гемоколита, считают цефтриаксон и азитромицин, а у взрослых пациентов – фторхинолоны и азитромицин [1, 19, 28]. Длительность назначения антимикробных препаратов не превышает 5 суток, а во многих случаях ограничивается 24–48 ч. Для терапии шигеллезом сохраняют актуальность ампициллин, налидиксовая кислота, триметоприм/сульфаметоксазол [19, 23, 28] (табл.). Следует отметить, что в гайдлайне ВОЗ широко рекомендуется ципрофлоксацин в детском возрасте, а в европейском консенсусе оговаривается, что назначение этой группы препаратов не рекомендовано у детей до 17 лет, при этом широко рекомендуются цефалоспорины III поколения, в том числе имеющие формы для перорального приема (табл.).

Следует отметить, что инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, представляют большую проблему педиатрии [29, 30]. Нозокомиальными инфекционные диареи считают в случае их развития через 48 ч и позже после госпитализации, в случае отсутствия других причин, приводящих к диарее. Антибиотикоассоциированными диареями (ААД) принято считать диареи, которые характеризуются тремя и более эпизодами неоформленного стула в течение двух и более последовательных дней, развившиеся на фоне применения антибактериальных препаратов, и в течение 8 недель после их отмены, если не была установлена другая причина диареи (ВОЗ, 2004). ААД составляют 20–45% всех нозокомиальных диарей [30, 31]. До настоящего времени сохраняются сложности диагностики и дифференциальной диагностики антибиотикоассоциированных диарей.

Приводим собственное наблюдение дифференциальной диагностики и лечения инфекционной диареи у ребенка М., 3 года.

Жалобы при поступлении 03.08.2018: повышение температуры до 39,2°C, головные боли, боли в животе, слабость, отказ от еды, рвота.

Показания к антимикробной терапии и препараты в соответствии с Европейским консенсусом по лечению острых гастроэнтеритов у детей (2014) [28]

Возбудители	Показания к антимикробной терапии	Стартовый антимикробный препарат	Альтернативный антимикробный препарат
<i>Shigella spp.</i>	Показана при любых формах шигеллезов	Азитромицин перорально (12 мг/кг в сутки в 1-й день; затем 6 мг/кг во 2–4-й дни); парентерально цефтриаксон (50 мг/кг 2–5 дней)	Цефиксим (8 мг/кг в сутки); цiproфлоксацин перорально (20–30 мг/кг в сутки). У чувствительных штаммов: триметоприм / сульфометаксозол (TMP/SMX) (8 мг/кг в сутки по триметоприму) или ампициллин (100 мг/кг в сутки) или налидиксовая кислота (55 мг/кг в сутки)
<i>Salmonella spp.</i>	Показана только пациентам групп высоко риска по развитию бактериемии и септикопиемии	Парентерально цефтриаксон (50 мг/кг 2–5 дней)	Азитромицин перорально (10 мг/кг в сутки). Цiproфлоксацин перорально (20–30 мг/кг в сутки). У чувствительных штаммов: триметоприм / сульфометаксозол (TMP/SMX) (8 мг/кг в сутки по триметоприму)
<i>Campylobacter spp.</i>	Показана только при инвазивных формах кампилобактериоза и эффективна только при начале в первые 3 дня болезни	Азитромицин перорально (10 мг/кг в сутки) 3 дня, в суммарной дозе 30 мг/кг	Доксициклин (у лиц старше 8 лет) или цiproфлоксацин (у лиц старше 18 лет) при наличии чувствительности
Энтерогеморрагические <i>E. coli</i>	Не рекомендована	—	—
Энтеротоксигенные <i>E. coli</i>	Рекомендована только в случае диарей путешественников	Азитромицин перорально (10 мг/кг в сутки) 3 дня	Цефиксим (8 мг/кг в сутки); Цiproфлоксацин перорально (20–30 мг/кг в сутки). У чувствительных штаммов: триметоприм / сульфометаксозол (TMP/SMX) (8 мг/кг в сутки по триметоприму); рифаксимин (у лиц старше 12 лет, 600 мг/сутки 3 дня)
<i>Vibrio cholerae</i>	Рекомендована в случае диарей путешественников	Азитромицин перорально (10 мг/кг в сутки) 3 дня	Доксициклин (у лиц старше 8 лет); цiproфлоксацин (у лиц старше 18 лет) или у чувствительных штаммов триметоприм/сульфометаксозол (TMP/SMX)
Токсигенные <i>Clostridium difficile</i>	Рекомендована в средне-тяжелых и тяжелых случаях	Метронидазол (30 мг/кг в сутки 10 дней)	Ванкомицин перорально (40 мг/кг в сутки)

Анамнез заболевания: больна с ночи 02.08.2018, заболевание началось с повышения температуры до 38–39°C, болей в животе, головных болей.

Анамнез жизни: ребенок от 1 беременности, угроза прерывания беременности в 11–12 недель, в 17 недель. Роды в срок путем планового кесарева сечения (тазовое предлежание), масса тела при рождении 3110 г, длина 50 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Мать получала после родов антимикробную терапию. Девочка наблюдалась до 1 года у невролога и педиатра с диагнозами: синдром перинатального поражения ЦНС и атопический дерматит. Перенесенные заболевания: острая респираторная инфекция (ОРИ), острый гастроэнтерит — 06.2015 (стационарное лечение), цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) без уточнения клинической формы в 10.2015 (стационарное лечение, ПЦР кровь на ЦМВ 2000 коп), ветряная оспа — 10.2015, ОРИ — 07.2016, «герпетическая» ангина — 03.2017 (стационарное лечение, ПЦР кровь на герпетические ин-

фекции — отрицательно), ОРИ — 05.2017, ОРИ — 09.2017, ОРИ — 04.2018. Обследована на герпес-вирусные инфекции 03.10.17. ПЦР (кровь) — ДНК вируса герпеса 6 типа (HHV 6) — меньше 5, ДНК вируса Эпштейна-Барр (EBV) и цитомегаловируса (CMV) — отрицательно, мазок из зева — ДНК CMV — 400 копий. Получала иммуномодулирующую терапию, поливитамины с микроэлементами курсами.

Из анамнеза: с 08.07.18 по 13.07.18 находилась в инфекционном отделении городской больницы с диагнозом: функциональное расстройство ЖКТ, герпангина. Поступила с жалобами на повышение температуры до 39,2°C, боли в животе, слабость, отказ от еды, рвоту, головную боль, насморк. С поступления исключалась ОКИ, клинических данных за ее течение не получено. В клиническом анализе крови — лейкопения до 5×10^9 , относительный лимфоцитоз до 66%, СОЭ 5 мм/ч. Общий анализ мочи, копрограмма — без патологии, кал ОКИ скрин (шигеллы/энтероинвазивные эшерии-

хии, сальмонеллы, кампилобактеры, рота-, норо-, адено-, астровирусы) (ПЦР) — отрицательно. Получала терапию: ацикловир, виферон, симптоматические средства. Выписана с выздоровлением в удовлетворительном состоянии.

Повторная госпитализация с 18.07.18 по 20.07.18 в инфекционное отделение городской больницы с жалобами на головные боли, однократную рвоту, боли в животе. В клиническом анализе крови — лейкоциты $6,1 \times 10^9$, атипичные мононуклеары — 2%, СОЭ 2 мм/ч. Биохимическое исследование крови, клинический анализ мочи, копрограмма — без патологии, кал ОКИ скрин (ПЦР) — отрицательно. Осмотрена неврологом — диагноз: цефалгии, консультация окулиста — патологии не выявлено, осмотр оториноларинголога — диагноз: ОРИ. Ультразвуковое исследование органов (УЗИ) органов брюшной полости — без патологии, умеренно выражен метеоризм. Проведенное лечение: ферменты, пробиотики, спазмолитики. Выписана по требованию в удовлетворительном состоянии с диагнозом: ОРИ.

С 21.07 по 30.07 вновь находилась в том же инфекционном отделении с диагнозом: Ротавирусный гастроэнтерит, средней степени тяжести, мезаденит. Жалобы при поступлении: боли в животе, рвота, с 23.07 повышение температуры до 38°C , жидкий стул до 3 раз. В клиническом анализе крови — лейкопения до $4,9 \times 10^9$, формула лейкоцитарная без особенностей, СОЭ 5 мм/ч, в общем анализе мочи кетонурия до 15,6 ммоль/л, в динамике снижение до 1,5 ммоль/л, в биохимии крови — гипогликемия 3,2 ммоль/л, умеренная гиперферментемия — АЛТ — 75–35 е/л, СРБ — 0, копрограмма — без патологии, кал на ОКИ скрин (ПЦР) — обнаружена РНК ротавирусов серогруппы А, кал (ИФА) на антиген лямблий — отрицательно. РНГА с псевдотуберкулезным, иерсиниозным, шигеллезным, сальмонеллезным антигенами — отрицательно. Проведенное лечение: инфузионная терапия (глюкозо-солевые растворы), амикацин 7,5 мг/кг в два введения 7 дней, ферменты, пробиотики, спазмолитики. С 27.07 состояние стабилизировалось — стойкая нормализация температуры, купирование болей в животе, нормализация аппетита и стула. 30.07 выписана с клиническим выздоровлением.

Объективно при поступлении в городскую больницу 02.08.2018: общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Температура 38°C . Кожные покровы розовые. Слизистые чистые. Язык суховатый, обложен налетом. Слизистая ротоглотки розовая, небные миндалины чистые. Носовое дыхание свободное, периферические лимфатические узлы не увеличены. Суставы не изменены. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 100 уд./мин. АД 90/60 мм рт. ст. В легких аускультативно везикулярное дыхание, хрипов

нет, ЧД 26 в мин. Живот мягкий, симметричный, болезненный слегка в эпигастрии, мезогастрии. Печень и селезенка не увеличены. Стула не было. Диурез сохранен. Аппетит отсутствует, рвота 1 раз с примесью желчи. Менингеальные симптомы отрицательные. Очаговой симптоматики нет. С 03.08 появился водянистый стул до 6 раз в сутки, без патологических примесей, сохраняется лихорадка до $38,8^\circ\text{C}$. Рвота на повторялась, боли в животе менее интенсивные. Был диагностирован острый гастроэнтерит неустановленной этиологии средней степени тяжести. Диагноз: Иерсиниозная инфекция? Хроническая персистирующая ЦМВИ с поражением ЖКТ? Сопутствующий диагноз: Хронический компенсированный тонзиллит. Начата этиопатогенетическая терапия: цефтриаксон, оральная регидратация и инфузионная терапия. Анализы кала в работе. Для дальнейшего лечения ребенок переводится в клинику кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ).

Объективно при поступлении в клинику ДНКЦИБ 03.08.2018: общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Температура $38,8^\circ\text{C}$. Кожные покровы розовые. Слизистые чистые. Язык суховатый, обложен налетом. Слизистая ротоглотки розовая, небные миндалины чистые. Носовое дыхание свободное, периферические лимфатические узлы не увеличены. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 108 уд./мин. АД 95/55 мм рт. ст. В легких аускультативно везикулярное дыхание, хрипов нет, ЧД 26 в мин. Живот мягкий, симметричный, болезненный по ходу кишечника, печень до 1 см из-под реберной дуги, селезенка не увеличена. Стул при осмотре 2 раза водянистый, обильный. Диурез снижен. Аппетит отсутствует. Менингеальные симптомы отрицательные. Очаговой симптоматики нет. Начатая антимикробная терапия продолжена (цефтриаксон).

04.08.2018 г. в отделении кишечных инфекций на фоне проводимой этиотропной (цефтриаксон) и патогенетической терапии (диетотерапия, диосмектит, сахаромидеты буларди) девочка лихорадит на фебрильных цифрах, вялая, от еды отказывается, стул за 16 ч более 15 раз водянистый большими порциями, диурез умеренно снижен, выраженный болевой абдоминальный синдром (кричит от болей в животе). Все вышеперечисленное потребовало неоднократного осмотра хирурга для исключения хирургической патологии на фоне ОКИ и перевода в отделение реанимации и терапии для интенсивной терапии и динамического наблюдения. В клиническом анализе крови с поступления лейкоциты $12,9 \times 10^9$, относительный нейтрофилез, ускоренная СОЭ до 20 мм/ч. В биохимии крови гипонатриемия до 129 ммоль/л, креатинин, мочевины в пределах нормы, СРБ — 15.

05.08.2018 г. у ребенка в динамике нарастает интоксикационный синдром, сохраняется фебрильная лихорадка, болевой абдоминальный синдром выражен, стул с утра необильный водой два раза, появляется выраженное вздутие живота и с 15 ч присоединяются тенезмы, императивные позывы, стул в виде ректальных плевков до 4 раз за сутки с примесью крови и большим количеством слизи.

Высказано предположение, что у ребенка с отягощенным преморбидным фоном, с повторными госпитализациями в ближайшие сроки, перенесшего нозокомиальный ротавирусный гастроэнтерит, имеет место картина антибиотикоассоциированной диареи, вероятнее всего, вызванной токсигенными *Clostridium difficile*. Назначено исследование кала на токсины *Clostridium difficile*, в терапию добавлен метронидазол перорально из расчета 30 мг/кг в сутки, терапия цефтриаксоном продолжена до получения результатов этиологического исследования фекалий.

06.08.2018 г. состояние ребенка ближе к тяжелому, высоко лихорадит, выражена интоксикация (вялость, адинамия, отказ от еды), сильные боли в животе, картина динамической кишечной непроходимости, стул получен дважды при помощи газоотводной трубки практически без каловых масс, слизь с примесью крови. В клиническом анализе крови нарастает уровень лейкоцитов и появляется абсолютный нейтрофилез, СРБ — 40. После 16 ч 06.08.2018 г. получен ответ, что в ПЦР кала обнаружены нуклеиновые кислоты шигелл/энтероинвазивных эшерихий. Ребенку продолжена инфузионная терапия, уменьшен объем энтерального кормления, а затем вообще отменено энтеральное питание, начато частичное парентеральное питание.

07.08.2018 г. состояние прежнее, лихорадит, рецидивирует динамическая кишечная непроходимость, стул после стимуляции до 6 раз, слизь и прожилки крови, появляется примесь гноя. Получены результаты кала на токсины *Clostridium difficile* — результат сомнительный и высев от 03.08.2018 из кала нетипируемой *S. flexneri*, антибиотикочувствительность выделенного штамма в работе. Отсутствие эффекта от проводимой этиотропной терапии, рецидивирующая динамическая кишечная непроходимость, слабоположительный результат кала на токсины *Clostridium difficile* позволяли думать, что токсигенные клостридии принимают участие в патогенезе заболевания; метронидазол был заменен на пероральный ванкомицин. Таким образом, складывалось впечатление, что ребенок переносит шигеллез Флекснера тяжелой степени тяжести на фоне антибиотикоассоциированного колита и заболевание осложнилось динамической кишечной непроходимостью. При этом на фоне лечения нарастала параклиническая активность —

рост СРБ до 150, лейкоцитоз до 20×10^9 , нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом до 90% (на 5-й день терапии цефтриаксоном). В копрограмме резко выраженный колитный синдром — лейкоциты сплошь, эритроциты в большом количестве. Данный факт, а также начало болезни после неоднократных госпитализаций и антимикробной терапии, старт клинической картины с водянистой диареей позволяли склоняться к ведущей роли токсигенных клостридий, а не шигелл в патологическом процессе. С учетом фебрильной лихорадки и выраженного системного воспалительного ответа и выраженной клинической картины инвазивной диареи обсуждался вопрос смены антимикробной терапии.

В то же время оставался неясным вопрос о возможном месте заражения ребенка шигеллезом, так как после выписки из стационара и до развития заболевания прошло двое суток и в семье все были здоровы, что в дальнейшем было подтверждено и при лабораторном обследовании. Но и в инфекционном отделении городского стационара случаев шигеллеза не регистрировалось на протяжении 1 месяца, а результат исследований фекалий ОКИ скрин, собранный 02.08.2018 г. показал положительный результат обнаружения нуклеиновых кислот шигелл/энтероинвазивных эшерихий (ответ передан в ДНКЦИБ 07.08.2018). Из дополнительной беседы с родителями было установлено, что 31.07.2018 после выписки из инфекционного отделения городского стационара ребенку «с рук» была приобретена свежая черника, которую девочка ела немойтой.

Однако 08.08.2018 г. была получена антибиотикочувствительность выделенной *S. flexneri* (от 03.08.2018 г.), которая оказалась резистентной к цефотаксиму, цефтриаксону, амикацину, азитромицину, амоксициллину, амоксициллину/клавулановой кислоте, триметоприм/сульфаметоксазолу, налидиксовой кислоте, чувствительность была выявлена только к меропенему, хлорамфениколу. Следовательно, у ребенка имел место шигеллез, вызванный полирезистентным штаммом, а антибиотикоассоциированный колит являлся осложнением основного заболевания. При дальнейшем обследовании кал на токсин *C. difficile* слабоположительный. В этот же день была произведена смена антимикробной терапии на меропенем в возрастной дозе. Через 36 ч достигнута нормализация температуры тела, через 72 ч в стуле исчезли примеси крови и уменьшилось количество слизи, а еще через 48 ч стул стал кашицеобразным 2–4 раза в день на фоне постепенного расширения энтерального питания. Эффективность антимикробной терапии была подтверждена лабораторно: снижение уровня СРБ до нормы и нормализация количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы.

Длительность терапии меропенемом составила 7 суток. Ванкомицин перорально ребенок получил 14 дней. Девочка выписана с полной нормализацией анализов крови и кала, к моменту выписки начала прибавлять в массе тела. Диагноз был сформулирован следующим образом:

Основной диагноз: Шигеллез Флекснера гастроэнтероколитический вариант тяжелой степени тяжести (высев *S. Flexneri* от 03.08.2018 – ответ 07.08.2018; РНК шигелл /EIEС положительно в кале от 04.08.2018 – ответ 05.08.2018). Осложнения: Динамическая кишечная непроходимость. Кардиомиопатия инфекционного генеза НК 0 ст. Антибиотикоассоциированный колит (кал на токсина *C. Difficile* слабоположительный).

Сопутствующий диагноз: Белково-энергетическая недостаточность 1 – 2 ст.

Таким образом, рост и изменение лекарственной чувствительности штаммов возбудителей инвазивных диарей требует строгих подходов к назначению antimicrobных препаратов при ОКИ у детей, целесообразно использовать пероральные antimicrobные препараты и режим ступенчатой терапии, что определяется высокой клинической эффективностью и уменьшением психотравмирующего влияния на маленького пациента. Дифференциальная диагностика инвазивных ОКИ и антибиотикоассоциированных диарей представляет сложности, особенно у пациентов с отягощенным преморбидным фоном и повторными госпитализациями. При выборе antimicrobного средства для лечения ОКИ необходимо учитывать не только рекомендации Европейского консенсуса по лечению острых гастроэнтеритов у детей (2014), но и региональные особенности циркулирующих штаммов, а также возможность завоза в регион штаммов шигелл, обладающих полирезистентностью, что требует назначения препаратов резерва.

Литература

- Guarino A., Albano F., Ashkenazi S., Gendrel D., Hoekstra J. H., Shamir R., Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe // *J Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – Vol. 46. – Suppl. 2. – May – 2008 – p.81-122.
- Casburn-Jones A.C., Farthing M.J.G. Management of infectious diarrhoea // *Gut.* – 2004 – February; 53(2): p. -296 – 305.
- Hatchette T.F., Farina D. Infectious diarrhea: when to test and when to treat // *CMAJ* – 2011;183: – p. 339-344.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. – 268 с.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. – 268 с.
- Troeger Christopher, Blacker Brigitte F, Khalil Ibrahim A, Rao Puja C, Cao Shujin, Zimsen Stephanie R M, Albertson Sam Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 – Vol 18 – November – p. 1211-1228.
- Nygren, B. L. Foodborne outbreaks of shigellosis in the USA, 1998 – 2008 / B.L. Nygren, et al. // *Epidemiol. Infect.* – 2013 Feb. – N 141 (2). – P. 233–241.
- Хунафина, Д. Х. Острые кишечные инфекции / Д.Х. Хунафина, А. М. Шамсиева, А. Н. Бурганова [и др.] // *Успехи современного естествознания.* – 2010. – № 9. – С. 35–36.
- Григорович, М.С. Клиническая и лабораторная характеристика шигеллезной инфекции у детей / М. С. Григорович, Е. Ю. Вычугжанина // *Вопросы практической педиатрии.* – 2011. – № 2. – С. 71–73.
- Малов, В. А. Шигеллез (дизентерия) / В. А. Малов, Н. А. Горобченко // *Лечащий врач.* – 2003. – № 5. – С. 10–15.
- Милютина, Л.Н. Актуальные проблемы и тенденции эволюции современных сальмонеллез у детей / Л.Н. Милютина [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – №1 – 2011. – С. 43–48.
- Плоскирева, А.А. Эффективность этиотропной терапии бактериальных острых кишечных инфекций у детей на современном этапе / А.А. Плоскирева [и др.] // *Инфекционные болезни.* – 2011. – Т. 9. – № 4. – С. 79–83.
- Тихомирова, О.В. Особенности течения дизентерии Флекснера и рациональная этиотропная терапия у детей на современном этапе / О.В. Тихомирова [и др.] // *Рос. вестник перинатологии и педиатрии.* – 2002. – № 6. – С. 46–52.
- Избранные вопросы терапии инфекционных болезней / под ред. Ю.В. Лобзина. – СПб.: Фолиант, 2005. – 987 с.
- Тазалова, Е.В. Чувствительность кампилобактерий к антибиотикам и некоторые механизмы формирования антибиотикорезистентности / Е.В. Тазалова // *Дальневосточный медицинский журнал.* – 2012. – № 3. – С. 120–123
- Геппе, Н.А. Проблемы антибактериальной терапии при кишечных инфекциях у детей / Н.А. Геппе, А.В. Горелов, И.А. Дронов // *Медицинский совет.* – 2011. – № 5. – С. 22–26.
- Лобзин, Ю.В. Этиотропная терапия кишечных инфекций / Ю.В. Лобзин, С.М. Захаренко // *Инфекционные болезни.* – 2009. – Т. 7, №3. – С. 62–67.
- Diniz-Santos Daniel R., Silva Luciana R., Silva Nanci Antibiotics for the Empirical Treatment of Acute Infectious Diarrhea in Children // *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2006; 10 (3): 217-227.
- Горбачева, Е.В. Фармакоэпидемиологический анализ использования antimicrobных препаратов у детей при острых кишечных инфекциях в Дальневосточном регионе / Е.В. Горбачева // *Вестник ВолГМУ.* – 2011. – Выпуск 3 (39). – С. 109 – 112.
- Острые кишечные инфекции у детей : учебно-методическое пособие / под ред. В.Ф. Учайкина. – М.: ГОУ ВПО РГМУ, 2005. – 116 с.
- Грекова, А.И. Выбор антибактериальной терапии острых кишечных инфекций у детей (результаты многоцентрового аналитического исследования) / А.И. Грекова, Л.П. Жаркова // *Педиатрическая фармакология.* – 2007. – Т. 4, № 3. – С. 16–19.
- Белоусов, Ю.Б. Антибактериальная химиотерапия / Ю.Б. Белоусов, С.М. Шатунов. – М.: Ремедиум, 2001. – 473 с.

23. Dutta, S. Newly emerged multiple-antibiotic-resistant *Shigella dysenteriae* type 1 strains in and around Kolkata, India, are clonal / S. Dutta, A. Ghosh, K. Ghosh, et al. // *J. Clin. Microbiol.* — 2003. — N 41. — P. 5833–5834.

24. Lin, L. Azithromycin synergizes with cationic antimicrobial peptides to exert bactericidal and therapeutic activity against highly multidrug-resistant gram-negative bacterial pathogens / L. Lin, P. Nonejuie, J. Munguia, et al. // *E. Bio. Medicine.* — 2015. — N 2. — P. 690–698.

25. Hosseini Nave, H. Molecular diagnosis and anti-microbial resistance patterns among *Shigella* spp. isolated from patients with diarrhea / H. Hosseini Nave, S. Mansouri, A. Sadeghi, et al. // *Gastroenterology and Hepatology From bed to Bench.* — 01 Jan 2016. — N 9 (3). — P. 205–210.

26. Ющук, Н.Д. Острые кишечные инфекции : учебное пособие / Н.Д. Ющук [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 397 с.

27. Chung The, H. South Asia as a Reservoir for the Global Spread of Ciprofloxacin-Resistant *Shigella sonnei*: a Cross-Sectional Study / H. Chung The, M. A. Rabaa, D. Pham Thanh, et al. // *PLoS Medicine.* — 02 Aug 2016. — N 13 (8). — e1002055.

28. Guarino A., Ashkenazi Sh., Gendrel D. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014 // *JPGN* — Volume 59, Number 1, July 2014 — P. 132-152.

29. Концепция профилактики внутрибольничных инфекций / под рук. акад. РАМН В.И. Покровского // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* — 2000. — № 5. — С. 4–9.

30. Siegel J.D., Rhinehart E., Jackson M., Chiarello L. Management of multidrug-resistant organisms in Healthcare setting. The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Centers for Diseases Control and Prevention, USA. 2006. 74 p.

31. Плоскирева, А.А. Возможен ли колит при ротавирусной инфекции? / А.А. Плоскирева, А.В. Горелов // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* — 2016. — № 2. — С. 30–34.

32. *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея // *Федеральные клинические рекомендации* — 2017 — 41 с.

References

1. Guarino A., Albano F., Ashkenazi S., Gendrel D., Hoekstra J. H., Shamir R., Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe // *J Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* - Vol. 46. - Suppl. 2. — May - 2008 — p.81-122.

2. Casburn-Jones A.C., Farthing M.J.G. Management of infectious diarrhoea // *Gut.* - 2004 - February; 53(2): p. -296–305.

3. Hatcher T.F., Farina D. Infectious diarrhea: when to test and when to treat // *CMAJ* - 2011;183: - p. 339-344.

4. About a condition of sanitary and epidemiologic wellbeing of the population in the Russian Federation in 2017: State report. — М.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel' i blagopoluchiya cheloveka, 2018. — 268 s. (in Russian).

5. About a condition of sanitary and epidemiologic wellbeing of the population in the Russian Federation in 2018: State report. — М.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel' i blagopoluchiya cheloveka, 2017. — 268 s. (in Russian).

6. Troeger Christopher, Blacker Brigette F, Khalil Ibrahim A, Rao Puja C, Cao Shujin, Zimsen Stephanie R M, Albertson

Sam Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 - Vol 18 - November — p. 1211-1228.

7. Nygren, B. L. Foodborne outbreaks of shigellosis in the USA, 1998–2008 / B.L. Nygren, et al. // *Epidemiol. Infect.* — 2013 Feb. — N 141 (2). — P. 233–241.

8. Xunafina D.X., Shamsieva A.M., Burganova A. N. Uspexi sovremennogo estestvoznaniya. — 2010. — № 9. — S. 35–36 (in Russian).

9. Grigorovich M.S., Vy'chugzhanina E.Yu Voprosy' prakticheskoy pediatrii. — 2011. — № 2. — S. 71–73 (in Russian).

10. Malov V.A., Gorobchenko N.A. Lechashij vrach. — 2003. — № 5. — S. 10–15 (in Russian).

11. Milyutina L.N., Gur'eva O.V., Golubev A.O., Rozhnova S.Sh., Uluxanova L.U. Epidemiologiya i infekcionny'e bolezni. - №1 — 2011. - s. 43-48 (in Russian).

12. Ploskireva A.A., Gorelov A.V., Usenko D.V., Bondareva A.V., Txakushinova N.X., Uluxanova L.U. Infekcionny'e bolezni. - 2011. - T. 9. - № 4. - S. 79-83 (in Russian).

13. Tixomirova O.V., Bextereva M.K., Dzh. Xusejn, Kvetnaya A.S. Ros. vestnik perinatologii i pediatrii. — 2002. - № 6. — s. 46-52 (in Russian).

14. The chosen questions of therapy of infectious patients // Pod redakciej Lobzina Yu.V. - SPb. — «Foliant». — 2005. — 987 p. (in Russian).

15. Tazalova E.V. Dal'nevostochny' medicinskij zhurnal. - 2012. - N 3. - s. 120-123 (in Russian).

16. Gepe N.A., Gorelov A.V., Dronov I.A. Medicinskij sovet. 2011. — №5. — S. 22-26. (in Russian).

17. Lobzin Yu.V., Zaxarenko S.M. Infekcionny'e bolezni. - 2009. - T. 7. - №3. - S. 62-67. (in Russian).

18. Diniz-Santos Daniel R., Silva Luciana R., Silva Nanci Antibiotics for the Empirical Treatment of Acute Infectious Diarrhea in Children // *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2006; 10 (3): 217-227.

19. Gorbacheva E. V. Vestnik VolgGMU. — vy'pusk 3 (39) — 2011. — s. 109-112. (in Russian).

20. Acute intestinal infections at children. An educational and methodical grant / Under Uchaykin V.F. edition. — Moscow. — Public Educational Institution of Higher Professional Training RGMU. — 2005. — 116 p. (in Russian).

21. Grekova A.I., Zharkova L.P. Pediatricheskaya farmakologiya. - 2007. - T. 4, № 3. - S. 16–19. (in Russian).

22. Belousov Yu.B., Shatunov S.M. Antibacterial chemotherapy / Belousov Yu.B., Shatunov S.M.//M.: Remedy allowance, 2001. - 473 p. (in Russian).

23. Dutta, S. Newly emerged multiple-antibiotic-resistant *Shigella dysenteriae* type 1 strains in and around Kolkata, India, are clonal / S. Dutta, A. Ghosh, K. Ghosh, et al. // *J. Clin. Microbiol.* — 2003. — N 41. — P. 5833–5834.

24. Lin, L. Azithromycin synergizes with cationic antimicrobial peptides to exert bactericidal and therapeutic activity against highly multidrug-resistant gram-negative bacterial pathogens / L. Lin, P. Nonejuie, J. Munguia, et al. // *E. Bio. Medicine.* — 2015. — N 2. — P. 690–698.

25. Hosseini Nave, H. Molecular diagnosis and anti-microbial resistance patterns among *Shigella* spp. isolated from patients with diarrhea / H. Hosseini Nave, S. Mansouri, A. Sadeghi, et al. // *Gastroenterology and Hepatology From bed to Bench.* — 01 Jan 2016. — N 9 (3). — P. 205–210.

26. Yushchuk, N. D. Acute intestinal infections: manual / N.D. Yushchuk, Yu.V. Martynov, M.G. Kulagin [etc.]. — М.: GEOTAR-media, 2012. — 397 p. (in Russian).

27. Chung The, H. South Asia as a Reservoir for the Global Spread of Ciprofloxacin-Resistant *Shigella sonnei*: a Cross-Sectional Study / H. Chung The, M. A. Rabaa, D. Pham

Thanh, et al. / PLoS Medicine. — 02 Aug 2016. — N 13 (8). — e1002055.

28. Guarino A., Ashkenazi Sh., Gendrel D. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014 // JPGN - Volume 59, Number 1, July 2014 - P. 132-152.

29. Pokrovskii V.I. E'pidemiologiya i infekcionny'e bolezni. 2000. № 5. S. 4-9. (in Russian).

30. Siegel J.D., Rhinehart E., Jackson M., Chiarello L. Management of multidrugresistant organisms in Healthcare setting. The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Centers for Diseases Control and Prevention, USA. 2006. 74 p.

31. Ploskireva A.A., Gorelov A.V. E'pidemiologiya i infekcionny'e bolezni. Aktual'ny'e voprosy. — 2016. — № 2. — S. 30-34. (in Russian).

32. Clostridium difficile-associirovannaya diareya // Federal'ny'e klinicheskie rekomendacii — 2017 — 41 s. (in Russian).

Авторский коллектив:

Бехтерева Мария Константиновна — старший научный сотрудник отдела кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; доцент кафедры инфекционных болезней у детей ФПК и ПП Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812) 234-18-62, e-mail: mkbechtereva@mail.ru

Лобзин Юрий Владимирович — директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(812) 234-18-62, e-mail: niidi@niidi.ru

Иоффе Михаил Яковлевич — врач отделения реанимации и интенсивной терапии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; доцент кафедры анестезиологии и реанимации Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: 8(812) 234-18-62, e-mail: ioffany@gmail.com

Раздьяконова Ирина Владимировна — заведующая отделением кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812) 234-18-62, e-mail: niidi@niidi.ru

Лазарева Ирина Владимировна — научный сотрудник отдела микробиологии человека Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812) 234-18-62, e-mail: niidi@niidi.ru

Ермоленко Константин Дмитриевич — младший научный сотрудник отдела кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812) 234-18-62, e-mail: niidi@niidi.ru