

## Оценка Эффективности Метранидазола (Брогила Суспензионной Формы) При Лечении Антибиотик Ассоциированной Диареи У Детей До 1 Года Жизни

Шерматов Р. М., Мирзашарипова М. М., Мирзашарипов Х. М., Атабаева М.  
Ферганский медицинский институт Общественного здоровья, Фергана, Узбекистан

**Резюме:** В данной работе рассмотрены Брогил (метранидазол) суспензионной формы обладает высокой клинической эффективностью у больных с расстройствами пищеварения на фоне изменения микробиомы кишечника. Немаловажно и то, что эта детская форма в виде суспензии эффективна, экономична и позволяет более точно дозировать препарат чем другие лекарственные формы. Особенно актуальна в наше время проблема осложнения от парентерального введения лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** дети, брогил, инфекция, *Clostridium difficile*, Энтероколит.

**Введение.** Проблема заболеваний тонкой и толстой кишки после лечения различными антибиотиками является одной из актуальных в современной медицине, а в условиях Центральной Азии, где они распространены как среди взрослых, так и детей, их относят к краевой патологии. Среди патогенетических механизмов заболеваний тонкой и толстой кишки существенную роль играют нарушения микробиомы кишечника. В последнее десятилетие исследователи обратили внимание на патологию, обусловленную нарушением микробиомы и всасывания пищевых веществ в кишечнике (синдром мальабсорбции) за счёт водянистой диареи. Ведущей причиной такого нарушения являются патологический рост *Clostridium difficile* [1-5].

*Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь - заболевание, которое развивается при нарушении кишечного микробиома с избыточной колонизацией *C. difficile*, токсины которой вызывают воспаление и повреждение толстой кишки. Псевдомембранозный колит - колит, как правило, вызванный токсигенной *C. difficile*, характерным признаком служат фибриновые наложения на слизистой оболочке толстой кишки [8-10].

Антибиотик-ассоциированная диарея является результатом вызванного антибиотиками дисбаланса в микрофлоре кишечника. Воздействие на микрофлору изменяет углеводный обмен с уменьшением поглощения короткоцепочечных жирных кислот, что приводит к осмотической диарее. Другим последствием антибиотикотерапии, ведущим к диарее, является чрезмерный рост потенциально патогенных организмов, таких как *Clostridium difficile*, что приводит к частому жидкому и водянистому стулу без каких-либо других осложнений.

Антибиотики являются эффективным средством для лечения множества инфекционных заболеваний, однако они могут вызывать побочные эффекты, приводить к появлению устойчивых штаммов бактерий, а также приводить к учащению возникновения связанных с приёмом антибиотиков заболеваний. Диарея является распространённым побочным эффектом применения антибиотиков и наблюдается у 5-30 % пациентов. Она может возникнуть как на фоне лечения, так и в течение двух месяцев после его окончания.

Примерно в 10-20 % всех случаев антибиотик-ассоциированной диареи возбудителем является бактерия *Clostridium difficile*. В остальных случаях диарея может вызываться *Clostridium perfringens*, золотистым стафилококком (*Staphylococcus aureus*), *Klebsiella oxytoca*, грибами из рода *Candida* и сальмонеллами. Также диарея может быть специфичной для определённых антибиотиков, которые сами выступают в роли причины [11-15].

Код по МКБ-10 A04.7 Энтероколит, вызванный *Clostridium difficile* Эпидемиология *C. difficile* служит основной причиной развития диареи у госпитализированных лиц и оценивается как наиболее частая нозокомиальная инфекция. С начала XXI века во многих странах мира отмечается стремительный рост числа таких больных [5–9]. В госпиталях 20 стран Европы частота заболеваний составила 7,0 на 10 000 койко-дней (в зависимости от страны 0,7–28,7 на 10 000 койко-дней) [7,15]. Наряду с увеличением значимости проблемы внутрибольничной инфекции *C. difficile* регистрируется рост внебольничной инфекции. Инфекция *C. difficile* считается внебольничной, если ее симптомы возникают вне стационара, в течение первых 48 часов пребывания в стационаре или спустя более 12 недель после выписки.

Современные эпидемиологические тенденции *C. difficile*-ассоциированной болезни, характеризуются увеличением внутри и внебольничной заболеваемости, расширением групп риска, ростом более тяжелых форм заболевания, в том числе обусловленных более вирулентным штаммом *VI/NAP1/027*, склонностью к рецидивированию, ростом летальности. Причинами в педиатрической практике таких состояний является:

- Использования антибиотиков при инфекциях не бактериальной этиологии;
- Температура не является показанием антибиотикотерапии;
- Неправильный выбор антибиотика (когда не учитывает фармакокинетику и нет чувствительность выбранному антибиотику);
- Неправильный путь введения антибиотика больному;
- Не соблюдения правил достаточное минерализацию доз препарата;
- Необоснованное применения АБ длительное время, лечение высоких дозах и с целью профилактики.
- Не учитывать сопутствующих, фоновых заболеваний и аллергологический анамнез;
- Не применять современные методы лечения;
- Необоснованное применение антибиотиков, когда необходимо хирургический метод лечения (например, абсцесс, дренирование полостей).
- Для лечения *C. difficile*-ассоциированной болезни применяют метронидазол и ванкомицин.
- Трансплантация фекальной микробиоты позиционируется в качестве метода лечения рецидивирующей или рефрактерной к антибактериальным препаратам *C. difficile*-ассоциированной болезни.
- Легкое/средней тяжести течение заболевания назначают метронидазол 500 мг 3 раза в сутки на протяжении 10 дней; в том случае если к 5–7-му дню терапии не удается добиться улучшения в самочувствии пациента, показана смена антибиотика на ванкомицин в дозе 125 мг 4 раза в сутки на 10 дней.
- При непереносимости метронидазола лечение следует начинать с ванкомицина в вышеуказанной дозе. Беременным и кормящим женщинам при наличии явной клиники клостридиальной инфекции также назначают ванкомицин в дозе 125 мг 4 раза в сутки.
- Метронидазол хорошо абсорбируется из ЖКТ, в связи, с чем может вызывать такие побочные реакции как диарея, снижение аппетита, тошнота, рвота, запор, неприятный

«металлический» привкус и сухость во рту, глоссит, стоматит, но интенсивность данных побочных эффектов редко бывает выраженной.

- Абсорбция ванкомицина существенно ниже, действующее вещество определяется в сыворотке крови в минимальных концентрациях. Однако наличие воспалительных изменений в кишке, особенно в сочетании с хронической почечной недостаточностью, может способствовать большей абсорбции ванкомицина и развитию побочных явлений.
- Как метронидазол, так и ванкомицин эффективны для лечения *C.difficile*-ассоциированной болезни, вместе с тем оба препарата вызывают нарушение состава кишечной микрофлоры, что может приводить в последующем к возникновению рецидива.

**Целью исследования** явилось определить эффективность препарата брогила (метронидазола суспензионной формы) у детей до 1 лет.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось в отделении нефрологии и пульмонологии. Метронидазол в таблетированной форме дети не смогут пить через рот из-за горького вкуса препарата. Поэтому наша группа выбрала метронидазол в виде суспензии. Под нашим наблюдением были 45 детей в возрасте от 6 месяца до 1 года с диареей, беспокойством, вздутием кишечника без и с повышением температуры, находящиеся на естественном и искусственном вскармливании, которые получили цефалоспорины несколько дней.

Основные критерии эффективности лечения: клинические - нормализация стула, уменьшение и исчезновение метеоризма и болей в животе [14], прибавка в массе, соответствующая возрасту, нормальные показатели длины тела и психомоторного развития, спокойный сон; лабораторные - нормализация pH кала, снижение и нормализация экскреции нейтральных жиров, протеинов и углеводов с калом и др.

**Результаты исследования и их обсуждения.** Основными жалобами родителей были учащенный стул (100%), пенистый характер стула (33/75%), с кислым запахом (35/79,5%), боль и вздутие живота, (35/75%), симптомы интоксикации и беспокойство ребенка (41/93,1%). Характер диарейного синдрома был осмотический у всех детей, у 7 (15,9%) он сочетался с секреторной диареей. Синдром диареи проявлялся постепенно в зависимости от длительности и дозы антибиотиков. Длительность диареи, болевой синдром, симптомы интоксикации, как правило, были выражены. Параметры физического развития у большинства детей (39/88,6%) были в пределах нормы, у остальных детей (5/11,4%) значения соответствовали ниже 1 стандартного отклонения по критериям ВОЗ.

Брогил в суспензиях назначался согласно приведенным инструкциям. Продолжительность применения от 7-14 дней. Период адаптации к препарату протекал у всех больных удовлетворительно. Брогил в суспензиях, дети охотно употребляли.

Клиническую эффективность оценивали по следующим критериям: купирование диспептического синдрома, болей в животе, показателей копрограммы. Клинический мониторинг за детьми проводился в течении всего срока получения брогила и включал кратность диарейного и болевого синдрома, измерение объема живота, сведения об аппетите, эмоциональном статусе, переносимости брогила в течении 10 дней.

У всех наблюдаемых детей к 4-5 дню после лечения отмечалось урежение дефекаций до 2-3 раз в сутки, стул приобретал кашицеобразную консистенцию, значительно уменьшалось газообразование в кишечнике и боли в животе. Динамика клинических признаков представлена в таблице.

**Таблица. Клинические признаки детей антибиотик ассоциированной диареей на фоне применения брогила суспензионной форме**

	До лечения n=45 (%)	После лечения n=45 (%)
Беспокойство	41 (93,1)	3 (6,8)*
Плохой сон	40 (90,9)	3 (6,8)*
Плохой аппетит	33 (75)	2 (4,5)*
Метеоризм	44 (100)	5 (12,5)*
Урчание	35 (79,5)	2 (4,5)*
Диарея	40 (90,9)	4 (9,0)*
Пенистый стул	34 (75)	0

Анализ показал, что у пациентов на фоне применения брогила отмечалось быстрое восстановление аппетита (в 15 раза), купирование диспепсического синдрома (метеоризм, диарея) в 8 раз. Так же наблюдалось улучшение общего состояния, исчезновение симптомов хронической интоксикации (беспокойство, плохой сон).

**Заключение.** Брогил (метранидазол) суспензионной формы обладает высокой клинической эффективностью у больных с расстройствами пищеварения на фоне изменения микробиомы кишечника. Немаловажно и то, что эта детская форма в виде суспензии эффективна, экономична и позволяет более точно дозировать препарат чем другие лекарственные формы. Особенно актуальна в наше время проблема осложнения от парентерального введения лекарственных препаратов.

#### Использованные литературы

1. Волчкова Е.В., Белоусова Е.А., Макаручук П.А., Русанова Э.В., Великанов Е.В. Частота выявления инфекции *Clostridium difficile* в больничных условиях //Альманах клинической медицины. – 2014. – №33. – С. 71–76.
2. Culligan E.P., Sleator R.D. Advances in the microbiome: Applications to *Clostridium difficile* infection. Article ID 916826. J Clin Med 2016; 5(9).
3. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Полуэктова Е.А., Лапина Т.Л., Ляшенко О.С., Ивашкин К.В. *Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2015; 25(6):5-17.
4. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Я.А., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Баранская Е.К., Ляшенко О.С., Ивашкин К.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии и колопроктологии. – 2016. – № 26 (5). – С. 56–65.
5. Spigaglia P. Recent advances in the understanding of antibiotic resistance in *Clostridium difficile* infection Ther Adv Infect Dis 2016; 3(1):23-42.
6. Furuya-Kanamori L., Stone J.C., Clark J., McKenzie S.J., Yakob L., Paterson D.L., et al. Comorbidities, exposure to medications, and the risk of community-acquired *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol 2015; 36(2):132-41.
7. Kociulek L.K., Gerding D.N. Clinical utility of laboratory detection of *Clostridium difficile* strain BI/ NAP1/027. J Clin Microbiol 2016; 54(1):19-24.
8. Knight DR, Elliott B, Chang BJ, Perkins TT, Riley TV. (2015). Diversity and evolution in the genome of *clostridium difficile*. Clin Microbiol Rev, 28 (3), 721-741.
9. Korman TM. (2015). Diagnosis and management of *Clostridium difficile* infection. Semin Respir Crit Care Med, 36 (1), 31-43.

10. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. (2015). The microbiome in inflammatory bowel diseases: current status and the future ahead. *Gastroenterology*, 146 (6), 1489-1499. 35.
11. Kurti Z, Lovasz BD, Mandel MD, Csima Z, Golovics PA, Csako BD, Mohas A, Gönczi L, Gecse KB, Kiss LS, Szathmari M, Lakatos PL. (2015). Burden of *Clostridium difficile* infection between 2010 and 2013: Trends and outcomes from an academic center in Eastern Europe. *World J Gastroenterol*, 21 (21), 6728-6735.
12. Norman JM, Handley SA, Baldrige MT, Droit L, Liu CY, Keller BC, Kambal A, Monaco CL, Zhao G, Fleshner P, Stappenbeck TS, McGovern DP, Keshavarzian A, Mutlu EA, Sauk J, Gevers D, Xavier RJ, Wang D, Parkes M, Virgin HW. (2016). Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *NIH Public Access*, 160 (3), 447-460.
13. Николаева И.В., Шестакова И.В., Мургазина Г.Х. Современные стратегии диагностики и лечения *clostridium difficile*-инфекции (обзор литературы). *АСТА BIOMEDICA SCIENTIFICA*, 2018, Vol. 3, N1. С. 34-42.
14. Захарова Н.В., Филь Т.С. Микробиологические и клинические особенности инфекции *Clostridium difficile* // *Инфекционные болезни*. – 2015. – Т. 13, № 3. – С. 81–86.
15. *Детская гастроэнтерология под редакцией Н.П. Шабаловой 4-ое издание 2021-год.*