

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ В РАННЕМ ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ И РИСК РАЗВИТИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

Хаджиева З.У.¹, Камилова А.Т.2

¹ Центрально-Азиатский Университет, Медицинская школа. г. Ташкент

² Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии МЗ РУз

ХУЛОСА

Мақсад. Боланинг ҳәётини биринчи йилида антибиотиклар қўлланиши ва ичакнинг яллигланиши касалликлари (ИЯК) ривожланиши ўртасидаги эҳтимолий боғлиқликни аниқлаш.

Материаллар ва усуллар. Республика ихтиослаштирилган шимий-амалий тиббиёт марказида рўйхатга олинган ИЯК ташҳиси қўйилган 87 нафар боланинг маълумотлари ретроспектив таътил қилинди. Таҳхис ESPGHAN мезонлари асосида қўйилди (Крон касаллиги – 11, ярали колит – 76). Бир ёигача антибиотикларнинг қўлланиши ҳолатлари, уларнинг турлари ва курслар сони ўрганилди.

Натижалар. Пенициллин гуруҳи антибиотикларини қўллаш Крон касаллиги ривожланиши хавфини оширишга мойиллик кўрсатди (ОШ 2,63). Антибиотиклар қўлланмаган ҳолатлар ярали колит беморлар орасида кўпроқ учради. Дозага боғлиқ мунносабат кузатилган бўлса-да, танланма ҳажмининг чекланганлиги сабабли статистик аҳамиятга эга даражага етмади.

Хулоса. Олинганд натижалар халқаро тадқиқотлар билан уйғун бўлиб, антибиотикларни, айниқса пенициллинларни, болаликнинг илк босқичида қўлланиши Крон касаллиги хавфини ошириши мумкинлигини тасдиқлайди. Кенг қамровли проспектив тадқиқотлар ўтказиш зарур.

Колит сўзлар: ярали колит, Крон касаллиги, антибиотиклар, болалар.

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), являются хроническими рецидивирующими патологиями желудочно-кишечного тракта, этиология которых до конца не изучена. В последние десятилетия отмечается значительный рост заболеваемости ВЗК среди детей и подростков, что связывают с изменением факторов окружающей среды, питания, а также воздействием лекарственных препаратов на ранних этапах жизни. [1,2].

Период первых 1000 дней жизни (от зачатия до двух лет) считается критическим для формирования кишечной микробиоты, иммунной толерантности и барьерной функции слизистой. [3,8,7]. Антибиотики,

SUMMARY

Objective. To assess the possible association between antibiotic use during the first year of life and the development of inflammatory bowel diseases (IBD) in children.

Materials and methods. A retrospective analysis was conducted of data from 87 patients with IBD registered at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics. The diagnosis of IBD was established according to ESPGHAN criteria (Crohn's disease – 11, ulcerative colitis – 76). Information on antibiotic use before 1 year of age, including types and frequency of courses, was analyzed.

Results. A trend toward an increased risk of Crohn's disease was observed with the use of penicillins (OR 2.63). Absence of antibiotic use was more often noted among patients with ulcerative colitis. A dose-response relationship was also observed; however, statistical significance was not reached due to the small sample size.

Conclusion. The findings are consistent with international studies confirming the role of early-life antibiotics, particularly penicillins, in increasing the risk of Crohn's disease. Larger prospective studies are needed.

Keywords: ulcerative colitis, Crohn's disease, antibiotics, children.

особенно широкого спектра действия, способны вызвать значительные и длительные нарушения микробного баланса, снижая видовое разнообразие и изменяя метаболическую активность кишечной флоны. [5,6].

Ряд исследований показал, что ранняя антибиотикотерапия может повышать риск развития аутоиммунных и воспалительных заболеваний, включая ВЗК [2]. Предполагается, что нарушение микробиоты на раннем этапе приводит к гиперактивации иммунной системы в ответ на обычные комменсальные бактерии, что способствует хроническому воспалению кишечника. [3,5,6].

ЦЕЛЬ ДАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ – изучить возможную связь между применением антибиотиков

в первый год жизни и последующим развитием ВЗК у детей, а также оценить различия в ассоциации с болезнью Крона и язвенным колитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 87 детей с подтвержденным диагнозом ВЗК (БК – 11, ЯК – 76), наблюдавшихся в период с 2017 по 2024 гг зарегистрированных в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии. Диагноз ВЗК устанавливался в соответствии с критериями ESPGHAN. Данные о приеме антибиотиков в первый год жизни собирались из медицинской документации и опросников родителей. Рассматривались следующие группы антибиотиков:

- макролиды,
- фторхинолоны,
- пенициллины,

- цефалоспорины, а также случаи полного отсутствия антибиотикотерапии.

Проводился расчет относительного риска (RR) и отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

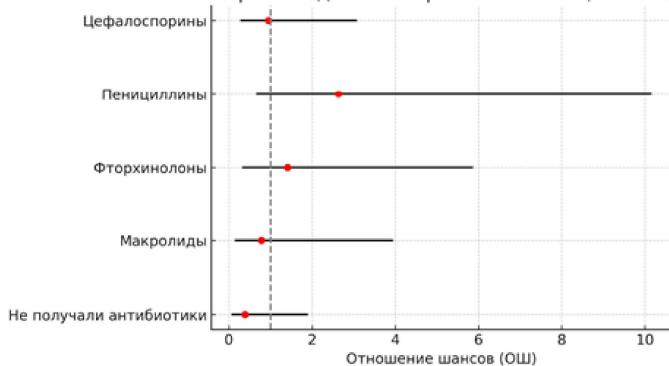
Наибольшая связь с БК выявлена при применении пенициллинов (ОШ 2,63), в то время как у пациентов с ЯК чаще отмечалось отсутствие антибиотикотерапии в первый год жизни. (Таблица 1)

При анализе дозозависимого эффекта наблюдалась тенденция к увеличению риска ВЗК при получении ≥2 курсов антибиотиков, особенно пенициллинов и макролидов (рисунок). Хотя статистическая значимость не достигнута, полученные результаты согласуются с данными зарубежных исследований.

Распределение пациентов и расчет RR и ОШ

Группа антибиотиков	БК, n (%)	ЯК, n (%)	RR (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)
Не получали антибиотики	2 (12,5%)	19 (26,8%)	0,47 (0,12–1,82)	0,39 (0,08–1,88)
Макролиды	2 (12,5%)	11 (15,5%)	0,81 (0,20–3,30)	0,78 (0,16–3,92)
Фторхинолоны	3 (18,8%)	10 (14,1%)	1,33 (0,41–4,29)	1,41 (0,34–5,85)
Пенициллины	4 (25,0%)	8 (11,3%)	2,22 (0,76–6,48)	2,63 (0,68–10,14)
Цефалоспорины	5 (31,3%)	23 (32,4%)	0,96 (0,43–2,14)	0,95 (0,30–3,06)

ОШ и 95% ДИ для связи между применением антибиотиков в первый год жизни и развитием ВЗК (БК vs ЯК)



Отношение шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами для связи между применением антибиотиков в первый год жизни и развитием ВЗК.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши данные подтверждают роль ранней антибиотикотерапии, особенно пенициллинов, в развитии болезни Крона. Подобные результаты показаны в исследовании Kronman и соавт. (2012), где частое назначение антибиотиков детям до 1 года было связано с повышением риска ВЗК, преимущественно БК. [7,10].

В датском национальном популяционном исследовании Adam S Faye et al, охватывающем более шести миллионов человек, применение антибиотиков было связано с повышенным риском развития воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), и эта связь наблюдалась как для язвенного колита (ЯК), так и для болезни Крона (БК). Риск развития ВЗК был

наибольшим у людей в возрасте 40 лет и старше, увеличиваясь с каждым последующим курсом антибиотиков и был самым высоким после применения групп антибиотиков, которые обычно назначаются для лечения желудочно-кишечных инфекций. [11]

Метаанализ Ungaro и соавт. (2014) продемонстрировал, что антибиотики широкого спектра увеличивают риск БК, но не ЯК. [8,9]. Механизмы включают:

- снижение микробного разнообразия;
- утрату ключевых комменсалов;
- нарушение синтеза короткоцепочечных жирных кислот;
- смещение метаболической активности в сторону провоспалительных метаболитов.

В исследовании Joyce W Y Mak et al. была рассмотрена гипотеза о том, что факторы окружающей среды играют роль в развитии болезни Крона (БК) в различных этнических и географических регионах, включая территории с высоким, средним и растущим уровнем заболеваемости БК. Воздействие антибиотиков до 18 лет являлось фактором риска развития БК по сравнению с не затронутыми заболеваниями родственниками первой степени (FDR) и здоровыми членами семьи (НМ). Риск развития БК у родственников первой степени пациентов с БК почти в восемь раз выше по сравнению с семьями, не имеющими истории воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Люди, живущие в одной семье, как правило, имеют схожий образ жизни и находятся в одинаковых условиях окружающей среды. Наши результаты подтверждают новую гипотезу о том, что воздействие факторов окружающей среды в раннем возрасте участвует в формировании этиологии заболевания и, кроме того, что изменение этих воздействий потенциально может снижать риск развития ВЗК в более позднем возрасте. [12]

Систематический обзор и метаанализ которое было проведено Ruqiao Duan et al. показывают значительную связь между применением антибиотиков и повышенным риском развития впервые возникших воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Эта ассоциация наблюдалась как при болезни Крона (БК), так и при язвенном колите (ЯК), а также как у детей, так и у взрослых в исследованиях, основанных на данных о назначении антибиотиков. Большинство классов антибиотиков были связаны с повышенным риском развития ВЗК, при этом метронидазол и фторхинолоны демонстрировали относительно более высокие показатели риска. Была выявлена положительная нелинейная дозозависимая связь между количеством назначений антибиотиков и риском ВЗК. Таким образом, с точки зрения общественного здравоохранения, контроль за rationalным применением антибиотиков может быть важным для снижения риска развития ВЗК. Необходимы дальнейшие исследования механизмов, связанных с воздействием взаимодействия антибиотиков и микробиоты на развитие ВЗК. [13]

Более высокая кумулятивная экспозиция системной антибиотикотерапии, особенно применение препаратов с более широким спектром антимикробного действия, может быть связана с повышенным риском развития впервые возникших воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и их подтипов. Ассоциация между применением антимикробных препаратов и ВЗК не отличалась существенно при использовании в качестве контрольной группы родственников (сиблиングов) с предрасположенностью к заболеванию. Результаты Long H Nguyen, MD et al., если они будут подтверждены в долгосрочных проспективных исследованиях на людях или механических доклинических экспериментах, указывают на

необходимость уделять больше внимания контролю за rationalным применением антибиотиков для предотвращения роста хронических заболеваний, связанных с дисбиозом, включая ВЗК. [14]

Интересно, что в нашем исследовании антибиотики реже применялись у пациентов с ЯК, что может отражать различия патогенеза: при БК больше вовлекается тонкая кишка, микробиота которой более чувствительна к антибактериальному воздействию.

Ограничения: ретроспективный дизайн, небольшая выборка, возможная неточность воспоминаний родителей, отсутствие анализа доз и длительности курсов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антибиотикотерапия в первый год жизни, особенно применение пенициллинов, может быть связана с повышенным риском развития болезни Крона у детей. (10)

Наши результаты согласуются с международными данными и подчеркивают необходимость rationalного назначения антибиотиков в раннем возрасте, особенно препаратов широкого спектра.

Необходимы масштабные проспективные исследования для уточнения степени и механизмов этой связи.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили finalную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arrieta M.C., Stiemsma L.T., Amenyogbe N., Brown E.M., Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol.* 2014;5:427. doi:10.3389/fimmu.2014.00427.
2. Cox L.M., Blaser M.J. Antibiotics in early life and obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(3):182–190. doi:10.1038/nrendo.2014.210.
3. Duan R., et al. Antibiotic Exposure and Risk of New-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2025;23(1):45–58.e15.
4. Faye A.S., Allin K.H., Iversen A.T., Agrawal M., Faith J., Colombel J.F., Jess T. Antibiotic use as a risk factor for inflammatory bowel disease across the ages: a population-based cohort study. *Gut.* 2023;72(4):663–670. doi:10.1136/gutjnl-2022-327845.
5. Francino M.P. Antibiotics and the human gut microbiome: dysbioses and accumulation of resistances. *Front Microbiol.* 2016;6:1543. doi:10.3389/fmicb.2015.01543.

6. Hviid A., Svanström H., Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut*. 2011;60(1):49–54. doi:10.1136/gut.2010.219683.
 7. Jakobsson H.E., Jernberg C., Andersson A.F., Sjölund-Karlsson M., Jansson J.K., Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One*. 2010;5(3):e9836. doi:10.1371/journal.pone.0009836.
 8. Kostic A.D., Xavier R.J., Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1489–1499. doi:10.1053/j.gastro.2014.02.009.
 9. Kronman M.P., Zaoutis T.E., Haynes K., Feng R., Coffin S.E. Antibiotic exposure and IBD development in children: a population-based cohort study. *Pediatrics*. 2012;130(4):e794–e803. doi:10.1542/peds.2011-3886.
 10. Mak J.W.Y., et al. Childhood antibiotics as a risk factor for Crohn's disease: The ENIGMA International Cohort Study. *JGH Open*. 2022;6(6):369–377. doi:10.1002/jgh3.12755.
 11. Nguyen L.H., et al. Antibiotic use and the development of inflammatory bowel disease: a national case-control study in Sweden. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(11):986–995. doi:10.1016/S2468-1253(20)30181-8.
 12. Ruemmele F.M., Veres G., Kolho K.L., et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(10):1179–1207. doi:10.1016/j.crohns.2014.04.005.
 13. Shaw S.Y., Blanchard J.F., Bernstein C.N. Association between early antibiotic use and inflammatory bowel disease: what is the impact of the timing of exposure? *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2685–2692. doi:10.1038/ajg.2010.406.
 14. Ungaro R., Bernstein C.N., Gearry R., et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(11):1728–1738. doi:10.1038/ajg.2014.246.
-