

Чащина С.Е.¹, Константинова Ю.В.², Василенко В.В.³

Оценка клинической эффективности этиотропной терапии инфекционных энтероколитов у детей раннего возраста

1 - Кафедра инфекционных болезней и клинической иммунологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург; 2 - МАУ «Детская городская больница № 15», г. Екатеринбург; 3 - МАУ «Детская городская больница № 15» г. Екатеринбург

Chaschina S.E., Konstantinova Y.V., Vasilenko V.V.

Infectious enterocolitis in infants: evaluation of the clinical efficacy of the causal therapy

Резюме

В последние годы не потеряли своей актуальности бактериальные кишечные инфекции у детей раннего возраста. Остается дискуссионным вопрос этиотропной терапии у детей. Инфекционные энтероколиты у детей раннего возраста протекают преимущественно в среднетяжелой форме, при этом зачастую терапия проводится антибиотиками системного действия. Цель исследования. Определение клинической эффективности Стопдиара в виде суспензии при инфекционных энтероколитах. Терапия Стопдиаром у 23 детей раннего возраста позволила быстрее сократить местные симптомы энтероколита и метеоризм, сохранить микробиоценоз кишечника. Клиническая эффективность Стопдиара подтверждена снижением лейкоцитарного индекса интоксикации.

Ключевые слова: инфекционный энтероколит, дети, стопдиар, этиотропная терапия

Summary

In recent years issues connected with bacterial intestinal infections in young children are still relevant, and the question of causal therapy remains debatable. Infectious enterocolitis in infants occurs mostly in moderate form, and systemic antibiotics are often used. The purpose of the current study is to determine the clinical efficacy of Stopdiar a suspension in the treatment of infectious enterocolitis. Stopdiar therapy in 23 infants allowed to reduce the local symptoms of enterocolitis and flatulence faster and to save intestine microbiocenosis. Clinical efficacy of Stopdiar was also confirmed by the decrease of leukocyte intoxication index.

Keywords: infectious enterocolitis, young children, Stopdiar, causal treatment, causal therapy

Введение

Уровень заболеваемости острыми кишечными инфекциями у детей в 2,5–3 раза выше, чем у взрослых, при этом более половины регистрируемых случаев инфекционных диарей приходится на долю детей раннего возраста. В данной возрастной категории острые кишечные инфекции часто протекают по типу острого энтероколита или гастроэнтероколита, что обусловлено значительной ролью бактериальных возбудителей в этиологии заболеваний. Бактериальные кишечные инфекции характеризуются частотой их распространения, тяжестью течения, возможностью неблагоприятных исходов, в том числе, длительного бактериовыделения [1].

По современным представлениям, терапия у детей должна быть комплексной и этапной с индивидуальным подходом к выбору препаратов с учетом этиологии, тяжести, фазы и клинической формы болезни, возраста ребенка и состояния макроорганизма к моменту заболевания.

Алгоритм лечения современных кишечных инфекций включает в себя лечебное питание, регидратацию, энтеросорбцию, пробиотики. Одним из основных компонентов лечения инфекционных энтероколитов является этиотропная терапия, целью которой является снижение выраженности воспалительной реакции в слизистой оболочке кишечника, ограничение диссеминации возбудителя, сокращение продолжительности диарейного синдрома и ускорение санации организма.

В последние годы при лечении бактериальных кишечных инфекций широко применяются невоссывающиеся антимикробные препараты. Их преимуществами по сравнению с системными антибиотиками являются: возможность непосредственного воздействия на бактериальный агент при низком риске развития резистентности штаммов; практически полное отсутствие негативного влияния на нормальную микрофлору; незначительная частота развития системных побочных реакций; отсут-

ствие лекарственного взаимодействия, так как они не оказывают влияния на ферменты системы цитохрома P450 [2, 3]. Основным стартовым препаратом в детской инфектологии является нифуроксазид. Нифуроксазид относится к нитрофурановым препаратам, антибактериальная активность которых обусловлена продукцией нитро-анионов. Механизм антимикробного действия нитрофуранов связан с блокированием клеточного дыхания микроорганомов за счет ингибирования активности ряда дыхательных ферментов клетки (пируват оксидазы, глутатион редуктазы, альдегид дегидрогеназы). Препараты ингибируют биосинтез ДНК микроорганизмов и в меньшей степени РНК. В результате этих взаимодействий нитрофуранов с бактериальными агентами нарушаются процессы роста и деления бактериальных клеток. Доказано, что нифуроксазид в среднетерапевтических дозах оказывает бактериостатический, а в высоких дозах — бактерицидный эффект [4-6]. Нифуроксазид активен в отношении грамположительных микроорганизмов: *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus pyogenes*, *Clostridium*, грамотрицательных энтеробактерий: *E. coli*, *Salmonella* и *Shigella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Vibrio cholerae*, *Campylobacter*, *Edwardsiella*, *Citrobacter* и др. [7]. Нифуроксазид относится к местным антисептикам и практически не всасывается в кровь из ЖКТ, не влияет на эндогенную микрофлору, не приводит к формированию антибиотикорезистентных штаммов [8, 9]. Доказано, что нитрофураны обладают иммуногенным эффектом за счет активирования фагоцитарной активности лейкоцитов, повышения адсорбционно-поглощительной способности макрофагальной системы печени и селезенки, увеличения комплементсвязывающей способности сыворотки крови и содержания антител в крови [10]. В России и за рубежом имеется обширный положительный опыт использования нифуроксазида при шигеллезе, сальмонеллезе, ОКИ, вызванных условно-патогенными возбудителями [11, 12, 13].

В 2013 году в РФ зарегистрирован нифуроксазид под торговым названием Стопдиар, который выпускается в двух лекарственных формах — таблетки, 100 мг, покрытые пленочной оболочкой, разрешены с 6-летнего возраста и форма суспензии для пациентов с 2-месячного возраста. В состав Стопдиара-суспензии кроме нифуроксазида (5 мл = 220 мг) входит симетикон. Симетикон — это поверхностно-активное пеногасящее средство, уменьшающее газообразование в кишечнике. Содержание симетикона в суспензии Стопдиара особенно актуально для детей раннего возраста, которые страдают от повышенного газообразования на фоне инфекционных диарей.

Стопдиар не всасывается в кишечнике, не вызывает системных побочных эффектов. После перорального приема он практически не адсорбируется из ЖКТ, действует исключительно в просвете кишечника и полностью выводится с калом. Эффект проявляется с первых часов лечения. Скорость элиминации зависит как от дозы препарата, так и от моторики кишечного тракта.

Показаниями для назначения системных антибактериальных препаратов, по мнению ведущих отечественных инфекционистов, являются развитие или угроза развития генерализованных форм (тифоподобных, септических) заболеваний; тяжелые формы инвазивных диарей, а также среднетяжелые формы инвазивных ОКИ у детей групп риска. К пациентам групп риска относятся дети с тяжелыми хроническими заболеваниями и дети раннего возраста [14].

Большинство зарубежных источников препаратами выбора для терапии инфекционных диарей у детей, протекающих с клиникой гемоколита, считают цефтриаксон и азитромицин. Длительность назначения антимикробных препаратов не превышает 5 суток, а во многих случаях ограничивается 24–48 часами. Для терапии шигеллезов сохраняют актуальность ампициллин, налидиксовая кислота, триметоприм/сульфаметоксазол, нитрофураны [15, 16, 17].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности препарата Стопдиар в виде суспензии в комплексной терапии инфекционных энтероколитов у детей раннего возраста.

Материалы и методы

Работа осуществлена на кафедре инфекционных болезней и клинической иммунологии ГБОУ ВПО УГМУ в инфекционных отделениях МАУ «Детская городская больница №15» г. Екатеринбурга (главный врач — Ю.А. Макарова). Проведено клиническое наблюдение за 42 пациентами в возрасте от 6 месяцев до 3 лет с клиническими проявлениями инфекционного энтероколита. В дизайн исследования вошли две группы пациентов: основная группа (n=23), в которой дети получали Стопдиар, в контрольной группе (n=19) этиотропная терапия проводилась антибиотиками системного действия (цефтриаксон, ампицилин). Стопдиар в виде суспензии назначался в возрастной дозировке 3 раза в день, курсом 5 дней. Критериями исключения исследования являлись возраст детей до 6 месяцев, легкая форма заболевания, водянистая диарея, непереносимость компонентов препарата. У родителей детей основной группы перед проведением лечения было получено информированное согласие на участие в исследовании.

В результате проведенных общепринятых диагностических мероприятий установлены клинические диагнозы: в основной группе у 5 детей — кампилобактериоз (21,7%),

у 6 - энтероколит, вызванный условно-патогенной флорой (26,1%) и у 12 - энтероколит невыясненной этиологии (52,2%); в контрольной группе у 2 детей — сальмонеллез (10,5%), у 9- энтероколит, вызванный условно-патогенной флорой (47,4%), и у 8 - энтероколит невыясненной этиологии (42,1%). В обеих группах заболевание протекало преимущественно в среднетяжелой форме (соответственно 69,6 и 84,2%). Основная масса детей поступили в стационар в первые трое суток болезни (78,2% и 72,1%). Тяжесть состояния детей при поступлении в стационар в обеих группах была обусловлена

Таблица 1. Частота клинических симптомов в начальном периоде инфекционных энтероколитов

Симптомы	Основная группа (n – 23)		Контрольная группа (n – 19)		P
	абс	%	абс	%	
Фебрильная T° тела	5	21,7	7	36,8	> 0,05
Субфебрильная T° тела	8	34,7	8	42,1	>0,05
Вялость	11	47,8	14	73,6	< 0,05
Беспокойство	17	73,9	10	52,6	> 0,05
Сниженный аппетит	23	100,0	18	94,7	>0,05
Бледность	9	39,1	15	78,9	<0,05
Мраморность	7	30,4	13	68,4	<0,05
Повторная рвота	10	43,5	7	36,8	>0,05
Вздутие живота	17	73,9	5	26,3	<0,05
Стул энтероколитный	15	65,2	11	57,9	>0,05
Стул колитный	3	13,1	5	26,3	>0,05
Стул энтеритный	5	21,7	3	15,7	>0,05

интоксикационным синдромом (47,8% и 68,4%), обезвоживанием легкой степени (39,1% и 42,1%) и местным воспалительным процессом (65,2% и 73,7%).

В ходе динамического наблюдения оценивались частота регистрации, интенсивность и длительность общинфекционного синдрома и местного воспалительного процесса. Интенсивность интоксикационного синдрома оценивалась не только по клиническим проявлениям, но и на основании лейкоцитарного индекса по Б.А.Рейсу (ЛИИр).

Статистическая обработка проведена с помощью пакета статистических программ «Statistica for Windows 6.0», Excel. Вычислили среднюю арифметическую (M), ошибку репрезентативности (m), достоверность различий результатов наблюдения оценивали по критерию Стьюдента (P).

Результаты и обсуждение

Начальная клиническая картина заболевания в основной и контрольной группах носила схожий характер: в обеих группах у детей регистрировались симптомы, характерные для интоксикационного синдрома, такие как острое начало, лихорадка, снижение аппетита, вялость, бледность и мраморность кожного покрова. Местный воспалительный процесс в пищеварительном тракте характеризовался повторной рвотой, диареей, метеоризмом, патологическими примесями в стуле (табл 1).

Следует отметить, что признаки интоксикационного синдрома более выражены у детей контрольной группы, в связи с чем и были назначены пациентам антибиотики системного действия. В обеих группах преобладал стул энтероколитного характера (65,2% и 57,9%), что подтверждалось копрологическим исследованием. Ваду-

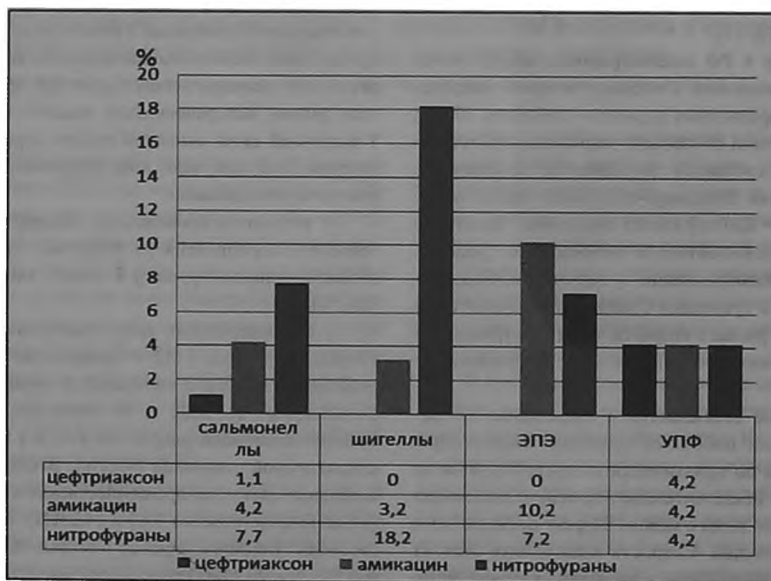


Рисунок 1. Резистентность патогенных культур к антибактериальным препаратам.

Таблица 2. Продолжительность клинических проявлений инфекционных энтероколитов при терапии Стопдиаром (* - $P < 0.05$)

Симптомы	Основная группа ($M \pm m$) Сутки	Контрольная группа ($M \pm m$) Сутки
Лихорадка	2,08 ± 0,31	1,91 ± 0,18
Бледность	2,64 ± 0,21*	4,35 ± 0,81
Мраморность	2,12 ± 0,25	2,27 ± 0,19
Вялость	2,09 ± 0,28	2,94 ± 0,22
Отсутствие аппетита	2,94 ± 0,23	2,52 ± 0,24
Сниженная саливация	1,86 ± 0,45	1,61 ± 0,37
Сниженный диурез	1,66 ± 0,49	1,91 ± 0,21
Рвота	1,75 ± 0,21	1,11 ± 0,22
Метеоризм	1,71 ± 0,16*	3,25 ± 0,37
Энтероколитный стул	2,81 ± 0,27*	4,52 ± 0,57

Таблица 3. Динамические изменения общих показателей крови и лейкоцитарного индекса интоксикации у наблюдаемых пациентов

Показатели	До лечения		После лечения		P ₁	P ₂
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа		
Лейкоциты	8,43 ± 0,6	8,36 ± 0,54	8,41 ± 0,7	6,88 ± 0,49	>0,05	>0,05
Эозинофилы	0,136 ± 0,03	0,07 ± 0,02	0,133 ± 0,02	0,11 ± 0,03	>0,05	>0,05
Нейтрофилы	4,41 ± 0,42	4,12 ± 0,57	2,83 ± 0,30	2,39 ± 0,28	<0,05	<0,05
Лимфоциты	2,84 ± 0,61	4,24 ± 0,41	3,35 ± 0,41	3,87 ± 0,32	>0,05	>0,05
Моноциты	0,80 ± 0,008	0,59 ± 0,08	0,76 ± 0,08	0,50 ± 0,06	>0,05	>0,05
СОЭ	10,57 ± 1,26	21,1 ± 2,39	8,86 ± 2,10	11,94 ± 1,2	>0,05	<0,05
ЛИИр	1,29 ± 0,15	0,99 ± 0,1	0,54 ± 0,16	0,53 ± 0,01	<0,05	<0,05
Калий	4,26 ± 0,17	4,39 ± 0,16				
Натрий	132,76 ± 0,6	134,7 ± 0,7				
Кальций	1,30 ± 0,02	1,29 ± 0,02				

P₁ – достоверность показателей до и после лечения у больных основной группы,

P₂ достоверность показателей до и после лечения у больных контрольной группы

тие живота, беспокойство детей чаще регистрировались в основной группе. Патогенетическая терапия в обеих группах включала в себя лечебное питание, регидратацию, дезинтоксикацию (77% и 78%) и энтеросорбцию (100%).

Выбор таких этиотропных препаратов как нифуроксазид, цефтриаксон, амикацин в лечении инфекционных энтероколитов связан не только с широким спектром действия, возможностью использовать в раннем возрасте, но и с территориальными данными о резистентности наиболее распространенных энтеробактерий. Так, по данным бактериологических лабораторий г. Екатеринбурга остается высокая чувствительность негоспитальных штаммов сальмонелл, шигелл, энтеропатогенных эшерихий и представителей условно-патогенной флоры к цефалоспорином, аминогликозидам и нитрофуранам (Рис. 1)

Динамическое наблюдение за пациентами показало хорошую переносимость препарата Стопдиар-сuspension, не зарегистрированы токсические и аллергические реакции. Анализ динамики клинических симптомов позволил установить, что на фоне терапии Стопдиаром длительность интоксикационного синдрома и обезвоживания практически не отличалась от контрольной группы. В то же время, срок купирования местного

воспалительного процесса и метеоризма оказался достоверно короче у детей на фоне терапии Стопдиаром (Табл. 2).

Общие показатели крови и лейкоцитарный индекс интоксикации по Райсу Б.А. (ЛИИр) в нашем случае свидетельствовали о легкой степени интоксикационного синдрома. Снижение показателей индекса на фоне проводимой терапии в обеих группах совпадало с исчезновением клинических признаков интоксикации (табл. 3)

Стартовые показатели ионов калия, натрия, кальция в сыворотке крови пациентов обеих групп соответствовали возрастной норме.

Повторное копрологическое исследование, проведенное на 5 – 7 день лечения выявило рост дрожжей у 5 детей (26,3%) контрольной группы, на фоне терапии Стопдиаром подобной картины не наблюдали.

Заключение

Результаты настоящего исследования продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость Стопдиара в виде суспензии в этиотропной терапии детей раннего возраста, больных инфекционными энтероколитами. Благодаря антибактериальному воздействию препарата непосредственно в полости кишечника, у де-

тей раньше нормализовался стул, а наличие симетикона в суспензии Стопдиара позволило быстрее купировать метеоризм.

Таким образом, Стопдиар в суспензии может применяться как стартовый препарат этиотропной терапии инфекционных энтероколитов у детей раннего возраста, протекающих в среднетяжелой форме.■

С.Е. Чащина – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ГБОУ ВПО

«Уральский государственный медицинский университет» Росздрава, г. Екатеринбург; Ю.В. Константинова – заместитель главного врача по лечебной части МАУ «Детская городская больница № 15» г. Екатеринбург; В.В. Василенко – заведующий инфекционным отделением МАУ «Детская городская больница №15» г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку – Чащина Софья Евгеньевна, 620141 г. Екатеринбург, ул. Пехотинцев, 18 – 243, т. 8-912-234-83-91, Электронный адрес – chaschina.51@mail.ru

Литература:

1. Структура тяжелых форм острых кишечных инфекций у детей / В.Ф. Мензаиров, И.Г. Гришкин, О.Г. Мохова и др. // Материалы I Всероссийского ежегодного конгресса по инфекционным болезням.-М. 2009; 136-137.
2. DuPont H. L. Travellers' diarrhoea: Contemporary approaches to therapy and prevention // *Drugs*. 2006; 66: 303-314.
3. Taylor D, Bourgeois A.L, Ericsson Ch.D. A randomized, double-blind, multicenter study of rifaximin compared with placebo and with ciprofloxacin in the treatment of travelers' diarrhea // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006; 74: 1060-1066
4. Bouree P., Chaput J. C., Krainik F., Michel H., Trepo C. Double-blind controlled study of the efficacy of nifuroxazide versus placebo in the treatment of acute diarrhea in adults // *Gastroenterol Clin Biol*. 1989, May; 13 (5): 469-472.
5. Buisson Y., Larribaud J. Effects of nifuroxazide on fecal flora in healthy subjects // *Therapie*. 1989, Mar-Apr; 44 (2): 123-126
6. Tavares L. C., Chiste J. J., Santos M. G., Penna T. C. Synthesis and biological activity of nifuroxazide and analogs // *Il. Boll. Chim. Farm.* 1999, Sep; 138 (8): 432-436.
7. Гудкова Е.И., Скороход Г.А., Слабко И.Н., Покачайло Л.И. Нифуроксазид-ЛФ: исследование антимикробной активности // *Рецепт* 2013; 4: 83-88
8. Tavares L. C., Chiste J. J., Santos M. G., Penna T. C. Synthesis and biological activity of nifuroxazide and analogs // *Il. Boll. Chim. Farm.* 1999, Sep; 138 (8): 432-436.
9. Горелов А. В., Усенко Д. В., Каджиева Э. П., Ардатская М. Д. Оценка клинической эффективности энтерофурила в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей и его влияния на микробиоценоз кишечника // *Инфекционные болезни* 2006; 4: 79-83.
10. Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Антимикробная химиотерапия. Справочное руководство для врачей.-М.2001; 196.
11. Плоскирева А. А., Горелов А. В., Усенко Д. В., Бондарева А. В., Тхакушинова Н. Х., Улуканова Л. У. Эффективность этиотропной терапии бактериальных острых кишечных инфекций у детей на современном этапе // *Инфекционные болезни* 2011; 9: 4: 79-83.
12. Горелов А. В., Усенко Д. В., Каджиева Э. П., Ардатская М. Д. Оценка клинической эффективности энтерофурила в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей и его влияния на микробиоценоз кишечника // *Инфекционные болезни* 2006; 4: 79-83.
13. Каджиева Э. Н., Усенко Д. В., Горелов А. В., Ардатская М. Д. Современные нитрофураны в лечении кишечных инфекций у детей // *Фарматека* 2007; 13: 79-82
14. Геппе Н. А., Горелов А. В., Дронов И. А. Проблемы антибактериальной терапии при кишечных инфекциях у детей // *Медицинский совет*. 2011; 5: 22-26.
15. 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*. 2008; 46, Suppl. 2: 81-122.
16. Тазалова Е. В. Чувствительность кампилобактерий к антибиотикам и не-которые механизмы формирования антибиотикорезистентности // *Дальневосточный медицинский журнал* 2012; 3: 120-123.
17. DuPont A. W., DuPont H. L. Travelers' diarrhea: Modern concepts and new developments // *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005; 9: 13-21.