

Клиническая и микробиологическая эффективность антибактериальной терапии острых кишечных инфекций с инвазивным типом диареи у детей

Н. Н. Смолянкин, А. И. Грекова, Л. П. Жаркова

ГБОУ ВПО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России

Приведены результаты сравнительного рандомизированного многоцентрового исследования клинической, микробиологической эффективности и безопасности азитромицина (Сумамед) и цефиксима (Супракс) у 185 детей в возрасте 1–14 лет при среднетяжелых (70,8%) и тяжелых формах (29,2%) острых кишечных инфекций (ОКИ) с инвазивным типом диареи. Этиологический диагноз микробиологическим методом установлен у 48 (25,9%) больных, в том числе — сальмонеллез в 85,4% случаев, шигеллез Зонне или Флекснера у 14,6% больных. Установлено, что оба препарата обладают высокой клинической эффективностью (86,2 и 87,2% соответственно). В то время как микробиологическая эффективность азитромицина была достоверно выше (у 83,3%, чем цефиксима (58,3%) ($p < 0,001$), в том числе, при сальмонеллезе она составила 81,8%, а цефиксима лишь у 52,6% больных. Проведенное клиническое исследование подтвердило и безопасность применения этих antimicrobных препаратов в комплексной терапии ОКИ у детей.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, инвазивная диарея, дети, шигеллез, сальмонеллез, азитромицин, цефиксим, антибиотикотерапия

Clinical and Microbiological Efficacy of Antibiotic Therapy of Acute Intestinal Infections with Invasive Type of Diarrhea in Children

N. N. Smolyankin, A. I. Grekova, L. P. Zharkova

Smolensk state medical University of Ministry of health of the Russian Federation

In the article results of a randomized comparative multicenter study of the clinical and microbiological efficacy and safety of azithromycin (Sumamed) and cefixime (Suprax) 185 children aged 1–14 years with moderate (70.8%) and severe forms (29.2%) of acute intestinal infections with invasive type of diarrhea. Etiological diagnosis microbiological method was detected in 48 (25.9%) patients, including salmonellosis in 85.4% of cases sonnei shigellosis or Flexner in 14.6% of patients. Found that both drugs have a high clinical efficacy (of 86.2% and 87.2%, respectively). While, microbiological efficacy of azithromycin was significantly higher (83.3%) than of cefixime (58.3%) ($p < 0.001$), including, when salmonellosis she reached 81.8% and that of cefixime, only 52.6% of patients. A clinical study confirmed the safe use of these antimicrobial agents in the treatment of acute intestinal infections in children.

Keywords: acute intestinal infections, invasive diarrhea, children, shigellosis, salmonellosis, azithromycin, cefixime, an antibiotic therapy

Контактная информация: Николай Николаевич Смолянкин — ассистент каф. инфекционных болезней у детей ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»; 21400, г. Смоленск, ул. Фрунзе 40, ОГБУЗ КБ № 1; (4812) 27-09-92; smolankin@mail.ru
Nikolay Nikolaevich Smolyankin — assistant Department of infectious diseases in children at the Smolensk state medical University of Ministry of health of the Russian Federation; 21400, Smolensk, Frunze St. 40, City clinical hospital №1, Department of infectious diseases in children; (4812) 27-09-92; smolankin@mail.ru

УДК 616.34:615.37

Острые кишечные инфекции (ОКИ) занимают ведущее место в инфекционной патологии детского возраста, уступая по заболеваемости и экономическому ущербу только острым респираторным заболеваниям и гриппу. И хотя в настоящее время в этиологической структуре ОКИ преобладают вирусные и вирусно-бактериальные заболевания (до 70%) [1], остаются актуальными ОКИ, вызванные грамотрицательными патогенными бактериями (шигеллы, сальмонеллы, кампилобактеры, эшерихии, иерсинии, холерные вибрионы и др.), как правило, протекающие в наиболее тяжелых формах [1, 2].

Этиотропная терапия ОКИ у детей представляет определенные сложности в связи с повсеместным распространением полирезистентных штаммов возбудителей ОКИ и их биологической особенностью активно формировать устойчивость к антибактериальным препаратам. По данным литературы, широко применяемые ранее у детей такие antimicrobные препараты (АМП), как фуразолидон, гентамицин, хлорамфеникол, сегодня не используются в связи с доказанными фармакокинетическими особенностями и токсичностью. Появились данные о высокой эффективности при инвазивных типах диареи фторхинолонов (ФХ), что обусловлено их биодоступно-

стью и высокой чувствительностью к ним сальмонелл и шигелл [1, 4, 5], но возрастные ограничения в отношении ФХ в России до сих пор не сняты, несмотря на доказанную их безопасность и для детей.

Перспективным представляется использование цефалоспоринов III поколения и макролидов (азитромицина), которые характеризуются широким спектром antimicrobного действия, в том числе, высокой активностью в отношении сальмонелл и шигелл [4, 5]. Зарубежными авторами была доказана клиническая и бактериологическая эффективность азитромицина (АЗ) при лечении шигеллезов [6] и при тифозной лихорадке, вызванной *S. typhi* и *S. paratyphi* у взрослых [7].

В педиатрической практике израильские врачи продемонстрировали преимущество терапии АЗ шигеллезом и подходящую альтернативу налидиксовой кислоте [8]. В Институте Тропической Медицины (г. Асунсьон, Парагвай) было проведено исследование по оценке эффективности цефиксима (ЦФ) и АЗ у детей с шигеллезом, показавшее, что клиническая эффективность ЦФ составила 93%, а АЗ — 78% [9]. В России О. В. Тихомировой с соавт. (2007) при изучении эффективности ЦФ у 25 детей в возрасте от 8 месяцев до 6 лет при кишечных инфекциях

Таблица 1. Распределение детей с острыми кишечными инфекциями с инвазивным типом диареи по возрасту и тяжести заболевания

Тяжесть заболевания	Возраст детей			
	1—3 года	4—6 лет	7—14 лет	Всего
Среднетяжелая	85 (69,7%)	25 (75,8%)	21 (70%)	131 (70,8%)
Тяжелая форма	37 (30,3%)	8 (24,8%)	9 (30%)	54 (29,2%)
Всего	122 (65,9%)	33 (17,8%)	30 (16,3%)	185 (100%)

бактериальной этиологии была установлена хорошая клиническая эффективность и высокая чувствительность циркулирующих штаммов шигелл и сальмонелл к ЦФ [10]. Препарат назначался в виде этиотропной монотерапии 15 пациентам и в режиме ступенчатой терапии (цефотаксим в/м 2 дня, с последующим переходом на ЦФ) — 10 детям. ЦФ назначался в виде суспензии в дозе 8 мг/кг однократно или в 2 приема в день, курсом 7 дней.

Целью исследования явилось изучение клинической и микробиологической эффективности и безопасности азитромицина и цефиксима в этиотропной терапии ОКИ с инвазивным типом диареи у детей на современном этапе.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 185 больных ОКИ бактериальной этиологии в возрасте 1—14 лет с инвазивным типом диареи. Исследования проводились на базе детских инфекционных стационаров: Смоленск — 104, Рославль — 12, Вязьма — 8, Сафоново — 14, Ярцево — 29, Брянск — 18 больных. 4 больных были выведены из исследования в связи с возникновением нежелательных явлений.

При поступлении в стационар всем больным проводились общепринятые лабораторные исследования (общий анализ крови, мочи, копрограмма и др.). Бактериологическая диагностика фекалий (посев на кишечную группу) была проведена в лабораториях по месту госпитализации, а определение чувствительности выделенных штаммов к антибиотикам — в бактериологической лаборатории НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМА Минздрава РФ, г. Смоленск.

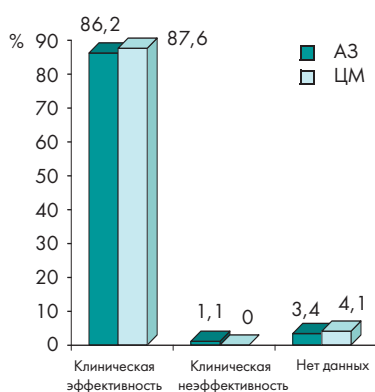


Рисунок 1. Клиническая эффективность азитромицина и цефиксима в терапии острых кишечных инфекций с инвазивным типом диареи

Все больные получали стандартную базисную терапию (рациональная диета, пероральная регидратация, ферментные препараты и др.), а при наличии показаний — симптоматические средства и инфузионная терапия. В зависимости от проводимой этиотропной терапии больные были разделены на две группы — 1-я группа (87 больных) в комплексной терапии получала азитромицин, 2-я группа (98 больных) — цефиксим. Режим дозирования азитромицина — внутрь в дозе 10 мг/кг/сутки — 1-й день и 5 мг/кг/сут — со 2-го по 5-й день терапии 1 раз в день. Курс лечения 5 дней. Цефиксим также назначался внутрь в дозе 8 мг/кг/сутки 1 раз в день одинаковым курсом 5 дней. Распределение детей в группы лечения осуществлялось методом случайных чисел. В соответствии с протоколом клиническая эффективность сравниваемых препаратов в группах больных оценивалась на 3-й и 6-й дни лечения.

Полученные данные обрабатывались с использованием компьютерной программы *LRTI Treatment Evaluation*, разработанной на основе базы управления данными *Microsoft Access* для *Windows 2000*. Статистический анализ выполнялся в системе *SAS* (программный пакет *SAS Institute*, США, версия 8.2). Описательная статистика, включающая количество наблюдений, частоту и долю (% от общего числа случаев) была выполнена для всех анализируемых показателей.

Результаты и их обсуждение

Анализируя клиническую симптоматику ОКИ, было установлено, что у всех больных (185) заболевание началось остро с повышения температуры тела до $38,7 \pm 0,53^\circ\text{C}$ и жидкого стула с патологическими примесями: слизи (98,8%), зелени (97,0%) и нередко крови (26,2%). У большинства больных имели место боли в животе (92,3%), нередко рвота (44,1%), реже — «тенезмы» или их эквиваленты (26,8%), явления метеоризма и симптомы эксикоза 1-й степени (10,1% соответственно).

По совокупности наличия и выраженности клинических симптомов ОКИ у большинства больных (70,8%) установлена среднетяжелая (табл. 1), реже (у 29,2%) — тяжелая форма заболевания. Основную группу больных составили дети раннего возраста (65,9%). Заболевание протекало по типу энтероколита (у 55,9%) или гастроэнтероколита (у 44,1%). По возрасту, тяжести заболевания, частоте и выраженности клинических симптомов существенных различий не выявлено и группы больных были сопоставимы для статистической обработки полученных результатов исследования.

При оценке клинической эффективности (купирования симптомов в динамике заболевания) в зависимости от проводимой этиотропной терапии существенных различий не выявлено. Так, на 3-й день лечения положительная динамика клинических симптомов ОКИ в группе АЗ имела место у 35 (40,7%), а в группе ЦФ — у 42 (43,8%) больных. Нормализация температуры тела наступила в обеих группах больных на 4-й день терапии. «Выраженный» болевой синдром купировался ко 2 дню от начала лечения в обеих группах, «умеренный» — к 5 дню в группе ЦФ, а в группе АЗ — к 4 дню ($p < 0,001$). «Слабый» болевой синдром в целом купировался к 6–7 дню от начала терапии и сохранялся у 1 (1,3%) ребенка, принимавшего АЗ и у 2 (2,3%) детей, получавших ЦФ.

Нормализацию частоты и характера стула на 5-й день лечения имели 89,3% детей, в том числе в группе АЗ — 93,7%, а в группе ЦФ — 85,4% ($p < 0,05$). «Профузная» диарея в обеих группах детей купировалась на 2-й день приема препаратов, «частая» — на 5-й день, а «умеренная» диарея сохранялась и в последний день приема АМП у 10,7% детей, из них у 6,3% пациентов, принимавших АЗ, и у 14,6%, получавших ЦФ ($p < 0,001$). «Тенезмы» умеренной и слабой выраженности, а также примесь крови в стуле и явления метеоризма купировались на 2–3-й день лечения в обеих группах больных. По окончании курса АМП патологические примеси в стуле, в виде «слизи» отмечались у 29,2% детей, из них в группе АЗ — у 22,3% и в группе ЦФ — у 34,8% ($p < 0,05$). Примесь «зелени» в стуле сохранялась в целом у 22,02% больных, из них в группе АЗ — у 16,5% и в группе ЦФ — у 22,02% детей. Клиническая эффективность антибиотикотерапии АЗ по окончании курса лечения (5-й день) составила в целом 86,2%, а ЦФ — 87,6% (рис. 1).

Этиологический диагноз ОКИ был расшифрован у 48 (25,9%) больных, из них у 41 (85,4%) больного этиологическим фактором были сальмонеллы и у 7 (14,6%) — шигеллы Зонне или Флекснера. Выделенные штаммы сальмонелл и шигелл были чувствительными к АЗ, так и ЦФ. (рис. 2). В группе больных, получавших АЗ, было выделено 24 микроорганизма, в том числе сальмонеллы — 22 штамма (91,7%), из них *S. enteritidis* 10 штаммов (45,5%), *S. typhimurium* — 12 (54,5%), и шигеллы — 2 штамма (8,3%). В группе больных, получавших ЦФ, также было выделено 24 микроорганизма, в том числе сальмонеллы — 19 штаммов (79,2%), из них *S. enteritidis* 16 штаммов (84,2%), *S. typhimurium* — 3 штамма (15,8%), и шигеллы — 5 штаммов (20,8%). При контрольном бактериологическом исследовании (с ранее положительным высевам) в группе детей, получавших АЗ, было выделено 4 (16,7%) микроорганизма, из них *S. enteritidis* — 2 штамма (50%), *S. typhimurium* — 2 штамма (50%). В группе детей, получавших ЦФ — 10 штаммов (41,7%), из них сальмонелл — 9 штаммов (90%), среди которых *S. enteritidis* 8 штаммов (88,9%), *S. typhimurium* — 1 штамм (11,1%), а шигелл (*S. sonnei*) — 1 штамм (10%).

Таким образом, микробиологическая эффективность антибиотикотерапии ОКИ с инвазивным типом диареи составила в группе АЗ — 83,3%, а в группе ЦФ — 58,3%

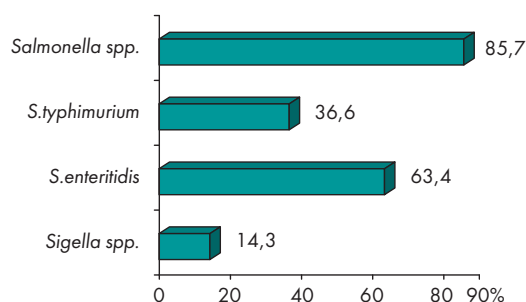


Рисунок 2. Этиологическая структура возбудителей острых кишечных инфекций с инвазивным типом диареи

($p < 0,001$). При этом в группе детей, принимавших АЗ, микробиологическая эффективность в отношении сальмонелл составила 81,8%, а шигелл — 100% (рис. 3). В то время как в группе детей, пролеченных ЦФ, — 52,6% ($p < 0,001$) и 80% ($p < 0,001$) соответственно. Микробиологическая неэффективность лечения сальмонеллеза у детей, принимавших АЗ, составила 16,7%, в то время как в группе ЦФ — 47,4% ($p < 0,001$), а в отношении шигелл — 0 и 20% соответственно.

Проведенное исследование подтвердило высокую безопасность как азитромицина, так и цефиксима. Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) в виде пятнисто-папулезной сыпи, появившейся на второй день АМ терапии, были выявлены лишь у 1 ребенка (1,2%), принимавшего АЗ и у 3 (3,1%) ЦФ. НЛР протекали без повышения температуры тела, расценены как средней тяжести, потребовали отмены препарата и дополнительной медикаментозной терапии (антигистаминные препараты внутрь и глюкокортикоиды парентерально). Эти пациенты в дальнейшем были выведены из исследования.

Заключение

В большинстве случаев ОКИ инвазивного типа диареи установленной этиологии был диагностирован сальмонеллез (85,4%), протекающий по типу энтероколита или гастроэнтероколита с высокой лихорадкой и нередко наличием примеси крови в кале. Исследуемые антибиотики продемонстрировали сохраняющуюся до настоящего времени высокую клиническую эффективность, азитромицин (Сумамед) — 86,2%, а цефиксим (Супракс) —

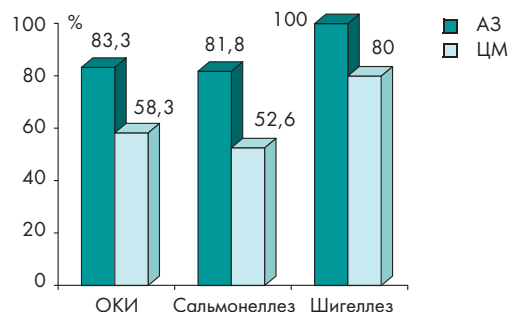


Рисунок 3. Микробиологическая эффективность азитромицина и цефиксима в терапии острых кишечных инфекций с инвазивным типом диареи

87,2% и сходную динамику купирования основных клинических симптомов среднетяжелых и тяжелых форм ОКИ у детей. Однако, микробиологическая эффективность азитромицина (Сумамед[®]) при сальмонеллезе и шигеллезе у детей оказалась достоверно выше (83,3%), чем цефиксима (Супракс) — 58,3% ($p < 0,001$). Таким образом, полученные результаты нашего исследования позволяют рекомендовать их использование в педиатрической практике.

Литература / References:

1. Горелов А.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей / А.В. Горелов, Л.Н. Малиютина, Д.В. Усенко // Пособие для врачей. — М., 2006. — С. 109.
Gorelov A.V. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu ostrykh kishhechnykh infektsiy u detey [Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of acute intestinal infections in children] / A.V. Gorelov, L.N. Malyutina, D.V. Usenko // Posobie dlya vrachey. M., 2006. — S. 109. (In Russ).
2. Онищенко Г.Г. Заболеваемость острыми кишечными инфекциями в Российской Федерации / Г.Г. Онищенко // Иммунология. — 2008. — № 1. — С. 18—23.
Onischenko G.G. Zabolevaemost ostryimi kishhechnymi infektsiyami v Rossiyskoy Federatsii [The incidence of acute intestinal infections in the Russian Federation] // Immunologiya. (In Russ).
3. Стречунский Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л.С. Стречунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов. — Смоленск, 2007. — С. 287.
Strachunskiy L.S. Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfektsionnoy himioterapii [Practical guidance on anti-infective chemotherapy] / L.S. Strachunskiy, Yu.B. Belousov, S.N. Kozlov. — Smolensk, 2007. (In Russ).
4. Веселов А.В. Азитромицин: современные аспекты клинического применения / А.В. Веселов, Р.С. Козлов // Клиническая Микробиология Антимикробная Химиотерапия. — 2006. — № 8 (1). — С. 18—32.
Veselov A.V. Azitromitsin: sovremennyye aspekty klinicheskogo primeneniya [Azithromycin: modern aspects of clinical application] / A.V. Veselov, R.S. Kozlov // Klinicheskaya Mikrobiologiya Antimikrobnaya Himioterapiya. (In Russ).
5. Иванов А.С. Современные представления об антибиотикорезистентности и антибактериальной терапии сальмонеллёзов // Клиническая Микробиология Антимикробная Химиотерапия. — 2009. — № 11(4). — С. 305—326.
Ivanov A.S. Sovremennyye predstavleniya ob antibiotikorezistentnosti i antibakterialnoy terapii salmonell'ozov [Modern views on antibiotic resistance and antibiotic therapy Salmonellosis] // Klinicheskaya Mikrobiologiya Antimikrobnaya Himioterapiya. (In Russ).
6. Khan W.A. Azithromycin is equivalent to ciprofloxacin in the treatment of shigellosis: results of a randomized, blinded, clinical trial / W. A. Khan et al. // In: The 36th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans. — 1996: abstr. LM29.
7. Butler T. Treatment of typhoid fever with azithromycin vs chloramphenicol in randomized multicenter trial in India / T. Butler, C.B. Spidhar, M.K. Daga // In: The 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto. — 1997: abstr. LM-18.
8. Azithromycin as an alternative to nalidixic acid in the therapy of childhood shigellosis / D. Miron, M. Toem, R. Merom, R. Colodner // Ped Infect Dis J. — 2004. — V. 23 (4). — P. 367—8.
9. Basualdo W. Randomized comparison of azithromycin versus cefexime for treatment of shigellosis in children / W. Basualdo, A. Arbo // Pediatric Infectious Disease Journal. — 2003. — V. 22. — P. 374—7.
10. Опыт использования пероральной формы цефалоспоринов III поколения в терапии бактериальных кишечных инфекций у детей / О.В. Тихомирова, О.И. Ныrkova, А.С. Кветная, Л.И. Железова // Русский медицинский журнал. — 2007. — № 8. — С. 32.
Opyit ispolzovaniya peroralnoy formy tsefalosporina III pokoleniya v terapii bakterialnykh kishhechnykh infektsiy u detey [Experience in the use of oral cephalosporin III generation in the treatment of bacterial intestinal infections in children] / O.V. Tihomirova, O.I. Nyirkova, A.S. Kvetnaya, L.I. Zhelezova // Russkiy Meditsinskiy Zhurnal. (In Russ).

Биологические иммуномодуляторы в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у детей

А. Г. БОКОВОЙ, И. В. КОВАЛЕВ, Л. Ф. МАККАВЕЕВА, О. А. ВОЛОДИНА, А. А. КОМАРОВ, А. Ю. МЕДКОВА, Н. Б. ТАНИНА

ФГБУ ЦКБ с поликлиникой МЦ УДП РФ, Москва

Лечение пробиотиком бифидумбактерин форте в больших дозах (45—90 доз в сутки) курсами по 5 дней и циклофероном по 8 мг/кг в сут. проведено 40 госпитализированным детям в возрасте от 2-х до 14 лет, больных инфекционным мононуклеозом. Группу сравнения составили 40 детей того же возраста с таким же соотношением легких и средне-тяжелых форм болезни. У всех детей клинический диагноз подтверждался серологическими методами обследования (обнаружение IgM и IgG-антител в ИФА к ВГЧ-4, ВГЧ-5 и ВГЧ-6 и у части больных (29 детей) обнаружением геномов этих вирусов методом ПЦР в крови, слюне и моче). Показано, что применение в комплексной терапии бифидумбактерина форте приводило к существенному уменьшению продолжительности и выраженности основных клинических симптомов заболевания (общая интоксикация, гипертермия, увеличение лимфоузлов, наложения на миндалинах), что исключало необходимость применения гормональных препаратов и антибиотиков при средне-тяжелых формах инфекционного мононуклеоза. Побочных действий применения бифидумбактерина форте и циклоферона не отмечено.

Ключевые слова: бифидумбактерин форте, циклоферон, инфекционный мононуклеоз, лечение, дети