

# Современные подходы к лечению острых кишечных инфекций у детей

**В Украине, как и во всем мире, острые кишечные инфекции (ОКИ) у детей все еще являются актуальной проблемой. Они занимают одно из ведущих мест в структуре смертности у детей младше 5 лет наряду с перинатальными патологиями и заболеваниями респираторного тракта. 19 сентября состоялось выступление главного специалиста МЗ Украины по специальности «Детские инфекционные болезни», заведующего кафедрой детских инфекционных болезней Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, профессора Сергея Александровича Крамарева, которое было посвящено теме рационального лечения ОКИ у детей. Выступление прошло в рамках XV ежегодной Всеукраинской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» – Сидельниковских чтений в г. Харькове.**

В своем докладе С.А. Крамарев рассказал о современных подходах к диагностике и лечению ОКИ у детей, объяснил эффективность синдромальной терапии ОКИ, механизмы возникновения синдромов водянистой и кровавой диареи, критерии выбора оптимальных препаратов при лечении этих синдромов, а также рассмотрел актуальные клинические проблемы современной антибиотикотерапии в педиатрии.

— ОКИ по распространенности занимают одно из ведущих мест среди инфекционных заболеваний. Более 1 млн детей по всему миру ежегодно умирают от ОКИ. При этом важно понимать, что своевременное начало и адекватность проводимой терапии во многом определяют исход заболевания.

В современной медицине все большую актуальность приобретает синдромальный подход к лечению различных заболеваний. Там, где был внедрен синдромальный метод, детская смертность снизилась в несколько раз.

Сегодня существует два основных подхода к лечению различных инфекционных заболеваний — этиотропный и синдромальный. Этиотропный подход подразумевает подтверждение возбудителя в лаборатории и выяснение степени чувствительности возбудителя к определенному препарату. К сожалению, этиотропный подход связан с относительно большими финансовыми затратами и не всегда доступен по техническим причинам. Синдромальный подход подразумевает лечение ведущего синдрома болезни без лабораторного подтверждения этиологии этой болезни. Поэтому на сегодняшний день он выходит на ведущие позиции в лечении различных инфекционных заболеваний.

Что касается синдромального подхода к лечению ОКИ, то на сегодняшний день выделяют два основных синдрома при инфекционных диареях — водянистая диарея и кровавая (инвазивная) диарея. При синдроме водянистой диареи наиболее частыми возбудителями являются вирусы (рота-, энтеро-, астро-, калицивирусы и др.). Также водянистую диарею могут вызывать бактерии (энтеротоксигенная *E. coli*, *V. cholerae* O1 и O139) и простейшие — *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayentanensis*, *Microsporidia* (*Enterocytozoon bieneus*). Возбудителями синдрома кровавой диареи являются бактерии (*Shigella* spp., *Campylobacter jejuni*, энтероинвазивная *E. coli*) и простейшие (*Entamoeba histolytica*).

Наиболее частый механизм развития водянистой диареи — поражение энтероцитов вирусами, гибель энтероцитов на ворсинках кишечника, нарушение ферментативной активности на поверхности энтероцитов, накопление нерасщепленных питательных веществ в полости кишечника (прежде всего — сахаров) и повышение осмотического давления в полости кишечника. Высокое осмотическое давление приводит к накоплению жидкости в полости кишечника и создает условия для возникновения диареи. По словам лектора механизм развития кровавой диареи более сложный и в первую очередь связан с возникновением воспалительного

процесса в стенке кишечника. Возбудитель внедряется в толщу слизистой оболочки кишечника, выделяет продукты своей жизнедеятельности, что и приводит к запуску воспалительного процесса. При этом повреждаются клеточные мембраны, повышается их проницаемость, нарушается микроциркуляция в слизистой оболочке, усиливается моторика кишечника. За счет этих изменений в полость кишечника выделяется большое количество белково-содержащего экссудата. Накопление экссудата увеличивает объем кишечного содержимого и создает условия для возникновения синдрома кровавой диареи.

На сегодняшний день во всем мире отдается предпочтение синдромальному лечению ОКИ, потому что дети с ОКИ в большинстве случаев лечатся амбулаторно, когда микробиологические исследования рутинно не проводятся. В Украине также наблюдается тенденция к лечению максимального количества пациентов амбулаторно, если это позволяет состояние пациента и условия. Ряд таких возбудителей, как энтерогеморрагические, энтеротоксигенные штаммы *Escherichia coli*, сложно идентифицировать даже в оснащенных микробиологических лабораториях европейского уровня. Выделение и идентификация возбудителя в лаборатории обычно занимает не менее 48 часов. К этому времени назначение необходимого препарата уже теряет свою актуальность. В связи с этими неблагоприятными факторами этиотропного подхода лидирующие позиции в лечении ОКИ занимает синдромальный подход.

Основой симптоматической терапии в случае водянистой диареи является регидратация, компенсирующая потери жидкости и электролитов во время болезни. Оральная регидратация введена ВОЗ в 1978 году, что позволило сохранить до двух миллионов детских жизней в год. При синдромальной терапии водянистой диареи антибиотики назначаются только в случае холеры, в остальных случаях антимикробная терапия рутинно не назначается.

Если же речь идет о синдромальном лечении кровавой диареи, то здесь антимикробная терапия играет важную роль, но имеет четкие показания. За последние десятилетия показания к назначению антибиотиков были значительно пересмотрены. В настоящее время основными показаниями к назначению этих препаратов являются: тяжелые формы диареи; ОКИ у детей в возрасте до 3 мес; ОКИ у детей с иммунодефицитными состояниями (ВИЧ-инфекция, прохождение иммуносупрессивной терапии, гемолитические анемии, гемоглобинопатии, аспления); у детей с хроническими заболеваниями кишечника, при шигеллезе и амебиазе (даже при подозрении на эти заболевания).

Эффективность антибиотикотерапии энтерогеморрагических эшерихиозов не доказана. Имеются сведения об ухудшении состояния больных на фоне назначения антибиотиков и развитии гемолитикоуремического синдрома. Показаниями к антибиотикотерапии при сальмонеллезе служат: возраст до 6 мес; генерализация инфекции (сепсис, менингит, остеомиелит); иммунодефицитные состояния.

Так как при синдромальной терапии отсутствует лабораторное подтверждение возбудителя, важно знать клинические симптомы, которые с наибольшей вероятностью указывают на кровавую (инвазивную) диарею. К ним относятся: острое начало болезни без предварительной рвоты; комбинация лихорадки, примеси крови в фекалиях и высокой частоты дефекаций (более 5 раз в сутки); обнаружение в копрограмме нейтрофилов, определение лактоферина в кале, маркера нейтрофилов; увеличение палочкоядерных лейкоцитов более 100 мм3, уровень С-реактивного белка более 12 мг/дл, увеличение уровня прокальцитонина.

Если говорить о том, какие антибиотики используются для лечения кровавой диареи, и о критериях их эффективности, то в последнее время в европейских протоколах лечения ОКИ у детей рекомендуется использование ампициллина, азитромицина, цефксима (цефалоспорины III поколения для орального применения), цефтриаксона (для парентерального введения при тяжелых формах заболевания), препаратов налидиксовой кислоты и триметоприма/сульфаметоксазола. Основными критериями эффективности и возможности использования антимикробных препаратов для лечения ОКИ являются: активность *in vitro*, эффективность и безопасность при использовании у детей, наличие пероральных лекарственных форм, относительная дешевизна.

Большинство возбудителей, вызывающих ОКИ у детей, уже приобрели устойчивость ко многим антимикробным препаратам, которые ранее традиционно применялись в этом случае. Поэтому в настоящее время в качестве препаратов выбора для лечения ОКИ рекомендуются (ВОЗ, 2006) цефалоспорины III поколения (цефепим, цефксим, цефтриаксон, цефтазидим) и фторхинолоны (у взрослых). На фоне роста устойчивости возбудителей ОКИ к традиционным антибиотикам до 90% их культур в США являются высокочувствительными к цефксиму. В терапии ОКИ этот антибиотик впервые был апробирован в США в конце 90-х гг. прошлого века. В настоящее время цефксим показал не только высокую бактериологическую, но и клиническую эффективность при ОКИ, особенно при диарейных заболеваниях, вызванных энтероинвазивными и энтеропатогенными штаммами шигелл и сальмонелл (O. Edd et al., 2000).

По данным наших исследований 80-90% возбудителей ОКИ чувствительны к цефксиму. Цефксим обладает высокой эффективностью при лечении ОКИ, поскольку имеет два основных пути выведения из организма — с мочой и с желчью в кишечник, где создаются наиболее высокие концентрации препарата. Биодоступность антибиотика составляет 40-50%. Следовательно, почти половина принятой дозы препарата остается в кишечнике. Эта часть препарата оказывает местное воздействие на находящихся в его просвете возбудителей ОКИ. Цефксим — это бактерицидный антибиотик широкого спектра действия. Он устойчив к действию бета-лактамаз и обладает высокой активностью в отношении большинства



С.А. Крамарев

грамтрицательных и ряда грамположительных возбудителей.

Все критерии эффективности будет удобно рассмотреть на примере препарата Цефксим (цефксим), который появился на рынке Украины. Цефксим — это цефалоспорины III поколения для орального применения. Препарат Цефксим проявил высокую активность *in vitro*. Большая часть возбудителей оказалась чувствительной к этому препарату.

Когда Цефксим появился в Украине, мы провели собственные исследования эффективности препарата на предмет чувствительности к нему основных видов возбудителей ОКИ. И, что самое главное, изучили его клиническую эффективность при инфекционных диареях, вызванных сальмонеллами, шигеллами, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, а также при диареях неуточненной этиологии. 60 детей со среднетяжелыми формами ОКИ в возрасте от 6 мес до 7 лет были разделены на две группы по 30 детей. Пациенты первой (контрольной) группы на фоне базисной терапии ОКИ согласно протоколу в качестве этиотропной терапии получали парентерально цефтриаксон в течение 5 дней. Пациенты второй (основной) группы на фоне базисной терапии ОКИ согласно протоколу получали Цефксим перорально в течение 5 дней. Суточная доза Цефксима составляла 8 мг/кг массы тела в 2 приема каждые 12 часов. Детям, с массой более 50 кг или старше 12 лет Цефксим назначался по 400 мг в сутки в 1-2 приема. Темпы нормализации частоты дефекаций у двух групп детей были практически одинаковыми. Согласно исследованию Цефксим проявил высокую эффективность у 80% и среднюю эффективность — у 20% детей. При этом препарат Цефксим получил очень высокую оценку (5 баллов, побочные эффекты отсутствуют) уровня безопасности при диарее у детей. Таким образом, результаты исследования показали, что пероральное введение препарата Цефксим не уступает в эффективности парентеральному введению цефтриаксона. Это обуславливает очевидное преимущество применения этого препарата в педиатрической практике. Цефксим хорошо переносится, и побочных эффектов, которые могли бы стать причиной отмены терапии в ходе исследования, не вызвал.

В ходе еще одного нашего исследования после лечения препаратом Цефксим у пациентов с инвазивными ОКИ была констатирована полная санация у 100% больных. Такой высокий процент санации имеет большое значение, так как часто после перенесенной ОКИ у пациента сохраняется бактерионосительство, но Цефксим способен предотвратить его формирование.

Важно отметить, что в тяжелых случаях заболевания все еще необходимо назначение парентерального введения цефтриаксона. Однако, там где это позволяет состояние пациента, следует отдавать предпочтение пероральному введению препарата.

Подготовил Игорь Кравченко