

ПРОХОРОВ Е.В.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

МОЧАЛОВА А.А., ЕРШОВА И.Б., ОСЫЧНЮК Л.М., ХАБАРОВА А.В.

Луганский государственный медицинский университет

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ДИАРЕЙ

Ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что острая диарея — это универсальный, созданный природой механизм защиты организма человека. Этот механизм защиты срабатывает в ответ как на инфекционные агенты, так и на неинфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта. Диарея может быть защитой от погрешностей питания, сенсibiliзирующих факторов, отравляющих веществ (например, ртуть или мышьяк). Она сопровождается нехваткой таких витаминов, как К, F, B₂ и др. Учащение опорожнения кишечника может иметь нейрогенные причины (при неврозах, волнении, страхе), наблюдаться как побочное действие некоторых лекарственных препаратов и во многих других ситуациях.

Несомненно, первостепенную роль для устранения полихезии (от греч. polys — многих и chezo — испражняюсь) имеет грамотная дифференциальная диагностика.

При анализе существующих классификаций синдрома частого опорожнения кишечника обращает на себя внимание, что в каждой из них инфекционная диарея выделена в отдельную группу. Такая акцентировка крайне существенна с позиции выбора как терапевтических, так и противоэпидемических мероприятий.

Термин «острые кишечные инфекции» (ОКИ) собирательный. Несмотря на полиэтиологическое (объединяет более 30 заболеваний бактериальной, вирусной или протозойной этиологии), патогенетическое и клиническое разнообразие, эти инфекции имеют ряд сходных признаков, что позволяет их объединить в одну группу.

Актуальность проблемы обусловлена не только частотой возникновения ОКИ (уступают только острым респираторным вирусным инфекциям), но и пагубностью последствий (по данным ВОЗ, от острых кишечных инфекций и их осложнений каждую минуту в мире погибает 10 человек) [1].

Инфекционные диареи в мире принято делить на две группы:

1. Диарея резидентов (residents' diarrhea, внебольничная диарея, нозокомиальная диарея, антибиотик-ассоциированная, CD-инфекция и т.д.).

2. Диарея нерезидентов (диарея путешественников — travelers' diarrhea).

Диарея путешественников представляет собой вариант острой инфекционной диареи, возникающей обычно при поездках за пределы своей страны и несколько отличающейся по подходам к лечению от другого варианта острой инфекционной диареи — диареи резидентов, наблюдающейся у лиц, постоянно проживающих в данной местности.

Проводя обзор информации об этиологическом факторе инфекционных диарей в Украине, можно заключить, что истинная распространенность возбудителей этих заболеваний до настоящего времени остается неуточненной, и мы можем утверждать лишь то, что наиболее известными возбудителями кишечных инфекций в нашей стране являются патогенные виды кишечной палочки (эшерихии), шигеллы, сальмонеллы и т.д.

Оценка представленных данных о вероятной структуре ОКИ (полученных на основе проведенных исследований) за последние годы свидетельствует о том, что наиболее часто врачи как стационаров, так и амбулаторного звена сталкиваются с эшерихиозами. При этом, учитывая, что от 50 до 70 % случаев инфекционных диарей приходится на заболевания с неустановленным возбудителем, вполне логично согласиться с общепринятым для ОКИ «синдромальным» принципом формирования диагноза, который полностью оправдывает себя при заболеваниях, не носящих эпидемического характера.

Следствием вышеизложенного является факт, что при выборе стартовой терапии ОКИ для практикующего врача важность определения этиологии диареи имеет невысокое значение. Такая тактика влечет за собой ряд ошибок. Наиболее частыми из них являются следующие: назначение бактериологических и вирусологических исследований после старта этиотропной терапии, недооценка значимости результатов и невыполнение пациентом условий сбора кала для копрограммы, заключение о характере возбудителя на основе однократного серологического исследования и т.д.

© Прохоров Е.В., Мочалова А.А., Ершова И.Б., Осычнюк Л.М., Хабарова А.В., 2013

© «Актуальная инфектология», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

Таблиця 1. Тактика врача при подозрении диареи инфекционного генеза

Рекомендации	Оценка
Начать с регидратации (оптимально пероральной)	A-I
Произвести широкое эпидемиологическое и клиническое обследование для подтверждения кишечной инфекции (выраженная диарея у детей, пожилых пациентов, с иммунодефицитами, на фоне дегидратации, лихорадки, гематохезия и т.д.)	A-II
Выполнить избирательное культуральное исследование испражнений	B-II
Элективно провести специфическую терапию у пациентов: — с диареей путешественников; — шигеллезом; — кампилобактериозом	A-I A-I B-II
Избегать назначения противодиарейных препаратов у пациентов с гематохезией, доказанным эшерихиозом, вызванным <i>E. coli</i> O157:H7 и другими эшерихиями, продуцирующими SLT (Shiga-like toxin)	E-I

Примечания: **A** — убедительные доказательства в пользу применения рекомендации; **B** — относительно убедительные доказательства в пользу применения рекомендации; **E** — убедительные доказательства против применения рекомендации; **I** — доказательства, полученные как минимум в 1 рандомизированном контролируемом исследовании; **II** — доказательства, полученные как минимум в 1 хорошо организованном клиническом исследовании на больших группах населения (или в контролируемых аналитических/многоэтапных селективных исследованиях) без рандомизации

Перед врачом первичного звена оказания медицинской помощи одной из самых частых задач является необходимость дифференцирования ОКИ с рядом острых неинфекционных заболеваний хирургического, терапевтического, гинекологического и иного профиля. Для определения типа диареи важно помнить, что в клинике синдрома частого опорожнения кишечника инфекционного генеза чаще всего присутствуют 3 симптомокомплекса: воспаление отдела/отделов желудочно-кишечного тракта (гастроэнтероколит/энтероколит/колит), интоксикация и обезвоживание. С позиций доказательной медицины крайне убедительной является тактика ведения пациентов с подозрением на кишечную инфекцию, представленная в рекомендациях Американского общества инфекционных болезней [3] (табл. 1).

Тактика ведения больного также во многом обусловлена и тяжестью состояния пациента. Последнее является краеугольным камнем для решения вопроса о необходимости госпитализации и объеме помощи на догоспитальном этапе. При решении госпитализировать больного сразу возникает второй вопрос — о выборе стационара. На наш взгляд, наиболее оптимальной схемой проведения дифференциальной диагностики является алгоритм, отраженный на рис. 1.

В терапевтической практике для лечения ОКИ используется много групп препаратов с антидиарейным действием: ингибиторы биосинтеза простагландинов (индометацин), ингибиторы синтеза активных секреторных агентов, способствующие снижению секреции и моторной активности (октреотид), атропиноподобные препараты (реасек, липсафен), препараты, воздействующие на опиоидные рецепторы (лоперамид, тримебутин), вяжущие препараты (десмол), активаторы фосфодиэстеразы (препараты кальция), кишечные антисептики (интестопан, интетрикс, оксихинолин), сорбенты

(полифепан, энтеросгель, полисорб, карболонг, пепидол и др.), эубиотики (биоспорин, субалин, ацидолак), ферменты.

Необходимость использования и характер антибактериальной терапии зависят как от этиологии диареи, так и от особенностей организма пациента. Общепринятым считается, что при секреторных кишечных инфекциях специфическая антибиотикотерапия не требуется, поскольку чаще всего они вызываются вирусами или простейшими. Из секреторных диарей системные антибактериальные средства назначают лишь при холере с целью сокращения периода бактериовыделения и предотвращения распространения возбудителя в окружающей среде. Терапия инвазивных диарей, вызванных в большинстве случаев патогенами, в отношении которых назначение антибактериальных препаратов может обеспечить не только клинический, но и бактериологический эффект, характеризуется необходимостью использования последних. Клинически этот тип диареи характеризуется выраженными признаками воспаления (присутствием крови, гноя, слизи, лейкоцитов в испражнениях), сопровождается лихорадкой.

Каким требованиям должен соответствовать антимикробный препарат при лечении кишечных инфекций? Это прежде всего пагубное (предпочтительно бактерицидное) влияние на предполагаемых возбудителей и создание максимальной концентрации именно в кишечнике (например, за счет секреции с желчью и/или желудочным соком), минимальные побочные эффекты и отсутствие взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Этим требованиям в полной мере отвечает пероральный цефалоспорин III поколения цефиксим, присутствующий в Украине под торговым названием Икзим.

Открытие цефалоспоринов относится к середине 40-х годов нашего столетия (1945 г.), ког-

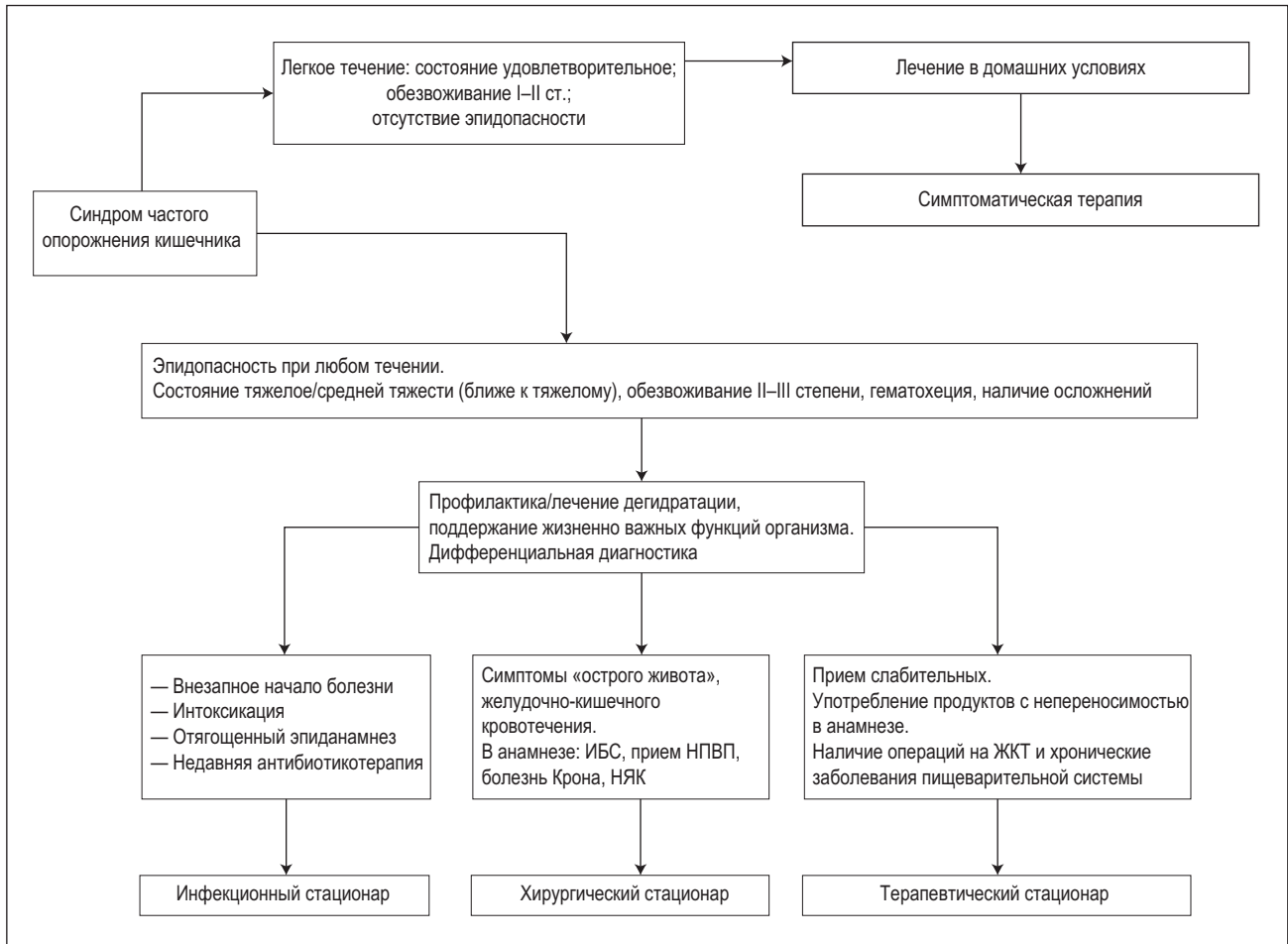


Рисунок 1. Алгоритм помощи при выявлении больного с острой диареей

да профессор Университета Каглиари (Сардиния) Giuseppe Brotzu выделил из культуры гриба *Cephalosporium acremonium* фильтрат, обладающий антибактериальной активностью, отличной от пенициллина [1]. Дальнейшие исследования этого микроорганизма и первые успехи в создании цефалоспоринов были связаны с английскими учеными, среди которых наиболее важная роль принадлежала G.G. Newton и E.P. Abraham. Но в клиническую практику цефалоспорины вошли только в конце 50-х годов, а в 60-х они стали уже признанными антибактериальными препаратами. Однако некоторые фармакологические особенности препаратов того времени, а именно их плохая всасываемость из желудочно-кишечного тракта и необходимость только парентерального применения, сдерживали широкое использование антибиотиков этого ряда. Когда в 70-х годах были синтезированы первые цефалоспорины с высокой биодоступностью и стало возможным использование их внутрь, они становятся одними из самых широко используемых в клинической практике антибактериальных препаратов. Сейчас в мире насчитывается около 70 различных цефалоспориновых антибиотиков.

Столь широкое их использование объясняется особенностями этих препаратов: быстрым бактери-

цидным действием, низкой токсичностью и хорошей переносимостью (в том числе при применении в максимальных дозах), сочетаемостью с другими антибактериальными средствами.

В отличие от таких антибиотиков, как фторхинолоны и ко-тримоксазол, цефалоспорины можно применять у беременных женщин и детей. **Икзим** является полусинтетическим цефалоспорином III поколения для перорального применения, представляет собой [6R-[6-альфа,7-бета(Z)]]-7-[[[2-амино-4-тиазолил](карбоксиметокси)имино]ацетил]амино]-3-этилен-8-оксо-5-тиа-1-азабипцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновую кислоту. Препарат имеет замещающую гидроксимино-аминотиазоловую боковую цепь в 7-й позиции. По сравнению с представителями I–II поколений это обеспечивает высокую стабильность к β -лактамазам широкого спектра действия. Дополнительно введенная метоксииминогруппа еще более повышает устойчивость к β -лактамазам грамотрицательных бактерий.

Икзим проявляет высокую активность в отношении большинства возбудителей инвазивных диарей: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter diversus*, *Providencia rettgeri*, *Neisseria gonorrhoeae*.

Цефиксим наиболее подробно был изучен в Японии еще на стадии домаркетинговых испытаний при различных планах исследований (двойное слепое, сравнительное и несравнительное исследования и др.) с оценкой эффективности и переносимости препарата при различных нозологических формах инфекций, в основном при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, как осложненных, так и неосложненных. Эти данные послужили обоснованием показаний к применению цефиксима, рекомендаций доз и схем его назначения, позволили установить переносимость при различных режимах введения, симптомы, тяжесть и частоту возникновения побочных реакций и меры их профилактики [5].

Препарат обладает высокой биодоступностью, которая составляет 40–52 %. При этом следует отметить, что прием пищи не оказывает существенного влияния на его биодоступность и фармакокинетику [9, 10]. Также было выявлено, что одновременный прием цефиксима с антацидами не оказывает значимого влияния на такие фармакокинетические параметры, как пиковая концентрация препарата в плазме (C_{max}) или время больше МПК [7, 11].

Цефиксим не метаболизируется в печени, поэтому присутствует в организме и выводится из него в активном виде. В среднем 12–20 % цефиксима выводится в неизменном виде почками в течение 24 ч при пероральном приеме препарата в дозе 200 мг. Аналогичный показатель при приеме внутрь составляет 21 % для препарата, принимаемого в виде суспензии; 18 % — при приеме препарата в капсулах [6]. Кроме почечного пути выведения, цефиксим экскретируется с желчью в неизменном виде. Это увеличивает концентрацию активного вещества в кишечнике, что, безусловно, важно при лечении ОКИ.

Наряду с другими представителями β -лактамов цефиксим обладает бактерицидным действием, нарушая синтез клеточной стенки бактерий, каркас которой составляют пептидогликаны. Активность препарата обусловлена высоким сродством к пенициллинсвязывающим белкам (ПСБ) 3, 1a и 1b. Сродство в отношении ПСБ-1b объясняет высокую антимикробную активность цефиксима, сходную с таковой других пероральных цефалоспоринов — цефаклора и цефалексина. Отсутствие активности цефиксима в отношении *S.aureus* и коагулазонегативных стафилококков может быть объяснено низким сродством цефиксима к ПСБ-2 [8, 12–14].

Побочные эффекты при приеме Икзима встречаются достаточно редко и связаны в основном с индивидуальной гиперчувствительностью к β -лактамам антибиотикам. Удобный режим приема (один раз в сутки независимо от приема пищи) и приятный клубничным вкусом суспензии позволяют без проблем назначать Икзим детям с 6 месяцев.

Таким образом, Икзим (цефиксим) — цефалоспорин III поколения является препаратом выбора для приема внутрь в лечении инфекционных диарей, ко-

торый создает условия для лечения больного на дому или в схемах ступенчатой терапии в стационаре.

Список литературы

1. Волосовец А.П., Кривоустов С.П. Цефалоспорины в практике современной педиатрии / А.П. Волосовец, С.П. Кривоустов. — Харьков: Пропор, 2007. — 184 с.
2. Крамарев С.О. Звіт про проведення клінічного дослідження з вивчення ефективності та безпечності деескаційної терапії при гострих кишкових інфекціях у дітей із застосуванням парентерального цефалоспориноу цефаксон та перорального цефалоспориноу ікзим / С.О. Крамарев, О.А. Дмитриева // MED експерт. — 2010. — № 4. — С. 7.
3. Лобзин Ю.В., Якушин С.Б., Захаренко С.М. Практические рекомендации по ведению пациентов с инфекционной диареей (по материалам рекомендаций Американского общества инфекционных болезней: R.L. Guerrant, T.V. et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis 2001; 32: 331-50) / Ю.В. Лобзин, С.Б. Якушин, С.М. Захаренко // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 163-182.
4. Общая врачебная практика по Джону Нобелю (Серия «Классика современной медицины»): Пер. с англ. — М.: Практика, 2010. — 384 с.
5. Фомина И.П. Современное значение орального цефалоспориноу III поколения цефиксима в терапии бактериальных инфекций / И.П. Фомина, Л.Б. Смирнова // Инфекции и антимикробная терапия. — 2012. — Т. 04, № 3. — С. 38-40.
6. Brogden R.N., Campoli-Richards D.M. Cefixime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential // Drugs. — 1989. — 38. — 524-550.
7. Cephalosporins and Related Antibiotics. Drug Facts and Comparison. — St. Luis, 2007. — 193 p.
8. Faulkner R.D., Bohaychuk W., Desjardings R.E., Look Z.M., Haynes J.D. et al. Pharmacokinetics of cefixime after once-a-day and twice-a-day dosing to steady state // Journal of Clinical Pharmacology. — 1987. — 27. — 807-812.
9. Faulkner R.D., Fernandez P., Lawrence G., Falcowski A.J., Weiss A.J. et al. Absolute bioavailability of cefixime in men // Journal of Clinical Pharmacology. — 1988. — 28. — 700-706.
10. Faulkner R.D., Yocobi L.A., Barone J.S., Kaplan S.A., Silber B.M. et al. Pharmacokinetic profile of cefixime in man // Pediatric Infectious Disease. — 1987. — 6. — 963-970.
11. Healy D., Sahai J., Sterling L., Polk R., Racht E. Influence of ar/mg-containing antacids (a) on the pharmacokinetics (pk) of cefixime (c) // Clinical. Pharmacology and Therapeutics. — 1989. — 45. — 164.
12. Matsumoto Y., Kojo H., Kamimura T., Mine Y., Goto S. et al. The mechanism of action of cefixime, a new oral cephalosporin // Chemotherapy. — 1985. — 33. — 123-133.
13. Neu H.C. In vitro activity of a new broad spectrum β -lactamase-stable oral cephalosporin, cefixime // Pediatric Infectious Disease. — 1987. — 6. — 958-962.
14. O'Grady F.W., Cowlshaw W.A., Eley A.R. et al. Turbidometric studies of the effect of ftk027 on the growth of aerobic and anaerobic bacteria // 14th International Congress of Chemotherapy, Kyoto, 23–28 June, 1985. — Japan Convention Services, INC, 1985.

Получено 03.08.13 □