

СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

19–20 сентября в г. Харькове состоялась ежегодная Всеукраинская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии» — Сидельниковские чтения. Традиционно ее проведение посвящено памяти выдающегося украинского ученого, клинициста и педагога профессора Виктора Михайловича Сидельникова.

В рамках мероприятия главным внештатным детским инфекционистом МЗ Украины, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой детских инфекций НМУ им. А.А. Богомольца С.А. Крамаревым была прочитана лекция «Рациональная антибиотикотерапия острых кишечных инфекций у детей».

Современная стратегия лечения острых кишечных инфекций (ОКИ, диарей) включает этиотропный подход при лабораторно подтвержденном возбудителе заболевания и известной чувствительности возбудителя к этиотропному препарату. При отсутствии лабораторного подтверждения этиологии заболевания применяют синдромальный подход, который заключается в лечении ведущего синдрома болезни. Как известно, при инфекционных диареях выделяют два основных клинических синдрома — синдром водянистой диареи и синдром кровавистой (инвазивной) диареи.

На основании ведущего клинического синдрома врач может предположить этиологию инфекционной диареи. В настоящее время наиболее частыми возбудителями водянистой диареи являются ротавирусы, энтеровирусы, астровирусы, калицивирусы, из бактерий — энтеротоксигенная *E.coli* и *V.cholerae* O1 и O139, а также *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayetanensis*, *Microsporidia (Enterocytozoon bieneus)*. При наличии синдрома кровавистой диареи чаще выделяют *Shigella* spp., *Campylobacter jejuni*, энтероинвазивную *E.coli* и *Entamoeba histolytica*.

С учетом высокой распространенности вирусных инфекций наиболее частым механизмом развития водянистой диареи является вирусное повреждение эпителия ворсинок кишечника. Это приводит к снижению синтеза дисахаридаз с накоплением нерасщепленных дисахаров в полости кишечника, что способствует повышению осмотического давления в полости кишечника и уменьшает всасывание воды. В энтероцитах снижается активность K^+-Na^+-ATP азы, снижается транспорт Na^+ и глюкозы внутрь клеток кишечника, которые, в свою очередь, являются проводниками воды.

Инвазия возбудителя (бактерия, простейшее) в стенку кишечника запускает патогенетические механизмы развития кровавистой (инвазивной) диареи. При этом в кишечной стенке развивается воспали-

ние, которое сопровождается синтезом медиаторов воспаления (кинины, простагландины, гистамин, цитокины). Возникает повреждение клеточных мембран, повышается их проницаемость, нарушается микроциркуляция в слизистой оболочке кишечника, усиливается моторика кишечника, в полость кишечника выделяется большое количество экссудата, содержащего слизь, белок, кровь, что увеличивает объем кишечного содержимого и количество жидкости в нем.

Во всем мире в настоящее время предпочтение отдается синдромальному лечению диарей. Это связано с тем, что дети с ОКИ в большинстве случаев лечатся в амбулаторных условиях, в которых микробиологические исследования рутинно не проводятся. Кроме того, ряд возбудителей, например патогенные энтерогеморрагические, энтеротоксигенные штаммы *Escherichia coli*, сложно идентифицировать даже в оснащенных микробиологических лабораториях. Выделение и идентификация возбудителя обычно занимает не менее 48 ч, а к этому времени значение результата микробиологического исследования для выбора терапии заметно снижается.

При синдромальной терапии водянистой диареи антимикробная терапия рутинно не назначается, за исключением холеры. Основой симптоматической терапии является регидратация, компенсационная потеря жидкости и электролитов во время болезни.

Синдромальная терапия кровавистой (инвазивной) диареи предполагает назначение антибактериальной терапии. Показаниями к назначению антибиотиков являются тяжелые формы диареи, возраст ребенка до 3 месяцев, наличие иммунодефицитных состояний (ВИЧ-инфекция, прохождение иммуносупрессивной терапии, гемолитические анемии, гемоглобинопатии, аспления), а также хронические заболевания кишечника, шигеллез, амебиаз (даже при подозрении на эти заболевания). При этом эффективность антибиотикотерапии при энтерогеморрагических эшерихиозах не доказана. Имеются сведения об ухудшении состояния больных на фоне назначения антибиотиков, развитии гемолитико-уремического синдрома.

Показаниями к антибиотикотерапии сальмонеллезов являются: возраст до 6 месяцев, генерализация инфекции (сепсис, менингит, остеомиелит), иммунодефицитные состояния.

Поскольку наличие синдрома кровавистой (инвазивной) диареи требует проведения антибактериальной терапии, необходимо более подробно рассмотреть клинические симптомы, которые с наибольшей веро-

ятностью указывают на развитие данного синдрома. Синдром кровянистой (инвазивной) диареи характеризуется острым началом без предварительной рвоты, комбинация лихорадки, примеси крови в фекалиях, высокой частоты дефекаций (более 5 раз в сутки), наличие в копрограмме нейтрофилов, обнаружение лактоферрина в кале, маркера нейтрофилов, увеличение палочкоядерных лейкоцитов $> 100 \text{ мм}^3$, уровень С-реактивного белка более 12 мг/дл, увеличение уровня прокальцитонина.

Основными критериями эффективности и возможности использования антимикробных препаратов для лечения ОКИ являются их активность *in vitro*, эффективность и безопасность при использовании у детей, наличие пероральных лекарственных форм и доступность (Bennish M. Bacterial diarrhea in children: syndromal or ethiological therapy? Tufts University, Boston, USA, 2012).

Профессор С.А. Крамарев привел собственные данные по мониторингу чувствительности возбудителей ОКИ в г. Киеве к антибиотику группы цефалоспоринов цефиксиму (Цефикс). Согласно этим данным в настоящее время все основные возбудители инфекционных диарей сохраняют высокую чувствительность к цефиксиму, что позволяет рекомендовать его включение в схему терапии синдрома кровянистой (инвазивной) диареи.

Антибиотик должен использоваться при высокой чувствительности к нему основных патогенов и при этом быть эффективным и безопасным для детей. Эффективность цефалоспоринов III поколения для перорального применения Цефикса (цефиксим) при среднетяжелых формах ОКИ у 60 детей в возрасте от 6 месяцев до 7 лет изучалась в рандомизированном клиническом исследовании. Все включенные в исследование пациенты были рандомизированы на 2 группы. Пациенты первой, контрольной группы (30 детей) на

фоне базисной терапии ОКИ согласно протоколу в качестве этиотропной терапии получали парентерально цефтриаксон в течение 5 суток. Пациенты второй, основной группы (30 детей) на фоне базисной терапии ОКИ согласно протоколу получали Цефикс (цефиксим) перорально в течение 5 суток. Суточная доза Цефикса составляла 8 мг/кг массы тела в 2 приема каждые 12 часов. Детям с массой тела более 50 кг или старше 12 лет Цефикс назначался по 400 мг в сутки в 1–2 приема.

В ходе терапии оценивалась динамика частоты дефекаций при разных методах лечения (сумма баллов). Если в первый день сумма баллов в основной группе составляла 45, на второй день удалось достичь значительного снижения до 17 баллов, то на пятый день этот показатель составил уже 5 баллов. Тогда как в контрольной группе в первый день терапии сумма баллов составляла 44, на второй день снизилась до 22, а на пятый день составила 9 баллов. На основании полученных данных эффективность Цефикса при диареях была оценена как высокая у 80 % (24) детей и умеренная — у 20 % (6) детей. В данном исследовании Цефикс продемонстрировал высокую безопасность: не было зафиксировано ни одного клинически значимого побочного эффекта, который потребовал бы отмены препарата.

Таким образом, цефиксим (Цефикс) является эффективным и безопасным антибактериальным препаратом для лечения острых кишечных инфекций у детей. Он удобен в применении в педиатрической практике, поскольку наличие пероральных форм в виде капсул и суспензии позволяет сделать терапию маленьких пациентов не только эффективной, но и комфортной.

Підготувала Галина БУТ
Получено 29.09.13 □