

Эффективность использования нифуросазида в терапии острых кишечных инфекций сочетанной вирусно-бактериальной этиологии у детей

Н.Х.Тхакушинова¹, Л.А.Леденко¹,
Т.Т.Шатурина¹, Д.В.Усенко², А.В.Горелов²

¹Специализированная клиническая детская
инфекционная больница, Краснодар

²Центральный НИИ эпидемиологии
Роспотребнадзора, Москва

В последние годы значительно увеличилась частота регистрации острых кишечных инфекций (ОКИ) сочетанной вирусно-вирусной и вирусно-бактериальной этиологии у детей. В отличие от моноинфекций, подавляющее большинство из которых вызываются вирусными агентами, при сочетанной вирусно-бактериальной этиологии течение ОКИ характеризуется большей выраженностью и длительностью клинических проявления, частотой тяжелых форм, нередким наслоением симптомов бактериальной инфекции на первичные проявления вирусной этиологии, что затрудняет диагностику и требует коррекции лечебных схем. В статье представлены результаты оценки клинико-лабораторной эффективности кишечного антимикробного препарата нифуросазид (Энтерофурил®) в комплексной терапии вирусно-бактериальных кишечных инфекций у детей. Полученные результаты демонстрируют сокращение длительности основных клинических проявлений заболевания, предотвращение роста условно-патогенных микроорганизмов, а также эрадикацию бактериальных патогенов в большинстве случаев.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, сочетанные инфекции, энтерофурил, дети, лечение.

The Effectiveness of Nifuroxazide in Therapy of Acute Enteric Infections of Viral-Bacterial Etiology in Children

N.Kh.Tkhakushinova¹, L.A.Ledenko¹,
T.T.Shaturina¹, D.V.Usenko², A.V.Gorelov²

¹Specialized Clinical Pediatric Infectious
Diseases Hospital, Krasnodar

²Central Research Institute of Epidemiology,
Moscow

In recent years, the frequency of acute enteric infections (AEIs) of combined viral-viral and viral-bacterial etiology in children has significantly increased. Unlike monoinfections the overwhelming majority of which are caused by viral agents, AEIs of combined viral-bacterial etiology are characterized by greater severity and duration of clinical manifestations, the frequency of severe form occurrences, frequent development of bacterial infection symptoms in addition to primary manifestations of viral etiology, which makes diagnosis difficult and requires correction of treatment regimens. The article presents the results of the evaluation of clinical and laboratory efficacy of the intestinal antibacterial agent nifuroxazide (Enterofuryl®) in the complex therapy of viral-bacterial intestinal infections in children. The results obtained demonstrate reduction of duration of the main clinical manifestations of the disease, prevention of opportunistic microorganisms' growth, and eradication of bacterial pathogens in most cases.

Keywords: acute enteric infections, combined infections, enterofuryl, children, treatment.

Высокая заболеваемость острыми кишечными инфекциями (ОКИ) во всех возрастных категориях, широкий спектр возбудителей при недостаточном уровне их верификации, сохраняющаяся летальность, в особенности в младших возрастных группах, определяют особую актуальность данной проблемы для практического здравоохранения [1, 2].

В настоящее время очевидно, что все чаще диареи вызываются «новыми» этиологическими агентами, преимущественно вирусной этиологии. В структуре «расшифрованных» случаев ОКИ вирусы составляют 50–80%, причем ведущие места занимают ротавирус и норовирус 2-го типа [1–3].

Спектр клинических проявлений диарейных заболеваний у детей варьирует от маломанифестных форм до тяжелейшего течения нередко с летальным исходом, что чаще отмечается у детей в возрасте до 2 лет. Тяжесть течения и особенности клинической картины диарейного заболевания, помимо возрастного фактора, зависит от преморбидного фона, условий развития и от этиологии возбудителя или возбудителей при сочетанном инфицировании [4–6].

Частота установления сочетанной вирусно-вирусной и вирусно-бактериальной этиологии ОКИ существенно возрастает при применении комплекса методов диагностики, включая полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и иммуноферментный анализ (ИФА) [5]. По некоторым данным, на современном этапе свыше 80% ОКИ имеют микст-этиологию, что приводит к большей тяжести интоксикационного и диарейного синдромов.

Наши многолетние наблюдения свидетельствуют о том, что при сочетанной вирусно-бактериальной этиологии течение ОКИ характеризуется большей частотой колитического синдрома, тяжестью основных проявлений заболевания и более продолжительным его течением [4]. В части случаев на клиническую картину вирусной инфекции наслаиваются симптомы бактериальных инфекций. При ОКИ вирусно-бактериальной этиологии у всех пациентов выражены симптомы интоксикации, у абсолютного большинства (86,2%) лихорадка сохраняется на протяжении 4–6 дней. Рвота, хотя бы однократная, как правило, присутствует у двух третей пациентов. С большей частотой и продолжительностью у больных ОКИ вирусно-бактериальной этиологии встречаются боли в животе. Диарея отмечается у всех пациентов и продолжительность ее колеблется от 4 до

Таблица 1. Длительность основных симптомов ОКИ вирусно-бактериальной этиологии при стандартной терапии и терапии с включением нифуроксазида (сут)

Симптомы	Основная группа (n=36)	Группа сравнения (n=35)
Интоксикация	2,1±0,4	4,4±0,7
Лихорадка	3,2±0,5	4,1±0,9
Катаральные явления	2,7±0,6	2,6±0,5
Рвота	2,9±0,6	2,9±0,5
Боли в животе	1,3±0,3	2,1±0,3
Метеоризм	0,9±0,3*	2,4±0,3
Диарея	2,4±0,4*	5,8±0,8

Примечание. * - различие достоверно при $p < 0,05$.

7 дней, часть детей (16,5%) на день выписки имеют неустойчивый стул. В целом можно отметить большую продолжительность заболевания в данной группе.

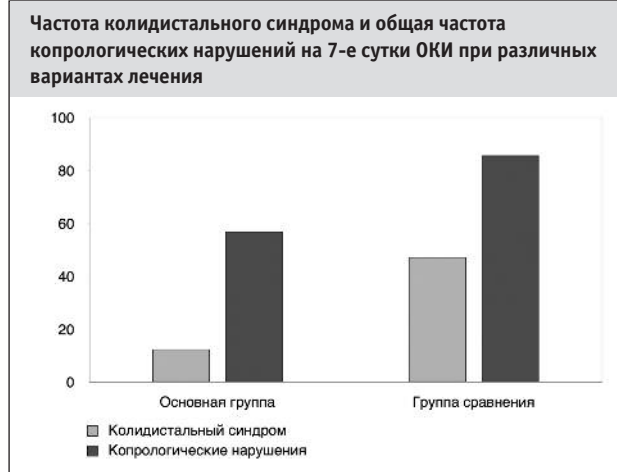
В общем анализе крови, в отличие от больных моновирусной ОКИ, отмечается увеличение СОЭ до 15–20 мм/ч, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. К моменту выписки из стационара у четверти детей воспалительные изменения в анализе крови сохраняются. Копрологические изменения характеризуются выраженным колитическим синдромом в виде наличия слизи, йодофильной флоры, большого количества лейкоцитов – у 89,0%, что свидетельствует о выраженном и стойком нарушении микробно-тканевого комплекса в СО кишечника. К периоду ранней реконвалесценции полная нормализация копрологических показателей отмечена только у 69,7% детей.

В настоящее время отсутствуют прямые противовирусные препараты, имеющие доказанную эффективность при ОКИ вирусной этиологии, а тактика их лечения включает регидратацию, патогенетическую и энтеросорбционную терапию, а также применение пробиотиков. С целью оптимизации тактики лечения ОКИ сочетанной вирусно-бактериальной этиологии нами проведена комплексная оценка эффективности местной антимикробной терапии, в частности препарата нифуроксазида, у детей [7, 8]. В качестве косвенного, но высокодостоверного признака бактериального инфицирования при РВИ, мы рассматривали колитический синдром, то есть наличие в кале слизи. Этот признак определяется клинически уже при поступлении, что позволяет начать антимикробную терапию.

Для анализа эффективности вариантов терапии первичных случаев ОКИ сочетанной этиологии, протекающих с колитическим синдромом, нами были сформированы 2 группы пациентов:

- группа сравнения – 35 детей от 1 года до 14 лет, получавших стандартную терапию (оральный регидратационный раствор + диосмектит);
- основная группа – 36 детей от 1 года 4 мес до 12 лет, получавших наряду со стандартным лечением кишечный антисептик нифуроксазид (Энтерофурил®, Босналек, Босния и Герцеговина). Дети в возрасте до 3 лет получали Энтерофурил® в виде суспензии 200 мг/5 мл, дети старше 3 лет – в виде капсул 100 или 200 мг в зависимости от возраста.

Сравниваемые группы были сопоставимы по срокам поступления в стационар, среднему возрасту, этиологии ОКИ и преморбидному фону. Как показали результаты вирусологического и бактериологического исследований, которые становились доступными на 2–3-й день после поступления, у всех детей обнаруживалась РВИ, в 87,3%, по результатам бактериологического исследования (после 5–7 дня от начала болезни) или серологического (на второй не-



дели), у детей обеих групп было подтверждено сочетанное бактериальное инфицирование. Чаще в роли бактериального агента выступали шигеллы, реже сальмонеллы и энтеропатогенные эшерихии.

Применение нифуроксазида при наличии синдрома колита достоверно сокращает длительность диарейного синдрома и метеоризма ($p < 0,05$), а также существенно уменьшает большинство симптомов ОКИ (табл. 1).

Оценка динамики состояния детей с ОКИ показала, что на 4-е сутки от момента поступления в группу сравнения только у 6 детей (17,1%; 95% ДИ 4,6–29,6%) общее состояние оценивалось как клиническое выздоровление. В то же время, в группе больных, получавших комплексное лечение, с включением кишечного антибактериального средства, удельный вес пациентов с исчезновением симптоматики составил 58,3% (95% ДИ 42,2–4,4%) (21 ребенок), что достоверно выше.

На 7-е сутки ОКИ, в группе сравнения, получавшей стандартную терапию, только у 63,9% (23 ребенка) состояние могло быть охарактеризовано как клиническое выздоровление, в то время как среди детей, получавших в составе комплексной терапии нифуроксазид, у абсолютного большинства – 91,7% (95% ДИ 82,7–100,0%) клинические симптомы купировались, различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

Таким образом, отсутствие антимикробной терапии при сочетанной вирусно-бактериальной этиологии ОКИ способствует сохранению симптомов после 7-го дня заболевания у трети пациентов.

Оценка показателей копрограммы в сравниваемых группах показала, что к концу первой недели ОКИ в группе сравнения доля пациентов с отсутствием патологических отклонений составила только 14,3% (95% ДИ 2,7–25,9%), в основной группе – 52,8% (95% ДИ 40,9–66,1%), различия достоверны. Таким образом, включение кишечного антисептика в состав комплексной терапии ОКИ сочетанной этиологии

Таблица 2. Доля детей со сниженным содержанием облигатной флоры и повышенным содержанием УПФ на 10–14-й день после начала заболевания острой кишечной инфекцией при различных вариантах терапии

Микроорганизмы	Группа сравнения (n=21)		Основная группа (n=22)		Достоверность различия p
	абс.	%	абс.	%	
Эшерихии	13	61,9	5	22,7	<0,05
Бифидобактерии	6	28,6	3	13,6	>0,05
Лактобактерии	16	72,2	5	22,7	<0,05
Условно-патогенная флора	17	81,0	4	18,2	<0,05

обеспечивает лучшие копрологические показатели по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию.

Анализ распространенности и структуры копрологических синдромов показал, что самым частым копрологическим синдромом при ОКИ сочетанной этиологии являлся колидистальный, критериями которого являлись лейкоциты, слизь, йодофильная флора (см. рисунок).

Данные о наличии воспалительной реакции в дистальных отделах кишечника, полученные нами при проведении копрологического исследования были подтверждены нами по результатам бактериологического посева, проведенного у части детей на 10–14-й день после начала ОКИ на фоне клинического выздоровления. В 81,0% (95% ДИ 64,2–97,8%; 24 ребенка) в группе сравнения, по нашим данным, состояние биоценоза кишечника как по частоте снижения облигатной флоры (эшерихий, бифидум- и лактобактерий), так и по повышению УПФ пострадало в большей степени (табл. 2).

Принципиально иным было состояние биоценоза в группе детей, получавших нифуроксазид, в частности, избыточный рост УПФ здесь встречался в 5 раз реже, чем в группе сравнения (см. табл. 2). В целом дисбиоз кишечника был диагностирован в группе детей, получавших нифуроксазид, в 15,7% случаев (95% ДИ 3,6–27,8%), что также достоверно реже, чем в группе сравнения.

Таким образом, включение нифуроксазида в комплексную терапию ОКИ сочетанной вирусно-бактериальной этиологии обеспечивает протективный эффект в плане нарушений биоценоза кишечника, эффективно препятствует росту УПФ.

Закономерной представляется постановка вопроса о эрадикации бактериального агента в сравниваемых группах. При поступлении в стационар по результатам бактериологического обследования патогенные кишечные бактерии были обнаружены у 87,3% детей с колитическим синдромом (у остальных диагноз

подтвержден серологически), что позволяет рассматривать наличие слизи в каловых массах и/или 10 и более лейкоцитов в поле зрения в копрограмме как высокочувствительный критерий предварительной клинической диагностики бактериальной инфекции при ОКИ.

Были проведены повторные бактериологические исследования на 10–14-й день заболевания, то есть в периоде ранней реконвалесценции. Установлено, что исходно в сравниваемых группах доля выявленных бактериальных патогенов была сопоставима и составила в группе сравнения – 85,7% (30 детей) и в основной – 88,9% (32 ребенка). К периоду ранней реконвалесценции в группе детей, получавших стандартную терапию, бактериальные патогены выявлялись у 51,4% (95% ДИ 34,8–68,8%) (18 детей), а в группе, получавшей нифуроксазид они обнаруживались достоверно реже – у 6 детей – 16,7% (95% ДИ 4,5–28,9%).

Таким образом, применение нифуроксазида в комплексной терапии ОКИ сочетанной вирусно-бактериальной этиологии способствует сокращению длительности основных клинических проявлений заболевания, препятствует росту условно-патогенных микроорганизмов, а также обеспечивает эрадикацию бактериальных патогенов в большинстве случаев.

Литература

1. Диарея. Информационный бюллетень ВОЗ №330. Апрель 2013г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/ru/>. Просмотрено 19.07.2018. / Diareya. Informatsionnyj byulleten' VOZ №330. Aprel' 2013g. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/ru/>. Prosmotreno 19.07.2018. [in Russian]
2. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году» М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. http://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/c51/gd_2017_seb.pdf. Просмотрено 27.08.2018. / Gosudarstvennyj doklad «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya nasebniya v Rossijskoj Federatsii v 2017 godu» М.: Federal'naya sluzhba

Информация о препарате

Энтерофурил® (нифуроксазид)

Босналек, Босния и Герцеговина

Капсулы 100 мг, 200 мг

Суспензия для приема внутрь, 200 мг/5 мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Нифуроксазид – противомикробное средство, производное нитрофурана. Блокирует активность дегидрогеназ и угнетает дыхательные цепи, цикл трикарбоновых кислот и ряд других биохимических процессов в микробной клетке. Разрушает мембрану микробной клетки, снижает продукцию токсинов микроорганизмами. Высокоактивен в отношении *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Clostridium perfringens*, *Vibrio cholerae*, патогенных *Vibrions* и *Vibrio parahaemolyticus*. *Staphylococcus* spp. Слабочувствительны к нифуроксазиду: *Citrobacter* spp., *Enterobacter cloacae* и *Proteus indologenes*. Резистентны к нифуроксазиду: *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Providencia* spp., *Pseudomonas* spp. не нарушает равновесие кишечной микрофлоры. При острой бактериальной диарее восстанавливает зубиоз кишечника. При инфицировании энтеротропными вирусами препятствует развитию бактериальной суперинфекции.

Фармакокинетика

После перорального применения нифуроксазид практически не всасывается из пищеварительного тракта и свое антибактериальное действие оказывает исключительно в просвете кишечника. Нифуроксазид выводится кишечником: 20% в неизменном виде, остальное количество нифуроксазида – химически измененным.

Показания к применению

Острая бактериальная диарея, протекающая без ухудшения общего состояния, повышения температуры тела, интоксикации.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

ДИАРЕЯ? ЭНТЕРОФУРИЛ® НЕТ ПРИЧИНЫ ДЛЯ РАССТРОЙСТВ!

✓
ДЛЯ ДЕТЕЙ
ОТ 1 МЕСЯЦА*



КАКОЙ БЫ НИ БЫЛА ДИАРЕЯ,
ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА - ИНФЕКЦИЯ**

RU.ENT.2018.06 РЕКЛАМА



- ДЕЙСТВУЕТ ПОСЛЕ ПЕРВОГО ПРИЕМА
- УСТРАНЯЕТ ИНФЕКЦИЮ
- СОХРАНЯЕТ ПОЛЕЗНУЮ МИКРОФЛОРУ



*Инструкция по медицинскому применению Энтерофурил суспензия от 05.06.2017 г.

**Kyoung Sup Hong and Joo Sung Kim. Rifaximin for the treatment of acute infectious diarrhea/Ther Adv Gastroenterol, 2011, 4(4), p. 227- 235

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

- po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchiya che-loveka, 2018. http://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/c51/gd_2017_seb.pdf. Prosmotreno 27.08.2018. [in Russian]
- Szajewska H., Guarino A, Hojsak I, Indrio F. et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Apr; 58 (4): 531–9.
 - Тхакушинова Н.Х. Клинико-эпидемиологические особенности острых кишечных инфекций вирусной и сочетанной этиологии у детей в Краснодарском крае. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2016. – № 6. – С. 29–35. / Tkhakushinova N.KH. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti ost-rykh kishechnykh infektsij virusnoj i sochetannoj etiologii u detej v Krasnodarskom krae. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* 2016; 6: 29–35. [in Russian]
 - Усенко Д.В., Плоскирева А.А., Горелов А.В. Острые кишечные ин-фекции у детей в практике педиатра: возможности диагностики и терапии. Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13. – №3. – С. 12–20. / Usenko D.V., Ploskireva A.A., Gorelov A.V. Ostrye kishechnye infektsii u detej v praktike pediatra: vozmozhnosti diagno-stiki i terapii. *Voprosy sovremennoj pediatrii.* 2014; 13: 3: 12–20. [in Russian]
 - Григорович М.С. Исходы острых кишечных инфекций у детей, факторы их определяющие, и оптимизация путей реабилитации: автореф. дисс. докт.мед.наук 14.01.09. – М.: 2011. – 48 с. / Gri-gorovich M.S. Iskhody ostrykh kishechnykh infektsij u detej, faktory ikh opredelyayushchie, i optimizatsiya putej reabilitatsii: avtoref. *diss. dokt.med.nauk* 14.01.09. М.: 2011; 48. [in Russian]
 - Плоскирева А.А., Горелов А.В., Усенко Д.В., Бондарева А.В., Тхакушинова Н.Х., Улуханова Л.У. Эффективность этиотропной тера-пии бактериальных острых кишечных инфекций у детей на совре-менном этапе. Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9. – №4. – С. 79–83. / Ploskireva A.A., Gorelov A.V., Usenko D.V., Bondareva A.V., Tkhakushinova N.KH., Ulukhanova L.U. Effektivnost' etiotropnoj terapii bakterial'nykh ostrykh kishechnykh infektsij u detej na sovremennom etape. *Infektsionnye bolezni.* 2011; 9: 4: 79–83. [in Russian]
 - Горелов А.В., Усенко Д.В., Каджаева Э.П., Ардатская М.Д. Оценка клинической эффективности энтерофурила в комплексной тера-пии острых кишечных инфекций у детей и его влияния на микро-биоценоз кишечника. Инфекционные болезни. – 2006. – Т. 4. – №3. – С. 47–50. / Gorelov A.V., Usenko D.V., Kadzhaeva E.P., Ardat-skaya M.D. Otsenka klinicheskoy effektivnosti enterofurila v kompleks-noj terapii ostrykh kishechnykh infektsij u detej i ego vliyaniya na mik-robiotsenoz kishechnika. *Infektsionnye bolezni.* 2006; 4: 3: 47–50.

Сведения об авторах:

Тхакушинова Нафисет Хусейновна – д.м.н., главный врач ГБУЗ «Специализированная клиническая детская инфекционная больница», г. Краснодар

Леденко Лариса Алексеевна – заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Специализированная клиническая детская инфекционная больница», г. Краснодар

Шатурина Тамара Темуровна – заведующая 5 отделением ГБУЗ «Специализированная клиническая детская инфекционная больница», г. Краснодар

Усенко Денис Валериевич – д.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

Горелов Александр Васильевич – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделом инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва