

Применение производных 5-нитрофуранов для лечения острых диарей у детей

Ф.Ф.Расули, Д.Бакшич

Представительство АО «Босналек», Москва

Острые диареи у детей занимают 2-е место по частоте после респираторных инфекций. У новорожденных ведущую этиологическую роль играют стафилококки, клебсиеллы, эшерихии, ротавирусы, сальмонеллы, кампилобактер. У детей старше 1 года причиной диареи чаще всего являются шигеллы, ротавирусы, иерсинии, кампилобактер, сальмонеллы. Ранняя диагностика острых диарей должна носить синдромальный характер. Терапия заключается в применении препаратов, которые после приема внутрь обеспечивают антимикробный эффект практически только в содержимом кишечника и не оказывают общерезорбтивного действия, одними из наиболее эффективных и безопасных представителей среди которых являются нитрофураны. Современный представитель производных 5-нитрофурана является нифуроксазид, выпускающийся под торговым наименованием Энтерофурил (компания «Босналек», Босния и Герцеговина). Представлены данные клинических исследований, проведенных в Сараево (Клиника детских болезней факультета медицины Университета Сараево).

Ключевые слова: бактериальная диарея, острые кишечные инфекции, дифференциальная диагностика, лечение, нифуроксазид

Use of 5-nitrofurant derivatives for treatment of acute diarrheas in children

F.F.Rasuli, D.Baksic

Joint-Stock Company «Bosnalek», Moscow

Acute diarrheas in children are second in frequency of occurrence after respiratory infections. In neonates, the leading etiologic role belongs to staphylococcus, klebsiella, escherichia, rotaviruses, salmonella, campilobacter. In children over 1 year the cause of diarrhea is most often shigella, rotaviruses, yersinia, campilobacter, salmonella. Early diagnostics of acute diarrhea should have a syndromal character. Therapy includes administration of medications, the intake of which ensures the antimicrobial effect practically in the intestinal contents only and does not have a general resorptive effect; one of the most effective and safe representatives among them are nitrofurans. A modern representative of 5-nitrofurant derivatives is nifuroxazid, produced under the trade name Enterofuril (company «Bosnalek», Bosnia and Herzegovina). The article presents the findings of clinical research carried out in Sarajevo (Children's Hospital, Medical Faculty, the University of Sarajevo).

Key words: bacterial diarrhea, acute enteric infections, differential diagnosis, therapy, nifuroxazid

В настоящее время острые диареи у детей представляют серьезную проблему для здравоохранения [1]. В соответствии с определением ВОЗ, острые диарейные болезни (острые кишечные инфекции, ОКИ) – большая группа заболеваний, объединенных развитием диарейного синдрома [2]. В 60–65% всех случаев ОКИ регистрируется у детей, при этом особенно высока заболеваемость среди детей раннего возраста ($\frac{2}{3}$ в структуре детской заболеваемости). Число клинических форм превышает 30 нозологических единиц, возбудителями которых могут быть бактерии, вирусы и простейшие [2].

Острые инфекционные диарейные заболевания у детей имеют много общих эпидемиологических особенностей. Характерна высокая контагиозность, повсеместное рас-

пространение, единый фекально-оральный механизм передачи возбудителя, распространенность (от спорадических случаев до эпидемических вспышек, вплоть до эпидемий и пандемий). Кишечные инфекции бактериальной природы характеризуются подъемом заболеваемости в летне-осенний, а вирусной этиологии – в зимний период.

История изучения ОКИ такова, что изначально все кишечные дисфункции трактовались как «дизентерия», «летний понос», «энтерит», «колит», «пищевые (мясные) отравления» и т.п. [3]. По мере улучшения лабораторной диагностики удалось расшифровать этиологию кишечных дисфункций и выделить среди них большую группу кишечных заболеваний инфекционного происхождения. С 1975 г. в литературе появились сообщения о «новом» возбудителе гастроэнтеритов у детей – ротавирусе. В последние годы большое значение придается условно-патогенным микроорганизмам как этиологическому фактору ОКИ (протей, клебсиеллам, клостридиям, кампилобактеру) [3]. Все чаще стали появляться сообщения о бактерии *Clostridium difficile*, вызывающей антибиотикоассоцииро-

Для корреспонденции:

Расули Фаида Фаёзовна, кандидат медицинских наук, медицинский директор Представительства АО «Босналек» в РФ

Адрес: 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, 16, корп. 2, оф. 321

Телефон: (095) 771-7632

E-mail: info@bosnalijek.ru

Статья поступила 17.02.2004 г., принята к печати 20.05.2004 г.

Таблица. 1. Особенности клинической картины острой диареи различной этиологии у детей [3, 6]

	Кишечная <i>Coli</i> -инфекция	Дизентерия	Сальмонеллез	Стафилококкоз (пищевая токсикоинфекция)	Стафилококкоз (энтероколит, энтерит)	Лямблиоз	Ротавирусная инфекция
Начало болезни, температурная реакция	Острое или постепенное, температура 38–39°C, длительная неправильного типа	Острое, температура 38–39°C	Острое, температура с размахами, длительная	Острое, бурное, температура 38–39°C	Начало острое или постепенное	Температура отсутствует	Острое, температура 38–39°C
Рвота	Срыгивания, упорная рвота до 7–10 дней	Рвота не всегда и не частая, 1–2 раза в течение 1–2 дней	Рвота частая и длительная, не связанная с приемом пищи	Многочисленная, в течение 2–3 дней	Не частая	Рвота отсутствует	Рвота повторная и многократная
Боли в животе	Умеренные, приступообразные	Схваткообразные тенезмы	Умеренные	Умеренные	Умеренные	Неприятные ощущения в животе	Боли разной интенсивности (необязательный синдром). Почти всегда боль сопровождается громким урчанием в животе
Характер стула	Частый, жидкий, водянистый, брызжущий, впитывающийся в пеленку, слизь в виде светлых нитей, опалесцирующая	Частый, жидкий, может терять каловый характер, много слизи в виде «плевков» с прожилками крови	Частый, жидкий, обильный, зловонный, цвета «болотной тины», слизь смешана с каловыми массами	Жидкий, до 5 раз, слизь в небольшом количестве	Жидкий, частый, со слизью в небольшом количестве, при колике может быть с примесью крови	Стул обильный, зловонный, отмечается стеаторея («масляный стул»). Кровь в кале отсутствует	Обильный, водянистый, пенистый, желтого или желто- зеленого цвета, до 5 раз и более в сутки
Объективные данные	Живот безболезненный, вздут, мягкий при пальпации, анус сомкнут	Живот болезненный, спазмированная сигма, анус податлив	Язык обложен, живот вздут, слегка болезненный, урчание. Иногда печень и селезенка увеличены	Живот мягкий, безболезненный	Живот мягкий, слегка вздут, умеренная болезненность при пальпации	Вздутие живота	С первого дня болезни отмечаются конъюнктивит, катаральные явления на слизистых оболочках дыхательных путей и ротоглотки. У детей 1-го года жизни – «мраморность» кожи

ванную диарею и практически неуязвимой для обычных химиопрепаратов.

У новорожденных ведущую этиологическую роль играют стафилококки, клебсиеллы, эшерихии, ротавирусы, сальмонеллы, кампилобактерии. У детей старше 1 года причиной диареи чаще всего являются шигеллы, ротавирусы, иерсинии, кампилобактерии, сальмонеллы [4–6].

К развитию бактериальных диарей у детей первого года жизни предрасполагают секреторная недостаточность желудка (низкая кислотность в желудочно-кишечном тракте способствует росту и размножению бактерий и вирусов), дисбактериоз (приобретение условно-патогенными бактериями свойств патогенных), отсутствие иммунитета к кишечным инфекциям (пассивный иммунитет к ряду инфекционных болезней, полученный плодом от матери внутриутробно и через грудное молоко, угасает к 3–6 месяцам жизни) [1].

В табл. 1 представлены клинические проявления и наиболее распространенные причины острой диареи.

Клиническая картина инфекционных диарей у детей характеризуется повышением температуры тела, более частым развитием нейротоксикоза, инфекционно-токсического шо-

ка, отека головного мозга, эксикоза. Тяжесть состояния при инфекционных диареях зависит от характера возбудителя, массивности инфект-дозы, преморбидного фона и возраста ребенка [1].

Как правило, острые кишечные инфекции сопровождаются три основных синдрома: гастроэнтерит или гастроэнтероколит, энтероколит или колит; интоксикация и обезвоживание. При различных кишечных инфекциях локализация поражения желудочно-кишечного тракта различна. Примерами могут служить пищевые токсикоинфекции и ротавирусная инфекция с преимущественным поражением желудка и тонкой кишки, а также шигеллез (дизентерия) с преимущественным поражением толстой кишки [3].

К сожалению, диагностика ОКИ во многих случаях является поздней, а частота диагностических ошибок достигает 15% и остается стабильной [2]. Главная причина диагностических ошибок – стремление врачей осуществить нозологическую диагностику, основанную на этиологической расшифровке заболеваний. Однако следует иметь в виду, что современные рутинные бактериологические, вирусологические и серологические исследования могут занимать от 3 до 7 дней и не являются абсолютно совершенными, что

может привести к неблагоприятному исходу [2, 7, 8]. Ранняя диагностика острых диарей должна носить синдромальный характер [2, 9].

Основными принципами лечения являются: 1) устранение причин диареи и основного заболевания; 2) назначение регидратационной терапии; 3) диета (пища, задерживающая опорожнение кишечника – вязкая или протертая, ограничение продуктов, содержащих лактозу); 4) назначение биопрепаратов; 5) применение адсорбирующих и ферментных препаратов, в зависимости от степени тяжести заболевания.

Лечение острых диарей требует незамедлительного назначения препаратов, направленных на подавление возбудителя, репарацию слизистой оболочки кишечника и возмещение потерь жидкости. Этиотропная терапия заключается в применении препаратов, которые после приема внутрь обеспечивают антимикробный эффект практически только в содержимом кишечника и не оказывают общерезорбтивного действия. Препараты, характеризующиеся такими свойствами, принято объединять в группу кишечных антисептиков [10].

Одними из наиболее эффективных и безопасных представителей кишечных антисептиков являются нитрофураны [11]. Механизм антимикробного действия нитрофуранов основан на блокировании клеточного дыхания. Будучи акцепторами водорода, они конкурируют с флавиновыми ферментами, блокируя структурный ген ДНК, нарушают синтез нуклеиновых кислот, угнетают метаболизм пирувата, активность дегидрогеназ, альдолаз и транскетолаз, что нарушает энергетический обмен микробной клетки, ее рост и размножение [11].

Кроме того, нитрофураны повышают эффективность работы иммунной системы за счет активирования фагоцитарной активности лейкоцитов, повышения адсорбционно-поглощательной способности макрофагальной системы печени и селезенки, увеличения комплементсвязывающей способности сыворотки крови, увеличения общего содержания антител в крови [11].

Одним из современных представителей производных 5-нитрофурана является нифуроксазид, выпускающийся под торговым наименованием Энтерофурил (компания «Босналек», Босния и Герцеговина). В 1983 г. профессором Hodzic Lutvo (Клиника детских болезней факультета медицины Университета Сараево) на съезде инфекционистов, микробиологов и эпидемиологов в Варшаве были представлены результаты исследований эффективности применения Энтерофурила при лечении острых желудочно-кишечных расстройств у детей старше 3 лет [12].

Одно из первых клинических испытаний Энтерофурила было проведено еще в 1975 г. (КИ-75). Препарат назначался в форме капсул по 100 мг 4 раза в день. В данном пилотном исследовании участвовали 84 ребенка, 24 из них были исключительно с острой диареей (табл. 2).

В другом клиническом испытании (КИ-82) у 50 детей препарат назначался в виде суспензии в объеме одной дозировочной ложки 4 раза в день. Эффективность Энтерофурила оценивали по следующим критериям: 1) нормализация стула; 2) отрицательный результат бактериологического исследования (посев на питательные среды); 3) нормализация кислотно-щелочного и водно-солевого

ЭНТЕРОФУРИЛ

суспензия/капсулы

**Безопасен для детей
грудного возраста,
может применяться
со 2-го месяца жизни**

**Не нарушает равновесия
нормальной флоры кишечника**

**Важнейшая составляющая
терапии дисбактериозов**

**Не имеет альтернатив
в период установления
причины диареи**



производитель: АО «Босналек»,
ул. Юкичева, д. 53, Босния и Герц.
Представительство в России:

117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 16, корп. 2, оф. 32
E-mail: bosnalijek@umail.ru • www.bosnalijek.ru

Таблица 2. Исследование нормализации стула у детей при лечении препаратом Энтерофурил

Сроки нормализации стула, дни	Число пациентов	
	абс.	отн. (%)
От 1 до 2	5	6
От 2 до 3	34	41
От 3 до 4	28	33
От 4 до 5	9	11
От 5 до 6	2	2
Отсутствие нормализации	6	7
Всего	84	100

баланса; 4) восстановление массы тела пациента. Главным критерием эффективности Энтерофурила являлась нормализация стула (табл. 3).

В результате проведенных исследований было установлено, что нифуроксазид не нарушает равновесия нормальной кишечной флоры. При пероральном применении нифуроксазида практически не всасывается в пищеварительном тракте, оказывает антибактериальное действие исключительно в просвете кишечника и полностью выводится с калом [12].

Таким образом, в настоящее время главным показанием для применения препаратов, содержащих нифуроксазид в качестве активного компонента, являются острые диареи бактериальной этиологии.

Основными преимуществами применения нифуроксазида-содержащих препаратов для лечения диарей являются [12]:

- отсутствие всасывания, системного действия и токсического эффекта;
- более быстрая, по сравнению с другими нитрофуранами и антимикробными средствами, нормализация стула (шигеллы, наиболее инвазивный возбудитель, повторно не высеваются);
- высокая эффективность в отношении различных штаммов протей (в меньших концентрациях, чем антибиотики) [11]. Данное свойство особенно ценно в связи с большим количеством заболеваний, вызываемых данным возбудителем, резистентным к большинству известных противомикробных препаратов;
- улучшение репарации слизистой оболочки тонкого и толстого кишечника;
- ускорение нормализации всасывания, как следствие – уменьшение обезвоживания, стабилизация водно-солевого и кислотно-щелочного балансов;

Таблица 3. Результаты исследования нормализации стула у детей на фоне лечения препаратом Энтерофурил

Сроки нормализации стула, дни	Число пациентов	
	абс.	отн. (%)
От 1 до 4	67	80
От 5 до 7	11	13
Более 7	6	7
Всего	84	100

- отсутствие дополнительного негативного воздействия на нарушенную микрофлору кишечника при диарее любой этиологии, уменьшение частоты постдиарейных дисбактериозов и необходимости восстановления нормальной кишечной флоры после выздоровления;
- отсутствие взаимодействия с другими лекарственными средствами;
- отсутствие специфических симптомов передозировки;
- хорошая переносимость – возможно назначение грудным детям, а также недоношенным младенцам с первого месяца жизни.

Литература

1. Покровский В.И. Малая медицинская энциклопедия. М.: Медицина, 1996; 4: 525.
2. Ющук Н.Д., Бродов Л.Е. Инфекционные диареи. Русский медицинский журнал 2001; 9(16-17): 679–83.
3. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. М.: Гэотар Медицина, 1998: 380–8.
4. Лобзин Ю.В. Руководство по инфекционным болезням. СПб.: Фолиант, 2003.
5. Греф Д. Педиатрия. М.: Практика, 1997; 374–7.
6. Tomar Balvir S. Основные возбудители острой диареи у детей. Детский доктор 2001; 2: 56–9.
7. Шептулин А.А. Алгоритм диагностики и лечения при синдроме острой диареи. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2002; 12; 1: 18–22.
8. Ющук Н.Д., Бродов Л.Е. Острые инфекционные диареи. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2000; 10(6): 22–8.
9. Ксионжик Я. Терапия острой диареи у детей. Лечащий врач 2002; (9): 66–7.
10. Ющук Н.Д., Еремушкина Я.М. Диарея путешественников. Фармацевтический вестник 2002; 23(262): 19–24.
11. Архипина С.А. Сравнительная оценка лечебного эффекта фуразолидона и эрсефурила при шигеллезе. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. К., 2001.
12. Результаты клинических испытаний препарата «Энтерофурил» в педиатрии. Регистрационный файл компании «Босналек» (депонировано в Минздраве РФ); 2004; Босния и Герцеговина: 30.

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

Актуальные вопросы неонатологии

Hot Topics in Neonatology
10–12 февраля 2005 г.
Шарм Эль Шейх, Египет
Оргкомитет: Dr. Gamal Samy
Телефон: 20-24-152-089
Факс: 20-22-660-717
E-mail: esnpc@yahoo.co.uk

Практическая педиатрия 2005

Practical Pediatrics: 2005 Update
Омаха, США
18 февраля 2005 г.
Оргкомитет: Continuing Medical
Education Division, 601 North 30th
Street Suite 2130 – Omaha, NE 68131
Телефон: 402-280-1830 /
800-548-2633
Факс: 402-280-5180
E-mail: cmeded@creighton.edu

Детская гастроэнтерология, гепатология и нутрициология

Pediatric Gastroenterology,
Hepatology and Nutrition
13 марта 2005 г.
Джакарта, Индонезия
Оргкомитет: Paulina Lo
Телефон: 62-2-155-960-180
Факс: 62-2-155-960-179
E-mail: paulinalo@pharma-pro.com

ЭРИУС®

(дезлоратадин)

- свобода от аллергии



**Самый мощный из существующих
антигистаминных препаратов***

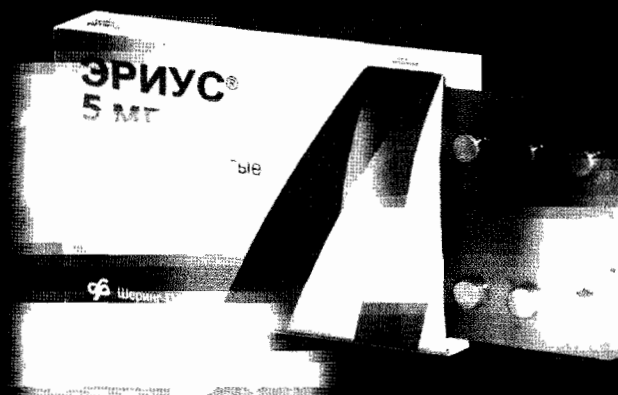
**Оказывает тройное – антигистаминное,
противоаллергическое
и противовоспалительное – действие***

**Эффективен при аллергическом рините
и хронической идиопатической
крапивнице**

**Быстро устраняет заложенность носа
при аллергическом рините***

Для взрослых и детей с 2-х лет

* L.DuBuske et al. *Clin. Drug Invest.*, 2002, 22. Suppl.2, 1-11



Регистрационные номера П № 013123/01-2001 и П № 014704/01-2003

Подробную информацию о препарате Вы можете узнать в
Представительстве Шеринг Плау Централ Ист АГ по адресу:

Россия, 119048, Москва, ул. Усачева, 33, стр. 1

Тел: (095) 916 7100

Факс: (095) 916 7094

В последнее время в отечественных и зарубежных научных медицинских журналах публикуется немало статей, посвященных проблеме лечения первичного ночного энуреза, которая вызывает большой интерес у широкого круга педиатров. В 2002 и 2003 гг. в журнале «Вопросы современной педиатрии» этой проблеме также был посвящен ряд публикаций. Эти работы касаются опыта применения десмопрессина как эффективного средства для лечения указанной патологии у детей.

В этой связи, мне кажется, представляет интерес статья S.Gibb et al. «Evidence against a synergetic effect of desmopressin with conditioning in the treatment of nocturnal enuresis» (J Pediatr 2004, 144: 351–7).

В работе австралийских исследователей из Мельбурна представлен опыт сочетанного применения десмопрессина с мочевыми алармами («будильниками») при лечении ночного энуреза, рефрактерного к проводимой ранее терапии синтетическим антидиуретическим гормоном (то есть десмопрессином). Вопрос о возможности использования мочевых алармов в качестве монотерапии или в сочетании с другими методами лечения первичного ночного энуреза остается не до конца решенным. Надо сказать, что в нашей стране распространенность и доступность описываемых сигнальных устройств значительно ограничены, хотя, например, в Австралии так называемая «условно-рефлекторная тренировочная терапия» относится к лечению выбора. Кстати, стоимость мочевых алармов довольно высока, а опыт их применения в России крайне невелик.

Хотя объем наблюдений в статье австралийских коллег достаточно велик, а само исследование чрезвычайно хорошо спланировано (двойное слепое, рандомизированное и т.д.), сама идеология протокола исследования остается не вполне ясной. Ведь большинству специалистов, занимающихся проблемами ночного энуреза, давно известно, что на фоне применения десмопрессина использование мочевых алармов вообще не может считаться целесообразным, как и тактика ночных пробуждений по расписанию. По сути, можно сказать, что в группе наблюдения ряд пациентов абсолютно не подходил для терапии синтетическим аналогом вазопрессина, так как у них имели место дневные эпизоды недержания мочи, а также наличие вторичного энуреза, в то время как десмопрессин показан лишь детям с первичным ночным энурезом. По-видимому, рассчитывать на достижение значимого клинического эффекта на фоне предлагаемой комплексной терапии у пациентов, которые заведомо не реагируют на десмопрессин (non-responders), не приходится. На практике те 5–10% детей с энурезом, которые не реагируют на терапию десмопрессином, должны получать сугубо альтернативные методы лечения, а не комбинацию из уже используемых малоэффективных. Статья еще раз доказывает, что комбинация сигнальных устройств («алармов») с десмопрессином – это дорогая и малоэффективная стратегия при лечении «нон-респондеров» с ночным энурезом. В то же время, у подавляющего большинства детей, стра-

дающих первичным ночным энурезом, десмопрессин является препаратом выбора.

Обращу внимание на то обстоятельство, что в описываемом исследовании в Мельбурне применялась назальная (капельная) форма десмопрессина, используемая в недавнем прошлом в нашей стране при лечении первичного ночного энуреза, причем со значительным успехом (в России препарат ранее распространялся под названием Адиуретин-СД). В настоящее время вместо него в Российской Федерации применяется десмопрессин для орального приема (препарат Минирин компании «Ферринг Фармасетикалз», таблетки по 0,2 мг), обладающий не меньшей клинической эффективностью, а также некоторыми преимуществами перед соответствующими каплями для введения в нос. Об этом свидетельствует 3-летний опыт использования Минирина, накопленный в различных лечебно-профилактических учреждениях страны, в том числе, в НЦЗД РАМН (в отделении психоневрологии).

Позволю себе в заключение высказать собственное мнение о том, что использование мочевых алармов, столь популярных в некоторых странах, при лечении ночного энуреза, не может считаться прогрессивной методикой. Несмотря на умеренную клиническую эффективность (и отсутствие очевидных побочных эффектов), по-видимому, подобная тактика является прямым отображением концепции предпочтительности немедикаментозного терапевтического подхода к первичному недержанию мочи, в значительной мере свойственной психологам и психиатрам (такой подход в большей степени апеллирует и к родителям детей, страдающих энурезом). Применение указанных мочевых алармов предполагает игнорирование в ходе лечения этиологических причин и клинических особенностей страдания, с приложением условно-рефлекторного принципа действия устройств сугубо по факту недержания мочи.

В любом случае, не будет ошибкой заявить, что представителям других педиатрических специальностей, занимающимся проблемой первичного ночного энуреза – детским неврологам, урологам, эндокринологам и т.д., в подавляющем большинстве случаев более привлекательной представляется возможность лечения указанного страдания с применением оральной формы десмопрессина. Такая тактика позволяет добиться существенного положительного клинического эффекта примерно в 9 случаях из 10, а само терапевтическое воздействие предполагает влияние синтетического аналога АДГ на мультифакториальные звенья этиологии и патогенеза энуреза. Именно использование Минирина (десмопрессина), а не мочевых сигнальных устройств в наши дни является стандартом лечения первичного ночного энуреза, о чем свидетельствуют положения современной доказательной медицины, представленные в соответствующих специализированных изданиях.

В.М.Студеникин,
д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения
психоневрологии НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, Москва