

А.И. Грекова, Л.П. Жаркова

Смоленская государственная медицинская академия

## Выбор антибактериальной терапии острых кишечных инфекций у детей (результаты многоцентрового аналитического исследования)

ПРОВЕДЕНО МНОГОЦЕНТРОВОЕ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ АНАЛИТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С ЦЕЛЬЮ ИЗУЧЕНИЯ ВЫБОРА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ. ОКАЗАЛОСЬ, ЧТО ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ НЕОПРАВДАННО ЧАСТО ИСПОЛЗУЮТСЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ. ПРИ ВЫБОРЕ ТЕРАПИИ НЕ УЧИТЫВАЮТСЯ КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА И ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ВЫБОР АНТИБИОТИКОВ СВИДЕТЕЛЬСТВУЕТ О НИЗКОМ УРОВНЕ ЗНАНИЙ ВРАЧЕЙ ФАРМАКОДИНАМИКИ, ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ПРОФИЛЯ БЕЗОПАСНОСТИ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ДЕТИ, ВЫБОР АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ.

16

### Контактная информация:

Грекова Антонина Ивановна,  
кандидат медицинских наук, доцент,  
заведующая кафедрой детских  
инфекционных болезней Смоленской  
государственной медицинской академии  
Адрес: 214019, Смоленск,  
ул. Крупской, д. 28,  
тел. +7 (4812) 27-09-92  
Статья поступила 03.05.2007 г.,  
принята к печати 16.08.2007 г.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) до настоящего времени занимают ведущее место в инфекционной патологии детского возраста, уступая по заболеваемости только острым респираторным инфекциям [1, 2]. По данным ВОЗ ежегодно в мире регистрируется до 1–1,2 млрд «диарейных» заболеваний и около 5 млн детей умирает от ОКИ и их осложнений [1, 2]. В России ежегодно заболевает ОКИ свыше 500 000 детей или инфекционные диареи занимают ведущее место в инфекционной патологии детского возраста, уступая по заболеваемости только острым респираторным инфекциям [1–3].

В настоящее время изменилась этиологическая структура ОКИ у детей. Значительно возросла роль вирусов (ротавирусы, калицивирусы, реовирусы и др.). Их удельный вес составляет, по данным разных авторов, до 70%. Число бактериальных ОКИ значительно снизилось и составляет 7–10% [4, 5]. Увеличилось число микст-инфекций (вирусно-бактериальных) до 15–17% [1, 2, 4].

Изменение этиологической структуры диктует необходимость постоянной коррекции лечебных мероприятий. Однако, как показывает существующая практика, до настоящего времени в практическом здравоохранении отсутствуют единые подходы как к диагностике, так и к терапии ОКИ у детей, допускаются целый ряд ошибок, что ведет к развитию нежелательных побочных эффектов и неблагоприятным последствиям. Особенно часто и порой необоснованно (60–80%) дети с ОКИ получают антибактериальные препараты (АБП). В связи с широким и бесконтрольным использованием АБП отмечается повсеместный рост устойчивости патогенных микроорганизмов к большинству из них, что снижает эффективность рутинной антибиотикотерапии [6].

Таким образом, все это диктует необходимость постоянного контроля в выборе и назначении лекарственной терапии и особенно АБП при ОКИ у детей. Для изучения существующей практики лечения ОКИ нами было спланировано и проведено многоцентровое фармакоэпидемиологическое аналитическое исследование, целью которого явилось изучение тактики антибактериальной терапии острых кишечных инфекций у детей.

A.I. Grekova, L.P. Zharkova

Smolensk State Medical Academy

### Selection of the antibacterial therapy for acute enteric infections among children (results of the multacentral analytical research)

THE MULTICENTER PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL ANALYTICAL RESEARCH WAS CARRIED ON TO STUDY THE SELECTION OF THE ANTIBACTERIAL THERAPY FOR ACUTE ENTERIC INFECTIONS AMONG CHILDREN. IT TURNED OUT THAT ANTIBACTERIAL MEDICATIONS ARE UNJUSTIFIABLY OFTEN APPLIED WHEN TREATING CHILDREN FOR ACUTE ENTERIC INFECTIONS. WHEN SELECTING A THERAPY, THE DOCTORS DO NOT TAKE INTO CONSIDERATION THE CLINICAL SEMIOLOGY AND SEVERITY OF THE CLINICAL COURSE. THE SELECTION OF ANTIBIOTICS WITNESSES THE POOR KNOWLEDGE OF THE DOCTORS IN SUCH AREAS AS PHARMACODYNAMICS, PHARMACOKINETICS AND SAFETY PROFILE OF THE ANTIMICROBIAL MEDICATIONS.

**KEY WORDS:** ACUTE ENTERIC INFECTIONS, CHILDREN, SELECTION OF ANTIBACTERIAL MEDICATIONS.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Методом сплошной выборки истории болезней детей в возрасте от нескольких дней до 15 лет, находившихся на стационарном лечении в периоды сезонного подъема заболеваемости ОКИ: май–сентябрь и ноябрь–февраль в период с 2002 по 2005 г. Исследование проводилось на базе детских инфекционных стационаров городов России (Смоленск, Брянск, Калуга, Тула, Москва, Волгоград), инфекционных отделений ЦРБ Смоленской (Вязьма, Сафонов, Рославль) и Брянской областей (Клинцы).

Анализировались следующие показатели: возраст пациентов, сроки госпитализации, тяжесть заболевания, диагностика ОКИ (клиническая, бактериологическая, серологическая), тактика лечения, выбор АБП и других медикаментозных средств, пути введения и сроки АБП, исходы заболевания. Полученные данные обрабатывались с использованием компьютерной программы LRTI Treatment Evaluation. Статистический анализ выполнялся в системе SAS (программный пакет SAS Institute, США, версия 8.2). Описательная статистика, включающая количество наблюдений, частоту и долю (в %) от общего числа случаев была выполнена для всех анализируемых показателей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализировано 1884 историй болезней детей с ОКИ в возрасте от 0,1 мес до 15 лет. Среди заболевших преобладали дети в возрасте от 1 до 3 лет (61,6%), в 2 раза реже госпитализировались дети в возрасте > 3 лет (29,8%) и значительно реже дети до 1 года (8,7%). По структуре нозологических форм ОКИ были представлены следующими формами: инвазивные диареи — 35,7%, водянистые диареи — 20,2%, вирусные диареи — 18,0%, бактериальные патогенные ОКИ — 18,2% и бактериальные ОКИ, вызванные условно-патогенной микрофлорой (УПМ) — 8,0%. Большинство (78,3%) детей госпитализировались в первые 3 дня заболевания, однако 21,7% пациентов поступили в стационар в более поздние сроки.

В большинстве (51,6%) случаев, диагноз ОКИ устанавливался по клинической симптоматике заболевания. Лабораторное подтверждение ОКИ (бактериологическое, серологическое, вирусологическое) было проведено в 48,4% случаев. При выделении патогенной микрофлоры определение чувствительности микроорганизмов к АБП проводилось в 25,5% случаях. Однако в отдельных центрах (Калуга, Брянск) этот показатель оказался в 3 раза выше (76,7 и 68% соответственно). Серологическая диагностика ОКИ оказалась на низком уровне во всех центрах, составляя в среднем 4,7%.

Как показали результаты анализа, во всех центрах преобладали средне-тяжелые формы заболевания (79,6%), количество которых превалировало в Волгограде (93,1%) и Калуге (96,5%). Тяжелые формы заболевания ОКИ встречались в 8,6% случаях, однако в отдельных центрах их ча-

стота была в 2,7–3,7 раза выше среднего значения (Брянск и Клинцы Брянской обл. — 23 и 31,5% соответственно). Легкое течение заболевания выявлено в среднем в 11,8% случаев, но в Москве и Смоленске оно регистрировалось в 2 раза чаще (Москва: ДКБ № 9 — 25,3% и ДКБ № 7 — 22,8%; Смоленск — 24,6%).

Частота использования АБП при лечении ОКИ составила в среднем 88,5%. Как показали результаты анализа, практически всем детям независимо от возраста и тяжести ОКИ назначались АБП (рис. 1) и только в ДКБ № 9 (Москва-2) частота их назначения оказалась ниже и составила 59,5%. При этом практически в половине случаев (45,6%) назначалась комбинированная антибактериальная терапия двумя, а в некоторых случаях и тремя АБП.

При изучении структуры назначаемых АБП оказалось, что доля препаратов с эффективностью, доказанной в клинических исследованиях, составила только 10,7% (ЦС III — 3,8%, ФХ — 6,2%, макролиды — 0,7%) (табл. 1). В большинстве же случаев (89,3%) назначались заведомо неэффективные АБП (цефалоспорины I и II поколений, пенициллины, линкомицин, аминогликозиды, хлорамфеникол) и/или токсичные (сульфаниламиды, рифампицин, хлорамфеникол, производные 8-оксихинолина). Выбор антибиотика в 74,5% случаев осуществлялся без определения чувствительности микроорганизмов.

При изучении частоты назначения АБП в зависимости от этиологии ОКИ оказалось, что антибиотики назначаются независимо от этиологии заболевания (табл. 2, 3). Обращает внимание высокая частота назначения АБП во всех центрах (кроме Волгограда) при лечении вирусных (ротавирусных) диарей, составляя в среднем 78,8%.

Продолжительность антибактериальной терапии составила в среднем  $14,5 \pm 5,0$  дней с колебаниями от 5 до

Рис. 1. Частота назначения антибактериальных препаратов (в %)

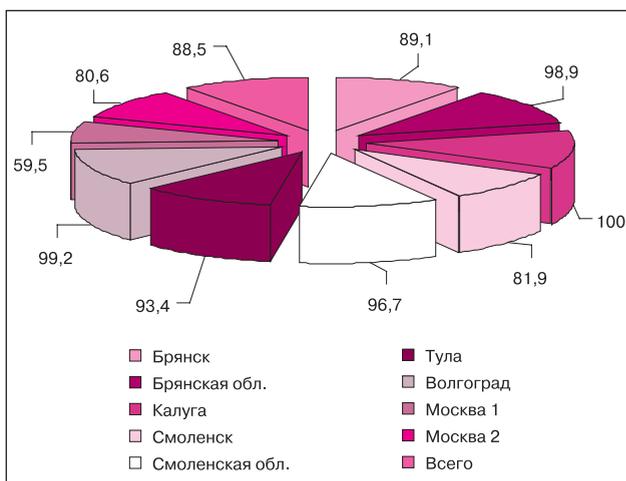


Таблица 1. Частота назначения антибактериальной терапии в зависимости от этиологии острых кишечных инфекций (% от общего числа)

	Брянск	Брянская обл.	Калуга	Смоленск	Смоленская обл.	Тула	Волгоград	Москва 1	Москва 2	Всего
Шигеллез	100	100	100	100	91,7	91,3	100	100	100	95,0
Эшерихиоз	0	100	100	0	0	100	100	100	0	100
Сальмонеллез	96,3	100	100	100	100	87	100	50	100	95,5
<b>Ротавирусная инфекция</b>	<b>83,3</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>81,7</b>	<b>93,8</b>	<b>80,1</b>	<b>0*</b>	<b>87,5</b>	<b>40,6</b>	<b>78,8</b>
Условно-патогенная микрофлора*	100	100	100	100	100	92,3	95,9	0	50	87,5

Примечание:

\* — пациенты отсутствовали.

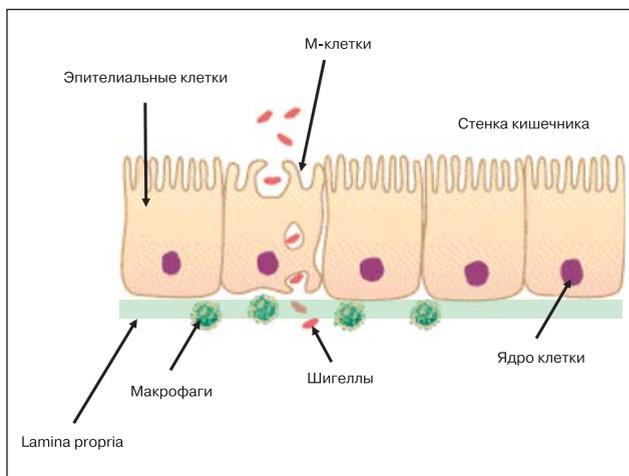
20 дней. В большинстве (61,1%) случаев АБП назначались внутрь, однако в 38% препараты вводились парентерально, преимущественно внутримышечно (37,9%) и иногда ректально (0,1%).

Результаты проведенного исследования показали, что при лечении ОКИ у детей часто назначаются АБП, чаще всего при лечении вирусных диарей. Возникает вопрос: чем можно объяснить существующую практику выбора АБП? Что имеют практические врачи в качестве рекомендаций выбора АБП?

Поиск информации по существующей проблеме показал, что до настоящего времени в России не разработаны единые рекомендации по выбору и способу введения антибиотиков при ОКИ у детей. Имеющиеся публикации [1–4] не адекватны таковым рекомендациям ВОЗ и зарубежных рекомендаций [5]. Современный подход к лечению ОКИ заключается в выборе тактики лечения от выраженности клинической симптоматики, характера диареи [5, 6]. Вследствие того, что водянистая диарея не сопровождается инвазией тканей и возникает под действием токсинов или вызывается вирусами, антибактериальная терапия не назначается, за исключением средне-тяжелых и тяжелых случаев инфекций, вызванных *V. cholerae* O1 или *V. cholerae* O139, где целью назначения АБП является сокращение периода бактериовыделения и предотвращение распространения возбудителя в окружающей среде [5, 6]. Основным в лечении водянистых диарей является патогенетическая терапия, направленная на поддержание водно-электролитного баланса (пероральная и/или парентеральная регидратация). В нашем исследовании частота назначения АБП при лечении вирусной диареи, которая протекает в виде водянистой, колебалась от 40 до 100%, составляя в среднем 78,8%.

При дизентериеподобных или кровавистых диареях, вызываемых микроорганизмами, которые вызывают повреждение (деструкцию) эпителиального слоя толстого кишечника, показано назначение АБП. Деструкция тканей сопровождается повреждением капилляров, что приводит к появлению примеси крови в стуле и развитием локального и системного воспалительного процесса. Основными микроорганизмами, вызывающими инвазивные диареи у детей, являются *Shigella spp.*, энтероинвазивные *E. coli*, и некоторые сальмонеллы (*S. enteritidis*). Антибактериальная терапия кровавистых диарей назначается для уменьшения симптомов и длительности болезни, предупреждения осложнений и неблагоприятных исходов, скорейшего прекращения бактериовыделения и эпидемического распространения патогенов [6]. Основными показателями в выборе АБП для лечения шигеллезов, наиболее распространенных в детском возрасте, являются: активность *in vitro*, способность создавать высокие сывороточные концентрации (по отношению к МПК), безопасность применения у детей. Этим требованиям отвечают антибактериальные препараты для системного применения (табл. 3). Активностью *in vitro* и подтвержденной клинической эффективностью при дизентериеподобном синдроме обладают: фторхинолоны,

**Рис. 2.** Деструкция эпителиального слоя слизистой толстого кишечника при шигеллезах



ко-тримоксазол, ампициллин, тетрациклины и налидиксовая кислота [5, 6]. Однако на территории России среди основных возбудителей острой диареи, прежде всего *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, энтероинвазивные *E. coli*, наблюдается высокая частота распространения приобретенной резистентности к ко-тримоксазолу, ампициллину и тетрациклинам [6]. Выбор антибиотиков, назначаемых врачами в нашем исследовании, не отвечает этим требованиям. Наиболее часто используемыми АБП оказались аминогликозиды (АГ) — 37,3%, из них наиболее востребованным — гентамицин (32,2%). Особенности фармакодинамики и фармакокинетики данной группы антибиотиков, а также высокая частота развития нежелательных лекарственных реакций (ототоксичность, нефротоксичность, нейромышечная блокада) не позволяют рекомендовать их для лечения ОКИ. АГ создают высокие концентрации в просвете кишечника, что приводит к стерилизации толстого кишечника, что и используется в предоперационной подготовке при оперативных вмешательствах на толстом кишечнике в хирургии. Они не рекомендуются ВОЗ при лечении шигеллезов из-за высокой токсичности. Вторыми по частоте назначения оказались нитрофураны (22,3%) — фуразолидон. Эта группа АБП ранее широко использовалась в педиатрической практике для лечения ОКИ, однако фуразолидон не всасывается в желудочно-кишечном тракте и не создает высоких сывороточных концентраций, в связи с чем не может применяться для лечения шигеллезов [6]. Нами выявлено, что для лечения ОКИ широко использовались АБП, эффективность которых в отношении шигелл не доказана (рифампицин, цефалоспорины I и II поколений, линкомицин, пенициллин). Неоправданно широкое применение их формирует резистентность респираторных патогенов (пневмококков), а значит, снижает их эффективность при лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Основными АБП, рекомендуемыми ВОЗ для лечения шигеллезов, являются хинолоны (налидиксовая кислота), фторхинолоны (ципрофлоксацин и норфлоксацин).

**Таблица 2.** Частота назначения антибактериальной терапии при острых кишечных инфекциях неуточненной этиологии (% от общего числа)

	Брянск	Брянская обл.	Калуга	Смоленск	Смоленская обл.	Тула	Волгоград	Москва 1	Москва 2	Всего
Гастроэнтерит	66,7	100	100	50	100	100	100	47	100	84,8
Энтерит	66,7	100	100	61,1	100	100	100	57,1	87,5	85,8
Энтероколит	100	94,1	100	91,7	100	100	100	83,3	100	96,6
Гастроэнтероколит	85,4	100	100	82,2	100	100	100	56,3	84,2	89,7

**Таблица 3.** Структура назначаемых антибактериальных препаратов при лечении острых кишечных инфекций

Антибиотики	Частота назначения (%)
Аминогликозиды II поколения	32,2
Нитрофураны	22,3
Рифампицин	13,2
Цефалоспорины I поколения	10,5
Пенициллины	6,4
<b>Фторхинолоны</b>	<b>6,2</b>
Сульфаниламиды	6,2
Аминогликозиды I поколения	4,2
<b>Цефалоспорины III поколения</b>	<b>3,8</b>
Хлорамфеникол	1,8
Аминогликозиды III поколения	1,3
<b>Макролиды</b>	<b>0,7</b>
8-оксихинолины	0,6
Линкомицин	0,3

сацин), макролиды (азитромицин) и цефалоспорины III поколения [5, 6]. Однако, как показали результаты нашего анализа, уровень резистентности шигелл к налидиксовой кислоте составила в среднем 42,5%, что не согласуется с опубликованными ранее данными и, возможно, связано с погрешностями при постановке чувствительности [6]. Фторхинолоны (ципрофлоксацин и норфлоксацин) являются активными в отношении всех видов шигелл, создавая высокие сывороточные концентрации, превышающие МПК в 100 и более раз. Несмотря на то, что они в эксперименте у молодых животных вызывали поражение зон роста хрящей, данная нежелательная реакция не наблюдалась у детей при коротком курсе терапии (5 дней) [5]. Данные АБП могут быть использованы у детей при шигеллезах, вызываемых *S. dysenteriae* I типа в дозе 10 мг/кг

2 раза в сут коротким курсом (до 5 дней). В нашем исследовании нерациональный выбор АБП приводил к неоправданно длительным курсам — от 5 до 20 дней, составляя в среднем  $14,5 \pm 5,0$  дней, и нередко к частой смене препаратов в связи с неэффективностью.

Эффективность макролидов (азитромицина) была доказана в клинических исследованиях [7]. При проведении клинических исследований использовались группы сравнения: группа детей (36), получавшая азитромицин в дозе 12 мг/кг внутрь в 1-й день, затем 6 мг/кг во 2–5-е дни 1 раз в день и группа (39), получавшая оральные цефалоспорины III поколения (цефиксим) из расчета 9 мг/кг внутрь 1 раз в день в течение 5 дней. Клиническая эффективность оказалась высокой в обеих группах и составила для азитромицина — 95% и цефиксима — 93%, во время как бактериологическая эффективность оказалась выше в группе детей, получавших азитромицин 98% против 78% ( $p < 0,01$ ). Эффективность парентеральных цефалоспоринов III поколения в лечении шигеллезов не до конца изучена, тем не менее, они рекомендуются в качестве препаратов выбора в педиатрической практике [5, 6].

Таким образом, проведенное фармакоэпидемиологическое исследование показало, что при лечении острых кишечных инфекций у детей неоправданно часто используются антибактериальные препараты. При выборе терапии не учитываются клиническая симптоматика и тяжесть течения заболевания. Выбор антибиотиков свидетельствует о низком уровне знаний врачей фармакодинамики, фармакокинетики и профиля безопасности антимикробных препаратов. Все вышеперечисленное указывает на необходимость создания единых подходов к лечению острых кишечных инфекций у детей и внедрению образовательных программ для врачей практического здравоохранения.

*Состав исследовательской группы: Смоленск — Грекова А.И., Смолянкин Н.Н., Соломатина Н.Н., Белякова Н.И., Федина Т.Д.; Смоленская обл. — Ульянова Л.А.; Брянск — Струева О.В., Борисова О.Е.; Волгоград — Петров В.А.; Калуга — Темникова Е.И.; Клинцы Брянской обл. — Желдак Р.А.; Тула — Бурмыкина Г.В.; Москва — Новокшенов А.А., Ильина Н.И.*

**Таблица 4.** Антибиотики для терапии шигеллезов у детей (D. Hamer In: L. Baddour, S., 2003)

Антибиотик	Доза (мг/кг)	Путь введения	Кратность	Длительность, дни
Цефотаксим	100–150	в/м	3–4	5
Цефтриаксон	50	в/м	1	5
Цефиксим	8	Внутрь	1–2	5
Налидиксовая кислота	60	Внутрь после еды	4	5
Азитромицин	10 в 1-й день, 5 в 2–5 дни	Внутрь	1	5
Ко-тримоксазол	10*	Внутрь	2	5

*Примечание:*

\* по триметоприму в регионах с низким уровнем резистентности.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Учайкин В.Ф., Новокшенов А.А., Мазанкова Л.Н. и др. Острые кишечные инфекции у детей (диагностика, классификация, лечение). Пособие для врачей. — М., 2004. — 136 с.
- Горелов А.В. Терапия острых кишечных инфекций у детей в современных условиях // Вопросы современной педиатрии. — 2004. — № 4. — С. 72–78.
- Горелов А.В., Милютин Л.Н., Буркин А.В. и др. Практическое руководство по диагностике и комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей. — Астрахань, 2005. — 116 с.
- Титова Л.В., Феклисова Л.В. Острые кишечные инфекции у детей первого года. Астрахань, 2004. — 150 с.

- Guerrant R., Van Gilder T., Steiner T. et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea // Clin. Infect. Dis. — 2001. — V. 32, № 3. — P. 331–351.
- Сидоренко С.В., Иванов А.С., Дехнич А.В. В кн.: Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — Смоленск, 2007. — С. 276–281.
- Basualdo W., Arbo A. Randomized comparison of azithromycin versus cefixime for treatment of shigellosis in children // The Pediatric Infectious Disease Journal. — 2003. — V. 22. — P. 374–377.