

Рациональная профилактика осложнений острых кишечных инфекций в практике педиатра

Н. А. Мешкова, Т. А. Руженцова

В настоящее время острые кишечные инфекции (ОКИ) остаются одной из частых проблем в педиатрической практике. Несмотря на внедренные повсеместно схемы ведения пациентов, во всем мире на высоком уровне сохраняется частота летальных исходов, ежегодно превышая более 500 тысяч среди детей в возрасте до 5 лет с диарейным синдромом [1]. При подробном анализе свойств возбудителей ОКИ, изучении причин синдрома внезапной смерти и других тяжелых жизнеугрожаемых патологических состояний становится очевидно, что эта цифра значительно больше. Во многих случаях прямую связь между развившимся осложнением и эпизодом инфекционной диареи в анамнезе возможно установить только при проведении специальных исследований [2, 3]. Неблагоприятное течение в основном связывают с инфекционно-токсическим и гиповолемическим шоком в результате позднего начала или неадекватности проводимой терапии [4]. Развивающуюся на фоне диареи патологию сердца, почек, нервной системы, как правило, расценивают как проявления интеркуррентных заболеваний. Однако подробный анализ таких ситуаций во многих случаях определяет прямую связь между возбудителем и наблюдавшимися неврологическими, сердечно-сосудистыми и легочными осложнениями, что было наиболее достоверно в последние годы показано для ротавирусной инфекции, составляющей основную часть в этиологической структуре ОКИ у детей [2, 3, 5]. В работах было подчеркнуто отсутствие в ряде случаев четкой связи между выраженностью основных симптомов: частоты рвоты и жидкого стула с риском летального исхода.

Проведенные в нашем институте исследования показали, что примерно у половины из этого контингента госпитализированных больных регистрируются изменения печени и поджелудочной железы, у трети — чашечно-лоханочной системы почек, а у 18% — сердца [6, 7]. До сих пор, несмотря на высокую распространенность, из-за отсутствия доступных диагностических тестов для большинства циркулирующих штаммов малоизученной остается энтеровирусная инфекция. Полученные как за рубежом, так и в нашей стране результаты исследований свидетельствуют о высоком риске тяжелых поражений сердца, сосудов и других органов при инфицировании различными энтеровирусами [8–11]. Для бактериальных ОКИ в целом характерен тот же спектр возможных осложнений, однако они регистрируются несколько реже [4, 7]. При сочетанной этиологии те или иные отклонения отмечаются значительно чаще.

В то же время длительное наблюдение за пациентами в катамнезе показало, что при правильном лечении с полным купированием всех клинических, лабораторных и инструментальных проявлений осложнения рецидивы не характерны, что подчеркивает преобладающее значение инфекционного фактора по сравнению с наследственными или другими фоновыми особенностями пациента [12].

Безусловно, немаловажную роль при развитии осложнений имеют побочные эффекты от проводимой терапии. Наиболее часто в повседневной практике встречается антибиотик-ассоциированная диарея, которая сопровождает до 30% от всех случаев приема антибиотика [13–15]. Очевидна высокая вероятность того, что при необоснованном назначении антибактериальной терапии для лечения ОКИ вирусной этиологии состояние пациента будет ухудшаться как из-за отсутствия адекватной этиотропной терапии, так и за счет проявления побочного действия препарата. В многочисленных исследованиях было показано, что основные представители микробиоценоза кишечника — лактобактерии и бифидобактерии вырабатывают вещества, обладающие антимикробным действием против патогенных микроорганизмов: органические кислоты, лизоцим, лизин, лектолин, ацидофилин, лактоцидин. Бифидобактерии участвуют в синтезе витаминов группы В, обеспечивающих нормальное функционирование иммунной системы. Лактобактерии активизируют макрофаги, стимулируют синтез интерферонов, иммуноглобулинов, в первую очередь секреторного иммуноглобулина А, цитокинов [16–18]. Антибиотик-ассоциированная диарея характеризуется снижением числа нормальных представителей микробиоценоза, что закономерно сопровождается формированием иммунодефицитного состояния с повышением вероятности генерализации имеющегося инфекционного процесса, активизации хронических латентных инфекций и присоединения экзогенных возбудителей. Уменьшение содержания лизоцима, вырабатываемого лактобактериями, закономерно сопровождается увеличением выработки гистамина, что провоцирует различные аллергические реакции: атопический дерматит, вазомоторный ринит и другие гипериммунные состояния, нередко сопровождающие антибактериальную терапию.

Другой частой проблемой, связанной с проводимым лечением, являются побочные действия жаропонижающих препаратов: агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения, анемия, панкреатит, гепатит, нефрит вплоть до развития некроза [19, 20]. В большинстве случаев нежелательные эффекты связаны с превышением рекомендуемых в инструкциях суточных дозировок и длительности приема. Однако у больных, получающих несколько лекарственных средств, вероятно суммирование побочных действий или при наличии фоновой хронической патологии (иногда у детей ранее не диагностированной) стандартная доза назначенного препарата способна вызвать прогрессирование заболевания. Особое внимание нужно уделять пациентам, длительно получающим

поддерживающую терапию: противовоспалительные, цитостатические, противосудорожные, противогрибковые, противовирусные, противотуберкулезные лекарственные средства. На фоне их приема возрастает риск развития гепатита, панкреатита и других осложнений. Также к группе риска следует относить больных, получающих антиаритмические и гипотензивные препараты. При сочетании с антибиотиками, в первую очередь макролидами, блокаторами кальциевых каналов, а также Кордароном, Сотатегсалом, прокаинамидом и некоторыми другими, увеличивается интервал QT, вследствие чего возрастает риск нарушений ритма, в том числе и жизнеугрожающих. Таким же свойством обладают фторхинолоны, но они не рекомендованы для назначения в детской практике, но иногда используются при жизнеугрожающих инфекционных заболеваниях в случаях неэффективности другой антибактериальной терапии.

Таким образом, ОКИ у ребенка может сопровождаться различными осложнениями, связанными как непосредственно с самим возбудителем, так и с хронической патологией и комплексом проводимой терапии.

С целью оценки значимости различных факторов, способных провоцировать осложненное течение ОКИ, было проанализировано 586 историй болезней детей, госпитализированных с инфекционной диареей установленной этиологии.

Пациенты и методы исследования

В исследование методом сплошной выборки были включены дети в возрасте от одного месяца до 15 лет, большинство (43%) — от 1 года до 3 лет. Среди них сальмонеллез был диагностирован у 281 ребенка, наиболее часто выявляли *Salmonella enteritidis* — у 244 детей, ротавирусную инфекцию — у 247, сочетанную сальмонеллезно-ротавирусную инфекцию — у 39, шигеллез (дизентерия Флекснера) — у 19. Преобладали среднетяжелые формы (87%). Всем детям проводили осмотр, клинический анализ крови и мочи, этиологическую диагностику основного заболевания.

Для уточнения этиологии ОКИ в первые сутки с момента поступления в стационар проводился посев фекалий на селективные питательные среды и, у пациентов с многократной рвотой, промывных вод желудка. При отрицательном результате на второй неделе болезни осуществляли серологическое исследование крови в реакции прямой гемагглютинации (РПГА) с коммерческими сальмонеллезным и шигеллезным. Диагностику ротавирусной инфекции проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением тест-системы «Рота-анализ» (Россия) для детекции антигена ротавируса в фекалиях и методом полимеразно-цепной реакции с использованием диагностических тест-систем «АмплиСенс» (Россия).

Всем пациентам, включенным в исследование, были проведены биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, электрокардиография (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, эхокардиография.

Состояние поджелудочной железы, печени, желчного пузыря, почек, миокарда оценивали с помощью ультразвуковых сканеров «SonoAce-X6» и «ACCUVIX XQ» (производство Samsung Medison, Южная Корея), с использованием набора датчиков и программ.

В сыворотке крови определяли уровни общего белка, мочевины, креатинина, глюкозы, активности МВ-фракции креатинкиназы (МВ-КК), α -гидрокси-бутиратдегидрогеназы (α -ГБДГ), аспарагиновой трансаминазы (АСТ), аланиновой трансаминазы (АЛТ), общего и прямого билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, калия, натрия, хлора, кальция, по показаниям — тропонина I. Использовали биохимический полуавтоматический фотометр «Stat-Fax 1904 Плюс» (производства Awareness Technology INC, США), а для определения тропонина I — одностадийный иммунохроматографический тест производства Veda Lab (Франция) и набор реагентов «DRG International Inc.» (США) для количественного анализа.

Электрокардиографическое исследование выполняли двенадцатиканальным аппаратом «Cardiovit AC104PC» производства SHILLER (Швейцария) с компьютерной обработкой записи. Расшифровка проводилась по стандартным рекомендациям.

Все включенные в исследование пациенты были разделены на две группы. В основную группу вошло 279 детей, у которых были выявлены те или иные осложнения. Среди них диагностировали экзикоз I степени (78 детей — 13%), экзикоз II степени (89 детей — 15%), вероятный инфекционный миокардит (67 детей — 43%), панкреатит (70 детей — 13%), гепатит (55 детей — 11%), инфекции мочевыводящих путей (54 ребенка — 9%), анемию (68 детей — 12%). У некоторых пациентов (165) выявляли одновременно сочетание двух или более осложнений. В группу сравнения вошел 291 ребенок с неосложненным течением ОКИ.

По анализируемым историям болезней были выделены основные факторы, которые могли увеличивать вероятность развития осложнений: возраст детей до 3 лет, хронические заболевания дыхательной, сердечно-сосудистой и/или бронхолегочной систем, аллергические реакции в анамнезе, сочетанная вирусно-бактериальная этиология ОКИ, сочетание ОКИ с острой респираторной инфекцией, тяжелая форма ОКИ, неэффективность (или неадекватность) стартовой терапии. Отсутствие результата от лечения регистрировали при необходимости

изменения схемы из-за сохранения или нарастания симптоматики спустя 2–3 суток от момента начала приема препаратов.

Вероятность развития события в группе оценивалась с помощью расчета отношения шансов (ОШ) по формуле:

$$\text{ОШ} = (N+/N-)/(n+/n-),$$

где N+ — число больных с развившимся осложнением на фоне воздействующего фактора, N– — число больных без осложнения на фоне воздействующего фактора, n+ — число больных с развившимся осложнением без воздействующего фактора, n– — число больных без осложнения и без воздействия фактора.

Результаты и обсуждение

Проведенный нами анализ показал, что наибольшая вероятность развития осложнений была отмечена при неэффективной или неадекватной стартовой терапии ОКИ. В этой группе детей, как видно по рис., шансы неблагоприятного течения увеличивались в 7,5 раз.



Повышенный риск осложненного течения имели пациенты с сочетанной вирусно-бактериальной этиологией инфекционной диареи, с тяжелыми формами, хроническими заболеваниями. Однако математическая оценка показала меньшую значимость этих факторов. Аллергическая патология и возраст детей от 1 до 3 лет оказывали еще менее выраженное влияние. Несомненно, у детей с различным сочетанием неблагоприятных условий вероятность осложнений возрастает, что диктует необходимость тщательной коррекции всех выявляемых изменений и дополнительного контроля состояния в динамике заболевания у этой группы пациентов.

Учитывая выявленное ведущее значение адекватности терапии на начальном этапе, схемы терапии были детально проанализированы. В настоящее время общепризнано, что основой лечения ОКИ должны быть энтеросорбенты, регидратационные растворы, пробиотики и, при наличии показаний, антибактериальные и/или противовирусные препараты [4, 21]. Применение этого комплекса в большинстве случаев купирует симптомы заболевания на 2-е или 3-и сутки от начала лечения. Отсутствие в назначениях сорбирующего и/или регидратационного состава сопровождалось у большинства детей пролонгированием интоксикационного и диарейного синдромов, нередко с нарастанием тяжести состояния, необходимостью госпитализации и изменения схемы терапии. В этих ситуациях осложнения регистрировали наиболее часто. Из энтеросорбентов в нашей практике наиболее часто применяются диоксид кремния коллоидный (Полисорб) как лекарственный препарат с очень быстрым началом действия и выраженной эффективностью, а также диоктаэдрический смектит (Смекта) как имеющий наибольшее число исследований, подтверждающих его результативность в педиатрии. Регидратационные растворы, согласно действующим на сегодняшний день рекомендациям, для детей должны иметь осмолярность в пределах 200–250 мОсмоль/л. Этому соответствуют Адиарин Регидро, БиоГая ОРС, Регидрон Био, Гидровит. Сниженная осмолярность способствует уменьшению общего необходимого ребенку объема жидкости за счет улучшения всасываемости, более быстрому купированию симптомов ОКИ и оптимизации работы почек. Среди огромного числа пробиотиков стоит выделить те, которые показали свою эффективность и безопасность в проведенных нами исследованиях. Это Линекс Форте, Адиарин Пробио, БиоГая, Нормобакт L, Флорек, Энтерол. На сегодняшний день доказано, что они обладают выраженным антагонистическим действием против различных возбудителей ОКИ, непосредственно участвуют в пищеварительных процессах, всасывании и синтезе витаминов, моторике желудочно-кишечного тракта, тем самым способствуя купированию симптоматики. Антибактериальная терапия должна сопровождаться назначением пробиотиков. При выборе антибиотика следует учитывать возможные нежелательные эффекты на состояние желудочно-кишечного тракта, микрофлоры и другие побочные действия.

Из наиболее безопасных и в то же время эффективных при различных бактериальных кишечных инфекциях, включая сальмонеллез и дизентерию, можно выделить нифуроксазид (Энтерофурил, Стопдиар), рифаксимин (Альфа нормикс) и нифурател (Макмирор), которые, по результатам проведенных исследований, показали высокую эффективность одновременно с очень редкими эпизодами неярко выраженных нежелательных явлений. Из противовирусной терапии, при наличии симптомов вирусной диареи, нами с успехом использовались Генферон Лайт, Виферон, комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП), умефеновир (Арбидол).

Из назначений, не приводящих к купированию симптомов ОКИ, следует выделить использование антибактериальных препаратов при клинике вирусной диареи. Это также сопровождалось увеличением продолжительности заболевания, нередко нежелательными проявлениями с развитием тех или иных осложнений и заменой терапии с учетом выявлявшихся отклонений. Было обращено внимание на применение у некоторых детей антибиотика в качестве стартовой монотерапии, что оказывало наиболее неблагоприятное влияние на течение ОКИ вирусной этиологии.

У детей, не получавших с первых дней заболевания пробиотиков, продолжительность рвоты и диареи была больше, что, очевидно, тоже способствовало развитию осложнений.

Выводы

ОКИ у детей нередко сопровождаются осложнениями, которые существенно увеличивают продолжительность заболевания и риск неблагоприятного исхода. Вероятность развития осложнений наиболее высока среди пациентов, получающих неадекватную неэффективную стартовую терапию. Основой профилактики осложненного течения ОКИ следует считать назначение комплексной схемы лечения, включающей энтеросорбент, регидратационный препарат, пробиотик и, по показаниям, антибактериальные или противовирусные лекарственные средства.

Литература

1. Liu L, Johnson H. L., Cousens S., Perin J. et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000 // *Lancet*. 2012. Vol. 379. P. 2151–2161.
2. Grech V., Calvagna V., Falzon A., Mifsud A. Fatal, rotavirus associated myocarditis and pneumonitis in a 2-year-old boy // *Ann Trop Paediatr*. 2001. Vol. 21. P. 147–148.
3. Cioc A. M., Nuovo G. J. Histologic and in situ viral findings in the myocardium in cases of sudden, unexpected death // *Mod Pathol*. 2002. Vol. 15 (9). P. 914–922.
4. Учайкин В. Ф., Нисевич Н. И., Шамшева О. В. Инфекционные болезни у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. 688 с.
5. Rotavirus Infections: Epidemiology, Clinical Characteristics and Treatment Options. Ed. C. D. Zeni. New York: Nova Science Publishers Inc. 2014. 188 p.
6. Руженцова Т. А., Плоскирева А. А., Горелов А. В. Осложнения ротавирусной инфекции у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2016. № 2 (95). С. 38–43.
7. Руженцова Т. А. Диагностика и терапия поражений миокарда у детей, больных острыми кишечными инфекциями (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дис. ... д. м. н. М., 2016. 48 с.
8. Еремеева И. Г., Михайлова Е. В., Корженевич А. В., Жужукина О. В. Поражение сердечно-сосудистой системы при энтеровирусных менингитах у детей. Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей / Материалы 5-го конгресса детских инфекционистов. М., 2006. С. 107.
9. Руженцова Т. А., Плоскирева А. А., Щербаков И. Т., Исаева Е. И., Бондарева А. В., Горелов А. В. Поражения миокарда при Коксаки А вирусной инфекции // *Фундаментальные исследования*. 2015. № 1 (5). С. 1033–1037.
10. Штейнберг А. В. Менингиты энтеровирусной этиологии у детей: современные подходы к диагностике и особенности клинического течения // *Инфекционные болезни*. 2008. № 6 (1). С. 31–34.
11. Badorff C., Knowlton K. U. Dystrophin disruption in enterovirus-induced myocarditis and dilated cardiomyopathy: from bench to bedside // *Med. Microbiol. Immunol*. 2004. Vol. 193. P. 121–126.
12. Руженцова Т. А. Диагностика и терапия поражений миокарда у детей, больных острыми кишечными инфекциями (клинико-экспериментальное исследование). Дис. ... д. м. н. М., 2016. 389 с.
13. Захарова И. Н., Бережная И. В., Дмитриева Ю. А., Сугян Н. Г. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: что нового? // *Русский медицинский журнал*. 2015. № 3. С. 128.
14. Bartlett J. G. Antibiotic-associated diarrhea // *N Engl J Med*. 2002. Vol. 346. P. 334–339.
15. Barakat M., El-Kady Z., Mostafa M., Naglaa I., Ghazaly H. Antibiotic-associated Bloody Diarrhea in Infants: Clinical, Endoscopic and Histopathologic Profiles // *JPGN*. 2011. Vol. 52 (1). P. 60–64.
16. Руженцова Т. А. Значение пробиотических продуктов питания для современного человека // *Consilium medicum, гастроэнтерология*. 2012. № 2. С. 6–9.
17. Collado M. C., Meriluoto J., Salminen S. Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus // *Lett Appl Microbiol*. 2007. Vol. 45 (4). P. 454–460.
18. Martins F. S., Silva A. A., Vieira A. T. et al. Comparative study of *Bifidobacterium animalis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei* and *Saccharomyces boulardii* probiotic properties // *Arch Microbiol*. 2009. Vol. 191. P. 623–630.
19. Циммерман Я. С. Гастроэнтерология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 799 с.
20. Детская нефрология: Рук-во для врачей / Под ред. М. С. Игнатовой, 3-е изд. М.: МИА. 2011. 696 с.

21. Захарова И. Н., Есипов А. В., Дорошина Е. А., Ловердо Р. Г., Дмитриева Ю. А. Тактика педиатра при лечении острых гастроэнтеритов у детей: что нового? // Вопросы современной педиатрии. 2013. Т. 12. № 4. С. 120–125.
-

Т. А. Руженцова*¹, доктор медицинских наук, профессор
Н. А. Мешкова**

** ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва*

*** ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва*

¹ Контактная информация: ruzhencova@gmail.com

Рациональная профилактика осложнений острых кишечных инфекций в практике педиатра/ Т. А. Руженцова, Н. А. Мешкова

Для цитирования: Лечащий врач № 2/2019; Номера страниц в выпуске: 60-63

Теги: дети, инфекционная диарея, осложнения, ротавирус

© «Открытые системы», 1992-2019. Все права
защищены.