

Эффективность азитромицина и цефиксима в терапии острых кишечных инфекций с инвазивным типом диареи у детей

Н. Н. Смолянкин, А. И. Грекова, Л. П. Жаркова

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»
Минздрава России, Смоленск, Россия

Проведено сравнительное рандомизированное многоцентровое исследование клинической, микробиологической эффективности и безопасности азитромицина (Сумамед[®], Teva) и цефиксима (Супракс[®], Gedeon-Richter) при терапии острых кишечных инфекций (ОКИ) с инвазивным типом диарейного синдрома у детей. В большинстве случаев (85,4%) ОКИ были представлены сальмонеллезом, протекающим с высокой лихорадкой и наличием примеси крови в кале. Клиническая эффективность азитромицина составила 86,2%, цефиксима — 87,2% при сходной динамике основных клинических симптомов

заболевания. Микробиологическая эффективность азитромицина при всех ОКИ с инвазивным типом диареи у детей оказалась достоверно выше (83,3%), чем цефиксима — 58,3% ($p < 0,001$). Микробиологическая эффективность азитромицина при сальмонеллезе составила 81,8%, цефиксима — 52,6%. Проведенное КИ подтвердило высокую безопасность применяемых антибиотиков.

Ключевые слова: инвазивная диарея, дети, шигеллез, сальмонеллез, азитромицин, цефиксим.

Comparative Efficacy of Azithromycin and Cefixime in the Treatment of Acute Infectious Invasive Diarrhea in Children

N.N. Smolyankin, A.I. Grekova, L.P. Zharkova

Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

This paper describes a multicenter, randomized study to compare clinical and microbiological efficacy, and safety of azithromycin (Sumamed[®], Teva) and cefixime (Suprax[®], Gedeon-Richter) in the treatment of acute infectious invasive diarrhea in children. In most patients (85.4%), the etiology of acute invasive diarrhea was salmonellosis, presenting with fever and blood in stool. Clinical efficacy of azithromycin was 86.2% compared to 87.2% for cefixime, with the similar clinical resolution

of signs and symptoms. Overall microbiological efficacy of azithromycin in children with acute infectious invasive diarrhea was significantly higher than that of cefixime (83.3% vs. 58.3%; $p < 0.001$). Microbiological efficacy in the treatment of salmonellosis was 81.8% and 52.6% for azithromycin and cefixime, respectively. Both antimicrobial agents have demonstrated a favorable safety profile.

Key words: invasive diarrhea, children, shigellosis, salmonellosis, azithromycin, cefixime.

Контактный адрес:
Николай Николаевич Смолянкин
Эл. почта: smolankin@mail.ru

Острые кишечные инфекции (ОКИ) занимают ведущее место в инфекционной патологии детского возраста, уступая по массовости и экономическому ущербу только острым респираторным инфекциям. И хотя в последнее время в этиологической структуре ОКИ преобладают вирусные заболевания [1], тем не менее остаются актуальными заболевания, вызванные грамотрицательными патогенными бактериями (*Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Escherichia coli*, *Yersinia* spp., *Vibrio cholerae*), протекающие, как правило, в наиболее тяжелых формах [1, 2].

Согласно официальным данным, в РФ в 2012 г. заболеваемость сальмонеллезами составила 36,6 на 100 тыс. населения, в ряде случаев регистрировались летальные исходы, в том числе и среди детей [3]. В этом же году были зарегистрированы 102 очага групповой заболеваемости сальмонеллезом с общим числом пострадавших 1975 человек, что составило 3,5% в структуре всех очагов. Среди заболевших преобладало городское население (>85%), что связывают с интенсификацией производства продуктов питания, расширением производства различных полуфабрикатов и готовых блюд, реализуемых через торговую сеть, развитием сети общественного питания и т. д. [3]. Причем в этиологической структуре преобладали сальмонеллы группы D (*S. enteritidis*), составляя в среднем 83% всех диагностированных случаев. Кроме того, в последние годы отмечается рост удельного веса сальмонелл группы C (*S. infantis*), выделяемых из внешней среды и пищевых продуктов [3]. В порядке сравнения: уровень заболеваемости бактериальной дизентерией в последние годы снизился до наиболее низких цифр за весь период наблюдения. Так, заболеваемость шигеллезами в 2012 г. составила 9,38 случаев на 100 тыс. населения [4], причем среди детей до 14 лет — 31,42 на 100 тыс. детского населения [4]. При этом сохраняется неравномерное распределение заболеваемости по субъектам РФ, что в значительной степени зависит от социально-экономических условий. В 2012 г. наиболее неблагополучными были признаны: Сибирский (20,34 на 100 тыс. населения) и Северо-Кавказский (18,06 на 100 тыс. населения) федеральные округа. Однако на общем фоне снижения заболеваемости дизентерией в РФ ежегодно регистрируется 40–60 вспышек, реализуемых преимущественно пищевым и водным путями [3]. В этиологической структуре в 2012 г. было зарегистрировано 50% бактериологически подтвержденных случаев дизентерии Флекснера и 47% — дизентерии Зонне [3].

Этиотропная терапия ОКИ у детей представляет определенные сложности в связи с повсемест-

ным распространением полирезистентных штаммов возбудителей ОКИ и их биологической особенностью — активно формировать устойчивость к антибактериальным препаратам. Широко применяемые ранее у детей такие *антимикробные препараты* (АМП), как фуразолидон, гентамицин и хлорамфеникол, сегодня не используются в связи с фармакокинетическими особенностями и токсичностью. Появились данные о высокой эффективности при инвазивных типах диареи фторхинолонов, что обусловлено особенностями их фармакокинетики, биодоступностью и высокой чувствительностью к ним сальмонелл и шигелл [1, 5–7], но возрастные ограничения в отношении фторхинолонов в России до сих пор не сняты, несмотря на их практически доказанную безопасность для детей.

Перспективным является использование азитромицина и цефалоспоринов III поколения, которые характеризуются наличием значимой *in vitro* активности в отношении сальмонелл и шигелл [6, 7].

В настоящее время использование у детей традиционных пероральных антибиотиков ограничено их низкой активностью в отношении циркулирующих возбудителей ОКИ, возможностью развития серьезных нежелательных эффектов, возрастными пределами, что обуславливает активную разработку детских форм эффективных АМП. Поэтому поиск и внедрение высокоэффективных антибиотиков для лечения инвазивных диарей бактериальной этиологии остается актуальным и приоритетным направлением в детской инфекционной патологии.

Целью исследования явилось определение роли шигелл и сальмонелл в этиологической структуре ОКИ с инвазивным типом диареи у детей, изучение клинической и микробиологической эффективности, а также безопасности азитромицина и цефиксима при терапии ОКИ с инвазивным типом диарейного синдрома у детей.

Материал и методы

Проведено многоцентровое проспективное открытое сравнительное рандомизированное *клиническое исследование* (КИ) на базе детских инфекционных стационаров в городах Смоленск, Рославль, Вязьма, Сафоново, Ярцево и Брянск. В соответствии с протоколом КИ в исследование включались дети в возрасте от 1 года до 14 лет, госпитализированные в профильные стационары с симптоматикой ОКИ с инвазивным типом диарейного синдрома. Пациентам, включенным в исследование, в качестве этиотропной терапии назначали: азитромицин (Сумамед[®], Teva) внутрь в дозе 10 мг/кг/сутки — в 1-й день и 5 мг/кг/сут —

Таблица 1. Распределение детей с ОКИ с инвазивным типом диареи по степени тяжести, возрасту и месту проживания

Степень тяжести течения ОКИ	Центры (абс./%)						Всего
	1	2	3	4	5	6	
Возраст 1–3 года							
Тяжелая	64/61,5	7/58,3	7/87,5	11/78,5	19/65,5	14/77,8	122/65,9
Среднетяжелая	22/34,3	4/57	2/28,5	4/36,3	3/15,8	2/14,2	37/30,3
Среднетяжелая	42/65,6	3/43	5/71,5	7/63,7	16/81,2	12/85,8	85/69,7
Возраст 4–6 лет							
Тяжелая	20/19,3	1/8,4	1/12,5	2/14,3	7/24,2	2/11,1	33/17,8
Среднетяжелая	6/30	0	0	0	2/28,6	0	8/24,2
Среднетяжелая	14/70	1/100	1/100	2/100	5/71,4	2/100	25/75,8
Возраст > 6 лет							
Тяжелая	20/19,3	4/33,3	0	1/7,2	3/10,3	2/11,1	30/16,3
Среднетяжелая	5/25	2/50	0	0	2/66,7	0	9/30
Среднетяжелая	15/75	2/50	0	1/100	1/33,3	2/100	21/70

Примечание. 1 – Смоленск, 2 – Рославль, 3 – Вязьма, 4 – Сафоново, 5 – Ярцево, 6 – Брянск.

со 2-го по 5-й дни терапии один раз в день (группа АЗ) или цефиксим (Супракс®, Gedeon Richter) внутрь в дозе 8 мг/кг/сутки один раз в день курсом 5 дней (группа ЦМ). Распределение АМП осуществлялось с использованием рандомизационного кода (метод случайных чисел), разработанного для каждого центра.

Критериями включения в исследование были: наличие ОКИ с инвазивным типом диарейного синдрома (повышение температуры тела >37,5 °С, жидкий стул с наличием патологических примесей в виде слизи, зелени, крови), возраст от 1 года до 14 лет, госпитализация в профильные стационары, подписание информированного согласия родителей на участие в КИ, отсутствие в лечении системной *антимикробной терапии* (АМТ) в течение 72 часов до госпитализации и взятие материала для бактериологического исследования до начала фармакотерапии. Обязательным условием являлось отсутствие в анамнезе гиперчувствительности к макролидным и бета-лактамам антибиотикам, тяжелые заболевания печени и почек в анамнезе, наличие сопутствующей острой инфекции другой локализации.

В процессе КИ анализировались следующие показатели: возраст пациентов, тяжесть заболевания, диагностика ОКИ (клиническая, бактериологическая), ежедневная оценка общего состояния и симптомов заболевания, безопасность лечения, использование других медикаментозных средств и исходы заболевания.

Полученные данные обрабатывались с использованием компьютерной программы LRTI Treatment

Evaluation, разработанной на основе базы управления данными Microsoft Access для Windows 2000. Статистический анализ выполнялся в системе SAS (программный пакет SAS Institute, США, версия 8.2). Описательная статистика, включающая количество наблюдений, частоту и долю (%) от общего числа случаев, была выполнена для всех анализируемых показателей.

Результаты исследования

Всего в КИ было включено 185 пациентов: в Смоленске – 104, Рославле – 12, Вязьме – 8, Сафоново – 14, Ярцево – 18, Брянске – 18. Закончили исследование 181 ребенок (97,8%). Среди заболевших преобладали дети в возрасте от 1 до 3 лет (61,5%), в 2 раза реже госпитализировались дети в возрасте 4–6 лет (19,3%) и дети старше 6 лет (19,3%). Распределение детей по тяжести заболевания показало, что среди включенных в исследование преобладали дети со средней степенью тяжести ОКИ – 131 (70,9%), а тяжелые формы диагностировались у 54 (29,1%) пациентов (табл. 1).

Анализ распределения пациентов с ОКИ показал, что в целом детей, получающих *азитромицин* (АЗ), оказалось меньше, чем детей, получающих *цефиксим* (ЦМ) ($p=0,1$). Однако в центрах 1 и 2 количество пациентов, получающих АЗ, оказалось достоверно меньше, чем в группе ЦМ ($p<0,05$), а в центрах 3, 4 и 6 – больше (табл. 2). Распределение пациентов по полу показало, что мальчиков, включенных в исследование, оказалось больше, чем девочек ($p=0,01$).

Таблица 2. Распределение пациентов с ОКИ с инвазивным типом диареей по группам лечения и полу (n/%)

Показатель	Центры						Всего
	1	2	3	4	5	6	
АЗ	40/38,4	5/41,6	7/87,5*	8/57,1*	14/48,2	13/72,2*	87/47
ЦМ	64/61,6*	7/58,4*	1/12,5	6/42,9	15/51,8	5/27,8	98/53
Мальчики	58/55,8	7/58,3	5/62,5**	7/50	17/58,6	12/66,7**	106/57,3
Девочки	46/44,2	5/41,7	3/37,5	7/50	12/41,4	6/33,3	79/42,7

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p = 0,01$

В большинстве случаев диагноз ОКИ устанавливался по клинической симптоматике заболевания. У детей при поступлении имелись: повышение температуры тела, болевой синдром (92,3%), рвота (44,1%), диарейный синдром (100%), примесь слизи в кале (98,8%), «зелень» (97,0%) и «кровь» в кале (26,2%). Кроме того, у большинства (84,5%) детей выявлялся метеоризм, а у трети (26,8%) пациентов — «тенезмы» (эквиваленты тенезмов) и признаки эксикоза (10,1%). При первичном осмотре детей, без микробиологического исследования, симптоматика ОКИ была сходной как при сальмонеллезе, так и при шигеллезе.

Клинические проявления ОКИ

Все дети, включенные в КИ, имели повышение температуры тела в среднем до $38,7 \pm 0,53$ °C, в группе детей, получавших АЗ — $38,6 \pm 0,48$ °C, ЦМ — $38,7 \pm 0,56$ °C.

Боль в животе. Болевой синдром оценивался как «выраженный», «умеренный», «слабый» и «отсутствует». Наиболее частым оказался болевой синдром «слабой» интенсивности, который регистрировался у 102 (60,7%) детей, «умеренную» интенсивность имели 48 (28,6%) детей, «выраженную» — 5 (3%), а у 15 (7,7%) пациентов болевой синдром отсутствовал. В группе детей с ОКИ, получавших АЗ, «слабый» болевой синдром имели 48 (60,8%) пациентов, «умеренный» — 17 (21,5%), «тяжелый» — 4 (5,1%) и «отсутствовал» у 10 (2,7%). В группе детей, получавших ЦМ, «слабый» болевой синдром имели 54 (60,7%) пациентов, «умеренный» — 31 (34,8%), «тяжелый» — 1 (1,1%) и «отсутствовал» у 3 (3,4%).

Все дети на момент поступления в стационар имели **диарейный синдром** различной степени выраженности. У большинства (64,3%) пациентов диарея расценивалась как «частая», у трети (33,9%) — «умеренная» и у 1,8% детей — «профузная» диарея.

Распределение детей в группах лечения показало, что обе группы не имели достоверных разли-

чий по выраженности диарейного синдрома. Так, в группе АЗ «умеренную» диарею имели 34,2% пациентов, «частую» — 64,6% и «профузную» — 1,3%, а в группе ЦМ «умеренная» диарея диагностировалась у 33,7% пациентов, «частая» — у 64,0% и «профузная» — у 2,3%.

Среди характерных симптомов ОКИ с инвазивным типом диареи у трети (26,8%) детей диагностировались **тенезмы**. В случаях слабой степени выраженности в группе детей, принимавших АЗ, таких детей оказалось больше (26,6%), чем в группе ЦМ (18%) ($p < 0,001$). Тенезмы умеренной интенсивности отмечались у 4,8% детей, из них в группе АЗ — у 3,8%, а ЦМ — у 5,6% ($p < 0,05$) детей.

Патологические примеси в стуле

Слизь в стуле присутствовала у 98,8% детей, включенных в КИ, при этом в группе АЗ — у 98,7%, в группе ЦМ — у 98,9% детей. **Кровь** в стуле определялась у 26,2% детей, из них у 33,3% пациентов, принимавших АЗ и у 23,2% — ЦМ ($p < 0,001$). **Зеленую** окраску стула имели 97,02% детей, в группе терапии АЗ — 94,9%, в группе ЦМ — 97,02% детей.

Помимо характерной симптоматики ОКИ с инвазивным типом диареи у 84,5% детей имелись проявления **метеоризма**, в большинстве случаев (76,8%) со слабой степенью выраженности и лишь у некоторых (7,7%) пациентов — умеренной степени выраженности.

В группе детей, получающих АЗ, слабо выраженный метеоризм имели 72,2% и умеренно выраженный — 6,3%, а в группе принимавших ЦМ — 80,9% и 9,0% соответственно.

Микробиологическая диагностика

Микробиологическая диагностика проводилась, по возможности, у всех детей, включенных в КИ, составив в целом 98,4%.

В группе детей, получавших АЗ, микробиологическая диагностика была проведена у 98,9%. В группе детей, принимавших ЦМ — у 97,9%.

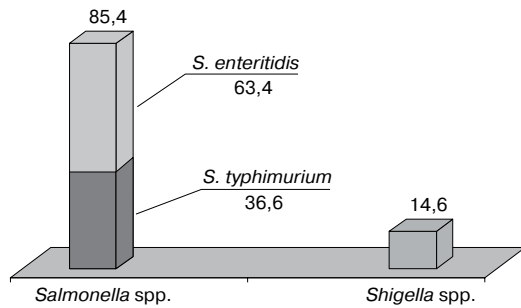


Рис. 1. Этиологическая структура возбудителей ОКИ с инвазивным типом диареи (в %).

Идентификация возбудителей ОКИ с инвазивным типом диареи осуществлялась в бактериологических лабораториях по месту госпитализации пациентов, а определение чувствительности к антибиотикам проводилось в бактериологической лаборатории НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск).

Лабораторное бактериологическое подтверждение диагноза было получено у 48 пациентов (26,4%), отрицательный результат имели 134 (73,6%) ребенка.

При микробиологическом исследовании оказалось, что ОКИ с выявленной симптоматикой инвазивного типа диареи в 85,4% случаев были представлены сальмонеллезом. Было выделено 48 штаммов патогенных микроорганизмов (рис. 1), среди них сальмонеллы — 41 штамм (85,4%), в том числе группы В (*S. typhimurium*) — 15 (36,6%) и группы D (*S. enteritidis*) — 26 (63,4%), Нехарактерными симптомами для сальмонеллеза были высокий уровень лихорадки, что, как правило, наблюдается при септических формах заболевания, и наличие патологических примесей в виде «крови».

Шигеллы были выделены только у 7 (14,6%) госпитализированных пациентов, из них *S. sonnei* — 3 (42,9%), *S. flexneri* — 3 (42,9%) и *S. boydii* — 1 (14,2%). Только у части детей присутствовали характерные симптомы шигеллезов, такие как тенезмы — у 26,8% и «кровь» в стуле — у 26,2%.

Все выделенные штаммы микроорганизмов оказались чувствительными к АЗ и ЦМ.

Распределение возбудителей ОКИ в зависимости от терапии было следующим. Так, в группе пациентов, получавших АЗ, было выделено 24 микроорганизма (27,9%), из них сальмонеллы — 22 штамма (25,6%) и шигеллы — 2 штамма (2,3%); в группе детей, принимавших ЦМ — 24 микроорганизма (25,0%), из которых сальмонеллы — 19 штаммов (19,8%) и шигеллы — 5 штаммов (5,2%).

Идентификация возбудителей ОКИ в группе детей, принимавших АЗ, показала, что среди сальмонелл оказалось 10 штаммов *S. enteritidis* (45,5%) и 12 (54,5%) *S. typhimurium*, а среди шигелл (*S. sonnei* + *S. flexneri*) — 2 штамма (8,3%). В группе пациентов, получавших ЦМ, *S. enteritidis* составили 16 штаммов (84,2%), *S. typhimurium* — 3 штамма (15,8%), а шигеллы (*S. sonnei* + *S. flexneri*) — 5 штаммов (20,8%).

Согласно современным рекомендациям, АМП показаны при инвазивных и секреторных диареях у детей раннего возраста, а также пациентам всех возрастных групп при тяжелых формах ОКИ [8–10].

Вопрос этиотропной терапии острых бактериальных кишечных инфекций в детской практике достаточно сложен: с одной стороны, использование антибиотиков при легких и среднетяжелых формах инвазивных диарей ряд исследователей считает нецелесообразным, с другой — есть указания на то, что применение данной группы препаратов уменьшает длительность лихорадочного периода и выраженность диарейного синдрома, при этом сокращается период бактериовыделения и снижается риск формирования бактерионосительства [8–10].

Основными критериями для назначения АМТ при КИ являлись первичный осмотр пациента и визуальное исследование фекалий (оценка наличия крови и слизи), которые позволяют со значительной долей вероятности судить о возможной инвазивной этиологии диареи до получения результатов бактериологического исследования [5].

Учитывая сходную клиническую симптоматику ОКИ, распределение детей в группы лечения оказалось сопоставимым. Так, в группы детей, принимавших АЗ и ЦМ, в большинстве случаев вошли пациенты с бактериологически подтвержденным сальмонеллезом (25,3 и 24,5% соответственно), а количество детей с шигеллезом оказалось достоверно больше в группе терапии ЦМ.

Клиническая эффективность терапии ОКИ

Завершили участие в КИ 181 (97,8%) пациент, а 4 (2,2%) пациента были выведены из исследования в связи с возникновением *нежелательных явлений* (НЯ).

В соответствии с протоколом КИ клиническая эффективность оценивалась на 3-й и 6-й дни лечения. Оценка клинической эффективности на 3-й день терапии позволила оценить её только у части детей: так, в группе АЗ положительная динамика наблюдалась у 35 (40,7%) детей, и в группе ЦМ — у 42 (43,8%) детей. Клиническая неэффективность

отмечена, соответственно, у 9 (10,5%) и 14 (14,6%) пациентов, а у 42 (48,8%) и 39 (41,6%) пациентов оценить эффективность оказалось невозможным (состояние без значимой динамики).

Изучение динамики основных клинических проявлений ОКИ с инвазивным типом диареи при завершении курса АМТ показало, что снижение температуры тела до нормальных значений произошло на 4-й день терапии в среднем до $36,8 \pm 0,53$ °C ($p < 0,001$), в том числе в группе АЗ — до $36,9 \pm 0,57$ °C ($p < 0,001$) и в группе ЦМ — $36,8 \pm 0,5$ °C ($p < 0,001$). У 165 (98,2%) детей болевой синдром отсутствовал. При сравнении результатов купирования болевого синдрома в группах детей, получавших АЗ и ЦМ, различий не было выявлено (98,7 и 97,8% соответственно). При этом «выраженный» болевой синдром купировался ко 2 дню терапии в обеих группах, «умеренный» — к 5 дню в группе ЦМ, а в группе АЗ — к 4 дню ($p < 0,001$). «Слабый» болевой синдром в целом купировался к 6–7 дням терапии и сохранялся у 3 пациентов после лечения, из них у 1 ребенка, принимавшего АЗ, и у 2 детей, получавших ЦМ.

Динамика разрешения диарейного синдрома показала, что в целом нормализацию стула к визиту 6 (5-й день лечения) имели 89,3% детей, среди них в группе АЗ — 93,7% и в группе ЦМ — 85,4% ($p < 0,05$). При выписке детей из стационара (визит 7) данный показатель составлял 98,8% в целом, в том числе в группах лечения: АЗ — 98,7% и ЦМ — 98,9%.

Оценка разрешения диарейного синдрома в зависимости от степени его выраженности показала, что «профузная» диарея нормализовалась в обеих группах терапии на 2-й день приема препарата, «частая» — на 5-й день, а при «умеренной» симптоматика диареи сохранялась в последний день приема АМП у 10,7% детей, из них у 6,3% пациентов, принимавших АЗ, и у 14,6%, получавших ЦМ ($p < 0,001$).

На фоне проводимой АМТ у всех детей с умеренно выраженными тенезмами данный симптом разрешился на 2-й день лечения, а со слабой степенью их выраженности — на 3-й день.

К окончанию курса АМТ в обеих группах патологические примеси в виде слизи отмечались у 29,2% детей, из них в группе АЗ — 22,3% и группе ЦМ — 34,8% ($p < 0,05$). К моменту выписки из стационара слизь в стуле сохранялась у 17,3% пациентов (АЗ — у 15,2% и ЦМ — у 19,1%).

К 3-му дню терапии у всех детей на фоне проводимой АМТ «кровь» в стуле отсутствовала. При завершении курса антибактериальной терапии «зеленая» окраска стула сохранялась в целом

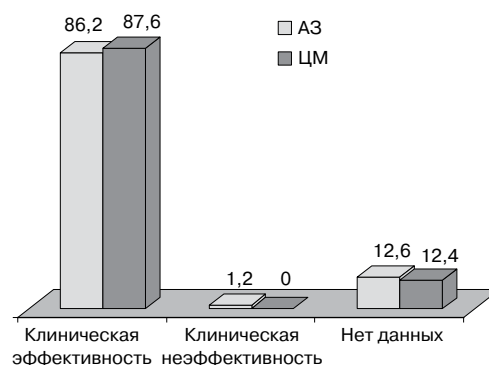


Рис. 2. Оценка клинической эффективности азитромицина и цеффиксима в терапии ОКИ с инвазивным типом диареи (в %).

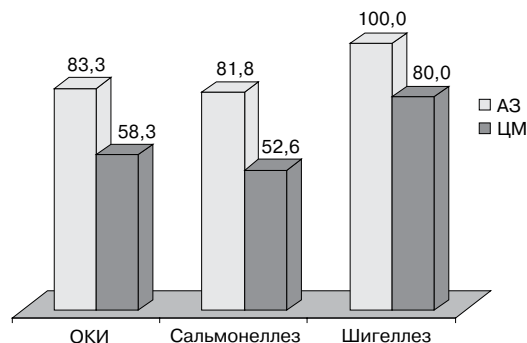


Рис. 3. Микробиологическая эффективность азитромицина и цеффиксима в терапии ОКИ с инвазивным типом диареи (в %).

у 22,02% пациентов, из них в группе АЗ — у 16,5% и в группе ЦМ — у 22,02% детей. При выписке из стационара изменение окраски стула сохранялось у 6,6% детей (АЗ — у 5,1% и ЦМ — у 6,6%).

Проявления метеоризма в группе детей, получающих АЗ, разрешились к 2-му дню терапии и в группе ЦМ — к 3-му дню.

Клиническая эффективность АЗ при выписке в целом составила 86,2%, ЦМ — 87,6%, эффективность не удалось оценить у 11 (12,6%) детей, принимавших АЗ, и у 12 (12,4%) детей, принимавших ЦМ, из-за отсутствия данных (рис. 2).

Клиническая неэффективность выявлена только у одного ребенка, принимавшего АЗ. Все дети были выписаны на 6-е сутки госпитализации, ни одному ребенку не потребовалась дополнительная антибактериальная терапия.

Микробиологическая эффективность ОКИ

Контрольное микробиологическое исследование при завершении курса антибактериальной терапии было проведено лишь у 94 детей, что составило 51,8%. В группе детей, принимавших

Таблица 3. Сопутствующая медикаментозная терапия при ОКИ с инвазивным типом диареи (в %)

Медикаментозные ЛС	Группа АЗ	Группа ЦМ	Всего
Регидрон	83,9	88,7	86,4
0,9% раствор NaCl	2,3	12,2	7,6
Энтеросорбенты	94,2	92,8	93,5
Антипиретики	68,9	63,3	64,8
Спазмолитики	6,9	7,1	7
Прокинетики	0	1	0,5
Гемостатики	5,7	10,2	8,6
Ферментные препараты	6,9	2	4,3
Пробиотики	9,1	22,4	18,9
КИП	3,4	3,1	3,2
Антигистаминные ЛС	0	3	1,6
Глюкокортикоиды	3,4	1	0,5

АЗ, микробиологическое исследование было проведено у 40 (46,5%), в группе ЦМ — у 54 (56,3%) детей.

При этом было выделено у всех детей 14 (7,6%) микроорганизмов, из них сальмонелл — 13 (7,03%) и шигелл — 1 (0,5%). Среди сальмонелл *S. enteritidis* составили 10 штаммов (76,9%), *S. typhimurium* — 3 штамма (23,1%), а шигеллы (*S. sonnei*) — 1 штамм (7,7%).

В группе АЗ было выделено 4 (16,7%) штамма сальмонелл, из них *S. enteritidis* — 2 штамма (50%), *S. typhimurium* — 2 штамма (50%), в группе ЦМ — 10 штаммов (41,7%), из них сальмонеллы — 9 штаммов (90%), среди которых *S. enteritidis* — 8 штаммов (88,9%), *S. typhimurium* — 1 штамм (11,1%), а шигеллы (*S. sonnei*) — 1 штамм (10%).

Таким образом, микробиологическая эффективность терапии ОКИ с инвазивным типом диареи составила в группе АЗ — 83,3%, а в группе ЦМ — 58,3% ($p < 0,001$). При этом в группе детей, принимавших АЗ, с подтвержденным диагнозом сальмонеллеза микробиологическая эффективность составила 81,8%, а с подтверждением шигеллеза — 100% (рис. 3). В группе детей, пролеченных ЦМ, микробиологическая эффективность в группе с подтвержденным сальмонеллезом составила 52,6% ($p < 0,001$), а в группе шигеллеза — 80% ($p < 0,001$). Это, по-видимому, можно объяснить способностью макролидных антибиотиков, в частности АЗ, проникать в лимфоидные образования слизистого слоя тонкого кишечника (пейеровы бляшки, солитарные фолликулы), где собственно и размножаются сальмонеллы (внутриклеточное паразитирование) [11, 12].

Микробиологическая неэффективность при сальмонеллезе у детей, принимавших АЗ, соста-

вила 16,7%, в группе ЦМ — 47,4% ($p < 0,001$), в то время как при шигеллезе — 0 и 20% соответственно.

Безопасность терапии

Проведенное КИ подтвердило высокую безопасность как азитромицина, так и цефиксима. *Нежелательные лекарственные реакции* (НЛР) в виде пятнисто-папулезной сыпи, появившейся на второй день АМТ, были выявлены у 4 детей, из них у одного, принимавшего АЗ, и у 3, принимавших ЦМ. НЛР были зафиксированы в центрах 1, 5 и 6, протекали без повышения температуры тела, были расценены как средней тяжести, что потребовало отмены препарата и дополнительной медикаментозной терапии (антигистаминные препараты внутрь и глюкокортикоиды парентерально). Все пациенты с НЛР были выведены из исследования.

Сопутствующая медикаментозная терапия

Помимо антимикробной химиотерапии всем детям назначались: регидратационная терапия, преимущественно оральная (регидрон) — у 86,4%, и лишь в тяжелых случаях парентеральная — у 7,6% детей. В связи с наличием метеоризма большинству детей назначались внутрь энтеросорбенты (в 93,5% случаев). Кроме того, по показаниям использовались жаропонижающие препараты (64,8%), спазмолитики (7%), прокинетики (0,5%), гемостатики (8,6%), ферментные препараты (4,3%), пробиотики (18,9%), КИП — в 3,2% случаев.

При появлении симптомов НЛР применялись антигистаминные ЛС (клемастин, кларитин) — у 1,6% и глюкокортикоиды (дексаметазон) — у 0,5% больных (табл. 3).

Обсуждение результатов

В проведенном клиническом исследовании первоначальный диагноз ОКИ устанавливался по клинической симптоматике заболевания. В настоящее время имеются сведения, что первичный осмотр пациента и визуальное исследование фекалий (оценка наличия крови и слизи) позволяют со значительной долей вероятности судить о возможной инвазивной этиологии диареи до получения результатов бактериологического исследования [5].

Выбор АМП для терапии ОКИ с инвазивным типом диареи был основан на результатах опубликованных исследований. Так, в «двойном слепом» рандомизированном исследовании, проводимом W. A. Khan, C. Seas, U. Dhar с соавторами в 1996 г. в Бангладеш, была доказана эффективность азитромицина в терапии шигеллезом у взрослых. Сравнивались клиническая и микробиологическая эффективность *азитромицина* (АЗ) и *ципрофлоксацина* (ЦФ), назначаемых в течение 5 дней. Клиническая и бактериологическая эффективность АЗ и ЦФ были сопоставимыми (82% vs 89% и 94% vs 100% соответственно). При изучении чувствительности оказалось, что все штаммы шигелл ($n=70$) были чувствительны к АЗ и ЦФ [13]. Позднее (в 1997 г.) в Индии было проведено многоцентровое рандомизированное исследование эффективности АЗ в сравнении с *хлорамфениколом* (ХФ) при тифозной лихорадке у взрослых, вызванной *S. typhi* и *S. paratyphi*. Целью этого КИ было сравнение клинической и микробиологической эффективности АЗ и ХФ. Препараты назначались внутрь: АЗ — 500 мг/сутки в течение 7 дней и ХФ — 2–3 г/сутки в 4 приема в течение 14 дней. Клиническое выздоровление/улучшение отмечалось на 8-й день у 86% пациентов, получавших АЗ, и у 88% пациентов, получавших ХФ. Эрадикация сальмонелл из крови в 100% случаев отмечалась на 8-й день в группе АЗ и только на 14-й день в группе ХФ [14].

В педиатрической практике клиническая и микробиологическая эффективность АЗ в сравнении с налидиксовой кислотой изучалась врачами Израиля (в 2004 г.) при шигеллезах у детей. Авторы исследования продемонстрировали превосходство терапии АЗ при терапии шигеллезом у детей и подходящую альтернативу налидиксовой кислоте. По мнению авторов, темпы клинического улучшения и эрадикация шигелл наиболее вероятно связаны с высокими внутриклеточными концентрациями АЗ [15].

Изучение бактериологической и клинической эффективности *цефиксима* (ЦМ) и инъекционных

ЦС III поколения в лечении ОКИ у детей было проведено в 2007 г. на Украине. В ходе проведенного исследования авторами была показана равная клиническая эффективность ЦМ и парентеральных ЦС III поколения, а также высокая чувствительность к ЦМ шигелл, эшерихий и сальмонелл [16, 17].

За рубежом были проведены открытые клинические исследования ЦМ при брюшном тифе у детей. Препарат назначался в дозе 20 мг/кг в 2 приема в течение 12 дней. Авторы КИ подтвердили высокую эффективность терапии ЦМ с быстрой положительной клинической динамикой и хорошую переносимость [18]. В Институте тропической медицины (г. Асунсьон, Парагвай) было проведено КИ по оценке эффективности ЦМ и АЗ у детей с шигеллезом. Клиническая эффективность ЦМ составила 93%, а АЗ — 78% ($p=0,1$). Продолжительность диареи с момента начала лечения составила $2,5\pm 2,3$ дней в группе ЦМ и $3,9\pm 1,9$ дней в группе АЗ ($p<0,1$). НЛР в виде рвоты и пятнисто-папулезной сыпи были выявлены у 2 пациентов в группе АЗ и у 3 в группе ЦМ. В этом КИ наиболее часто выделяемым возбудителем была *S. flexneri* (в 73 и 87% случаев в группах АЗ и ЦМ соответственно). Эрадикация возбудителя на 3-й день терапии была достигнута у 59% пациентов из группы ЦМ и у 93% пациентов из группы АЗ ($p<0,01$) [19].

В России проведено исследование эффективности ЦМ у 25 детей в возрасте от 8 месяцев до 6 лет. Препарат назначался в виде монотерапии 15 пациентам и в режиме ступенчатой терапии (цефотаксим в/м 2 дня, с последующим переходом на ЦМ) — 10 детям. ЦМ назначался в виде суспензии в дозе 8 мг/кг однократно или в 2 приема, курсом 7 дней. Эффективность этиотропной терапии оценивалась по улучшению клинической картины заболевания (длительности лихорадки, интоксикации, диарейного синдрома, регистрации патологических примесей в испражнениях) и динамики лабораторных показателей: гемограммы, копроцитограммы, сроков и частоты бактериологической санации организма. Кроме того, учитывалась переносимость препарата и развитие возможных нежелательных эффектов. Была установлена высокая чувствительность циркулирующих штаммов возбудителей ОКИ к ЦМ. Доказана клиническая эффективность ЦМ, заключающаяся в быстром купировании общеинфекционного и диарейного синдромов и нормализации копроцитологических показателей. Микробиологическая санация была достигнута у 88% детей с установленной этиологией ОКИ [20].

Проведенное нами КИ по оценке клинической и микробиологической эффективности, а также безопасности азитромицина и цефиксима при терапии ОКИ с инвазивным типом диарейного синдрома у детей показало следующее. Учитывая сходную клиническую симптоматику ОКИ с инвазивным типом диареи, распределение детей в группы лечения оказалось сопоставимым. Так, в группы детей, принимавших АЗ и ЦМ, в большинстве случаев вошли пациенты с бактериологически подтвержденным сальмонеллезом (25,3 и 24,5% соответственно), а количество детей с шигеллезом оказалось достоверно больше в группе терапии ЦМ (5,1%).

По нашим данным, среди детей с инвазивными формами ОКИ, включенных в КИ, преобладали дети раннего возраста (65,9%) со среднетяжелым течением (69,7%) заболевания. У части (10,1%) детей данной группы присутствовали симптомы эксикоза, что расценивалось нами как отягощающий фактор течения заболевания. Тяжелое течение ОКИ, при котором показано назначение АМТ, было выявлено у 30,3% детей раннего возраста и у 24,2% пациентов в возрасте 4–6 лет. Тем не менее, всем детям, имеющим симптомы инвазивных форм ОКИ, назначалась АМТ.

Проведенное сравнительное исследование АЗ и ЦМ при ОКИ с инвазивным типом диареи продемонстрировало высокую клиническую эффективность, которая составила в группе АЗ – 86,2%, в группе ЦМ – 87,2% (см. рис. 2). Статистически значимых различий в динамике клинических симптомов ОКИ не было выявлено.

Микробиологическая эффективность терапии ОКИ с инвазивным типом диареи оказалась достоверно выше у детей из группы АЗ, которая составила 83,3%, а в группе ЦМ – 58,3% ($p < 0,001$). При этом

в группе детей с подтвержденным сальмонеллезом, принимавших АЗ, микробиологическая эффективность составила 81,8%, а пролеченных ЦМ – 52,6% ($p < 0,001$). Полученные результаты можно объяснить способностью макролидных антибиотиков, в частности АЗ, проникать в лимфоидные образования слизистого слоя тонкого кишечника (пейеровы бляшки, солитарные фолликулы), где собственно и размножаются сальмонеллы (внутриклеточное паразитирование) [11, 12].

Проведенное КИ подтвердило высокую безопасность азитромицина и цефиксима, применяемых в АМТ.

Заключение

Результаты проведенного проспективного клинического исследования показали, что в настоящее время диагностика острых кишечных инфекций с инвазивным типом диареи по выраженности клинических симптомов без проведения бактериологического исследования затруднительна. В большинстве случаев (85,4%) был диагностирован сальмонеллез, протекающий с высокой лихорадкой и наличием примеси крови в кале. Оба АМП продемонстрировали высокую клиническую эффективность: азитромицин (Сумамед®) – в 86,2% и цефиксим (Супракс®) – в 87,2% случаев при сходной динамике основных клинических симптомов заболевания. Микробиологическая эффективность азитромицина при всех ОКИ с инвазивным типом диареи у детей оказалась достоверно выше (83,3%), чем цефиксима (58,3%) ($p < 0,001$). Микробиологическая эффективность при сальмонеллезе в случае азитромицина составила 81,8%, цефиксима – 52,6%. Проведенное КИ подтвердило высокую безопасность применяемых АМП.

Литература

1. Горелов А.В., Малиютина Л.Н., Усенко Д.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей. Пособие для врачей. М., 2006; 109 с.
2. Онищенко Г.Г. Заболеваемость острыми кишечными инфекциями в Российской Федерации. Иммунология 2008; 1:8-23.
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2013; 84-86. Доступно на <http://rosпотребнадзор.ru/document/doclad>.
4. Краморев С.А., Боровицкая В.В. Клинические осо-

бенности шигеллеза у детей. Доступно на <http://medsovet.pro>.

5. Страчунский Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск 2007; 287 с.
6. Веселов А.В., Козлов Р.С. Азитромицин: современные аспекты клинического применения. Клин микроб антимикроб химиотер 2006; 8(1):18-32.
7. Иванов А.С. Современные представления об антибиотикорезистентности и антибактериальной терапии сальмонеллёзов. Клин микроб антимикроб химиотер 2009; 11(4):305-26.
8. Краморев С.А., Боровицкая В.В. Острые кишечные инфекции у детей. Донецк, 2000.
9. Тимченко В.Н. Инфекционные болезни у детей. - СПб Спецлит., 2008; 607 с.
10. Учайкин В.Ф. Острые кишечные инфекции у детей

- (диагностика, классификация, лечение (пособие для врачей), М., 2003; 324 с.
11. Ахметова Д.Г. Сальмонеллы: молекулярные механизмы приспособленности и факторы. Доступно на <http://www.biotechlink.org/portal/Article.aspx?articleID=41>.
 12. Новокшинов А.А, Мазанкова Л.Н. Патогенетическое обоснование оптимальной терапии ОКИ у детей. Детские инфекции 2002; 1:32-7.
 13. Khan W.A., et al. Azithromycin is equivalent to ciprofloxacin in the treatment of shigellosis: results of a randomized, blinded, clinical trial. In: The 36th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, 1996: Abstr. LM29.
 14. Butler T., Spidhar C.B., Daga M.K. Treatment of typhoid fever with azithromycin vs chloramphenicol in randomized multicenter trial in India. In: The 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, 1997: abstr. LM-18.
 15. Miron D., Torem M., Merom R. Colodner Azithromycin as an alternative to nalidixic acid in the therapy of childhood shigellosis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(4):367-8.
 16. Волосовец А.П. Пероральные цефалоспорины в практике современной педиатрии. «Новости медицины и фармации». Антимикробная и противовирусная терапия. В помощь практическому врачу. - 2008 г. Доступно на <http://www.mif-ua.com/archive/article/4798>.
 17. Крамарев С.О., Дмитрієва О.А. Досвід застосування орального цефалоспориноу III покоління цефіксу (цефіксиму) в терапії гострих кишкових інфекцій у дітей. *Здоровье Украины* 2007; 11-12:70-1.
 18. Archambaud M., Gerbaud G. New extended-spectrum TEM-type beta-lactamase from *Salmonella enterica* subsp. *enterica* isolated in a nosocomial outbreak. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(2):458-61.
 19. Basualdo W., Arbo A. Randomized comparison of azithromycin versus cefexime for treatment of shigellosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:374-7.
 20. Тихомирова О.В., Ныркова О.И., Кветная А.С., Железова Л.И. Опыт использования пероральной формы цефалоспориноу III поколения в терапии бактериальных кишечных инфекций у детей. *Русский мед журн* 2007; 8:32.