

## НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ ЭНТЕРОИНВАЗИВНЫХ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Проф. В. П. МАЛЫЙ, канд. мед. наук О. В. ГОЛОЛОВОВА

Харьковская медицинская академия последипломного образования

**Представлена сравнительная характеристика вариантов эмпирической терапии с использованием препаратов из группы нитрофуранов для оценки их влияния на клиническое течение в комплексной терапии больных острыми кишечными инфекциями.**

*Ключевые слова:* острые кишечные инфекции, лечение, нитрофураны, фурамаг.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) являются одной из наиболее серьезных проблем современного здравоохранения как в развитых, так и в развивающихся странах. На сегодняшний день в структуре инфекционных заболеваний по частоте регистрации они уступают только респираторным вирусным инфекциям. Согласно данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется около 2 млрд больных с ОКИ, к тому же заболеваемость имеет тенденцию к возрастанию [1]. ОКИ являются управляемыми заболеваниями, поскольку показатели заболеваемости связаны с социально-экономическими и социально-гигиеническими условиями [2]. Во многом исходы ОКИ зависят от правильно проводимой терапии, которая позволяет существенно снизить риск неблагоприятных исходов. Поэтому вопросы рациональной терапии таких больных остаются одной из актуальных проблем на сегодняшний день.

Современная рациональная терапия ОКИ включает назначение антибактериальной, регидратационной терапии, использование вспомогательной (пробиотикотерапии и энтеросорбции) и диетотерапии.

Одним из сложных вопросов является выбор антибактериального препарата для проведения этиотропной терапии. Вместе с тем следует подчеркнуть, что патогенетическая и диетотерапия в сочетании с коррекцией микрофлоры должны рассматриваться как важнейшие компоненты лечения кишечных инфекций, а при легких формах заболевания могут быть эффективны и без применения antimicrobных препаратов. С другой стороны, этиотропные средства являются основой терапии при среднетяжелых и тяжелых (особенно генерализованных) формах заболевания, кроме того, они используются для лечения и профилактики бактерионосительства. Учитывая широкий профиль возбудителей, трудности быстрой микробиологической диагностики острых диарей, в большинстве случаев на первом этапе проводят эмпирическую этиотропную терапию. В связи с этим важно, чтобы антибактериальный препарат характеризовался широким антимикробным спектром, включающим, по возможности,

всех потенциальных возбудителей ОКИ. Необходимо также, чтобы препарат достигал высокой концентрации в содержимом кишечного тракта после перорального применения; оказывал минимальное отрицательное влияние на нормальную микрофлору кишечника; не вызывал побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Также важно, чтобы у энтеропатогенных бактерий как можно реже развивалась выраженная резистентность к данному препарату [3].

Неизменной популярностью у клиницистов до сих пор пользуются antimicrobные препараты нитрофуранового ряда. Они традиционно относятся к самым доступным по стоимости кишечным и уроантисептикам и, несмотря на широкое многолетнее их использование, сохраняют высокую активность против большинства возбудителей ОКИ. Antimicrobный спектр действия нитрофуранов включает микроорганизмы, имеющие значение в патологии гнойно-воспалительных процессов и кишечных инфекций у человека. К ним относятся: 1) большая группа грамотрицательных аэробных бактерий — *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Aerobacter faecalis*, *Aerobacter aerogenes*, *Vibrio cholerae*, *Haemophilus spp.*; 2) грамположительные аэробные бактерии — *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* (в первую очередь *S. pyogenes*, *E. faecalis*), *Corynebacterium spp.*; 3) патогенные грибы — *Candida albicans*, *Microsporium spp.*, *Trichophyton spp.*; 4) некоторые простейшие — *Trichomonas vaginalis*, *Lambliа intestinalis*, *Entamoeba histolytica*. Они не активны или слабоактивны в отношении псевдомонад, большинство нитрофуранов не активны в отношении анаэробных бактерий. Для клинической практики имеет значение активность нитрофуранов в отношении условно-патогенных аэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий, возбудителей гнойной инфекции, бактериальных диарей, в том числе шигеллеза, в отношении холерного вибриона, из группы простейших — активности в отношении трихомонад, лямблий. В зависимости от химической структуры соединения, концентрации препарата и длительности экспозиции нитрофураны оказывают

бактериостатическое или бактерицидное действие. Имеется различие между препаратами по широте антибактериального спектра. Препараты ингибируют биосинтез ДНК микроорганизмов и в меньшей степени РНК. Механизм действия нитрофуранов специфичен только для препаратов этой группы. Именно поэтому нитрофураны активны в отношении большинства штаммов бактерий, устойчивых к антимикробным препаратам других классов химических веществ. Препараты группы нитрофуранов (точнее, 5-нитрофуранов) являются классическими синтетическими химиотерапевтическими средствами с широким антимикробным спектром действия.

К нитрофуранам достаточно медленно развивается резистентность у клинических штаммов микроорганизмов, что является важным свойством этого класса антимикробных веществ. Резистентность носит перекрестный характер только в пределах данного класса веществ. Штаммы бактерий, устойчивые к сульфониламидам,  $\beta$ -лактамам, аминогликозидам, хлорамфениколу, тетрациклинам, фторхинолонам, остаются чувствительными к нитрофуранам. Анализ результатов широкого изучения чувствительности клинических штаммов бактерий к спектру антимикробных препаратов подтверждает медленное развитие лекарственной резистентности бактерий к нитрофуранам, несмотря на их применение почти в течение 60 лет. Учитывая длительное использование в медицинской практике (с 1944 г.) и выделение чувствительных к нитрофуранам штаммов, можно прогнозировать дальнейшее достаточно успешное применение некоторых препаратов этой группы в клинике. Важно, что нитрофураны существенно не изменяют нормальную микрофлору кишечника; при терапии ими не отмечают интенсивного развития грибов.

По-прежнему представляют практический интерес самые первые нитрофураны — нитрофурантоин (фурадонин), фуразолидон и предложенный несколько позже фуразидин (фурагин). При длительном применении в больших дозах эти препараты могут вызывать побочные эффекты со стороны ЖКТ вплоть до развития гепатопатии. В связи с этим необходимым становится создание нового препарата с улучшенными фармакологическими свойствами, позволяющими повысить эффективность и снизить вероятность появления побочных эффектов. В Институте органического синтеза АН Латвии на основе калиевой соли фурагина в сочетании с магнием карбонатом в соотношении 1:1 была разработана оптимизированная лекарственная форма фурагина для перорального применения под торговым названием «Фурамаг». Магний карбонат основной препятствует превращению калиевой соли фурагина в кислой среде желудка в фурагин и обеспечивает в тонкой кишке более полное всасывание препарата в виде хорошо растворимой калиевой соли.

Фурамаг® («OlainFarm») — оригинальная комбинированная лекарственная форма 5-нитрофурана

фурагина с улучшенной растворимостью и оптимизированными фармакокинетическими и токсикологическими свойствами.

При применении фурамага перорально калиевая соль фурагина быстро всасывается, главным образом в дистальном сегменте тонкой кишки, выводится почками путем канальцевой секреции и клубочковой фильтрации; в крови достигаются более высокие концентрации нитрофурана, чем при применении других препаратов этой группы.

Новая пероральная лекарственная форма фурагина растворимого занимает прочное место в арсенале современных химиотерапевтических средств благодаря высокой антибактериальной активности, широкому спектру действия и низкой токсичности. Наличие основного карбоната магния в составе фурамага обеспечивает лучшую биодоступность фурагина растворимого, вследствие чего препарат оказывает более выраженный терапевтический эффект и может применяться в более низких дозах, чем фурагин растворимый в чистом виде. Клинически важным является создание высоких концентраций фурамага в лимфе, что препятствует распространению по лимфатическим путям инфекций, вызванных чувствительными к препарату штаммами микроорганизмов.

Преимущества при назначении фурамага:

высокая биодоступность с одновременным снижением вводимой дозы (благодаря новому химическому синтезу);

высокая клиническая эффективность;

низкая резистентность микроорганизмов к фурамагу;

низкая токсичность;

антитоксическое действие;

стимуляция иммунной системы.

Согласно литературным данным, накоплен большой опыт по применению фурамага при лечении урогенитальной патологии как среди детского, так и взрослого контингента [3–7], однако, учитывая его противомикробный спектр, определенный интерес представляет применение этого препарата при лечении ОКИ, что и послужило поводом для настоящего исследования.

Целью нашего исследования явилось сравнение двух вариантов эмпирической терапии с использованием препаратов из группы нитрофуранов для сравнительной оценки их влияния на клиническое течение в комплексной терапии больных с ОКИ.

Исследование проведено в клинике кафедры инфекционных болезней Харьковской медицинской академии последипломного образования на базе Областной клинической инфекционной больницы г. Харькова.

Статистический анализ результатов исследования осуществлялся с помощью Microsoft Excel 2007 на компьютере Pentium II Celeron 850 PPGA. Модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) рассчитывали по методике В. К. Островского и соавт. [8]:

$$\text{ЛИИ} = \frac{\text{мц.} + \text{пл. кл.} + \text{ю.} + \text{п.} + \text{с.}}{\text{лимф.} + \text{мон.} + \text{э.} + \text{б.}},$$

где л. — лейкоциты, э. — эозинофилы, б. — базофилы, мц. — миелоциты, н. — нейтрофилы, п. — палочкоядерные, с. — сегментоядерные, пл. кл. — плазматические клетки, мон. — моноциты, лимф. — лимфоциты, ю. — юные.

Под наблюдением находились 47 больных с ОКИ (острый гастроэнтерит или острый гастроэнтероколит средней степени тяжести). Критериями включения в исследование были следующие клинические характеристики: острое начало заболевания, наличие интоксикационного синдрома различной степени выраженности, сильная лихорадка, ухудшение общего состояния, головная боль, диспепсические расстройства (тошнота, рвота, диарея), наличие эпидемиологических данных. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, не имеющих какой-либо хронической соматической патологии внутренних органов.

Больные были разделены на две группы методом случайной выборки. Пациенты первой группы ( $n = 28$ ) в качестве эмпирической этиотропной терапии (в дополнение к базисной) получали фурамаг по 100 мг (2 табл.) 3 раза в день, второй ( $n = 19$ ) — фуразолидон по 0,15 мг (3 табл.) 3 раза в день. Длительность терапии в обеих группах составила 5 дн. Базисная терапия включала постельный режим, диетическое питание (стол № 4 по Певзнеру), дезинтоксикационные средства (5%-ный раствор глюкозы, 0,9%-ный раствор NaCl, трисоль, раствор Рингера, реосорбилакт, регидрон и др.), спазмолитики, пробиотики и эубиотики, остальные препараты — по показаниям. Среди пациентов первой группы было 15 (53,6%) мужчин, 13 (46,4%) женщин, средний возраст которых составил  $36,2 \pm 3,3$  лет. Пациенты поступали в стационар в среднем на  $2,3 \pm 0,4$ -й день болезни. Вторую группу больных составили 7 (36,8%) мужчин и 12 (63,2%) женщин, средний возраст которых был  $41,05 \pm 4,8$  лет, госпитализированы на  $2,3 \pm 0,2$ -й день болезни.

Этиологическая структура ОКИ у пациентов обеих групп представлена на рисунке.

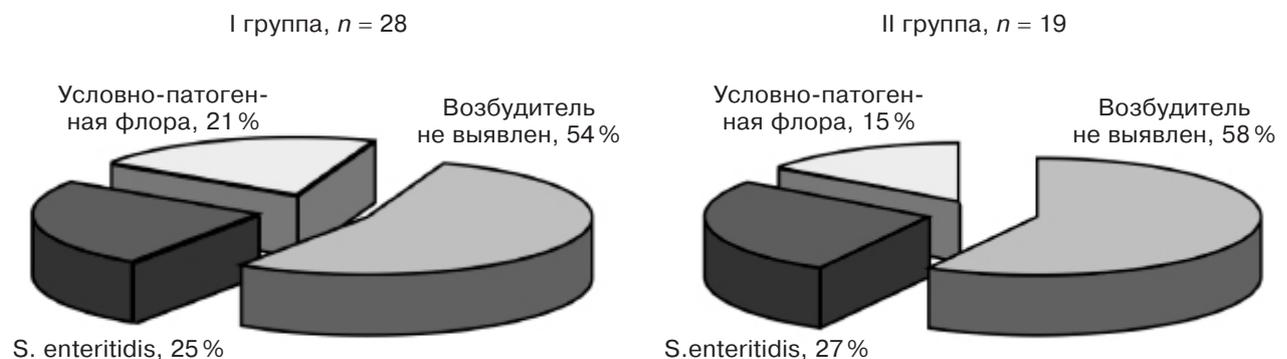
У пациентов обеих групп по результатам бактериологического обследования преобладали ОКИ неуточненной этиологии (54% и 58% случаев соответственно), на втором месте по частоте выявлялась сальмонелла (*S. enteritidis*) — у 25% и 27% больных соответственно и, наконец, у 21% и 15% пациентов из испражнений была выделена условно-патогенная флора (*Kl. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosae*).

Критериями эффективности лечения были: сроки регрессии основных клинических симптомов, длительность госпитализации, санация организма по результатам контрольного бактериологического исследования испражнений после отмены этиотропной терапии, сроки исчезновения и степень интоксикации, которую оценивали по лабораторным показателям клинического анализа крови и ЛИИ, а также наличие побочных эффектов терапии.

У пациентов обеих групп с практически одинаковой частотой отмечались клинические симптомы интоксикационного и диспепсического синдромов, при объективном обследовании — боли в животе при пальпации различной степени выраженности и локализации (у 93% и 94% больных первой и второй групп соответственно); у 1/3 больных (33% и 32% соответственно) имели место умеренно выраженные воспалительные изменения в копрограмме (табл. 1).

У пациентов первой группы длительность общей слабости, лихорадочного периода, обложенности языка, диспепсических расстройств (тошноты, рвоты, потери аппетита), боли в животе и диарейного синдрома по сравнению с пациентами второй группы достоверно сокращалась ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Сроки госпитализации достоверно короче были у пациентов первой группы по сравнению со второй и составили  $9,2 \pm 0,9$  и  $12,11 \pm 0,9$  дн соответственно ( $p < 0,05$ ).

Продолжительность диарейного синдрома после начала этиотропной терапии статистически достоверно различалась и составила  $2,6 \pm 0,1$  дня у пациентов первой и  $5,5 \pm 0,4$  дня во второй группе соответственно ( $p < 0,05$ ).



Этиологическая структура ОКИ

Таблица 1

**Частота основных клинических симптомов у больных с ОКИ (в %)**

Клинический симптом	Первая группа, n = 28	Вторая группа, n = 19
Общая слабость	100	100
Головная боль	89	79
Повышение температуры тела	100	100
Боль в животе	89	79
Тошнота	93	89
Рвота	93	89
Частый жидкий стул	100	100

Таблица 2

**Продолжительность основных клинических симптомов у больных с ОКИ (в сут)**

Клинический симптом	Первая группа, n = 28	Вторая группа, n = 19
Общая слабость	4,5±0,2*	5,9±0,3
Головная боль	2±0,5	2,7±0,3
Повышение температуры тела	2,1±0,2*	3,4±0,3
Озноб	1,9 ±0,5	2,3±0,3
Тошнота	1,7±0,1*	4,3±0,2
Рвота	1,2 ±0,2*	2,3±0,3
Снижение аппетита	2,7±0,3*	4,5±0,7
Частый жидкий стул	2,6±0,1*	5,5±0,4
Боль в животе	3,2±0,4*	4,4±0,6
Спазм толстой кишки	3,2±0,2	3,5±0,3
Обложенность языка	3,3±0,3*	4,2±0,2
Сухость языка	1,8±0,2	2,2±0,4

\*  $p < 0,05$  в сравниваемых группах.

Необходимо отметить, что у пациентов второй группы диспепсические расстройства в виде тошноты и снижения аппетита наблюдались в 95%

**Литература**

1. Галушко Н. А., Дьяченко А. Г. Составные части эпидемического процесса шигеллезом и проблемы эпидемического надзора и профилактики на современном этапе // Сучасні інфекції.— 2004.— № 1.— С. 36–47.
2. Бут Г. А. Актуальные вопросы антимикробной терапии острых кишечных инфекций у детей // Новости медицины и фармации.— 2010.— № 330.— С. 15–17.
3. Применение препарата «фурамаг» в комплексном лечении пиелонефрита у детей / И. В. Багдасарова, Г. Д. Сулова, А. А. Рыков и др. // Педиатр., акуш. и гинекология.— 2003.— № 2.— С. 56–58.
4. Падейская Е. Н. Фурамаг в ряду антимикробных препаратов, производных 5-нитрофурана: значение для клинической практики // Инфекции и антимикробная терапия.— 2005.— № 6 (1)— С. 24–31.

случаев практически в течение всего периода приема фуразолидона (в среднем 4,3±0,2 дн), что расценивалось как побочное действие терапии, в то время как у пациентов первой группы эти симптомы регрессировали в среднем к началу вторых суток от начала терапии, что, возможно, было связано с проявлением основного заболевания, а не с побочным действием препарата.

Динамика основных лабораторных показателей у обследованных пациентов (до и после этиотропной терапии) показала, что у больных обеих групп на первый взгляд существенных изменений в гемограмме не обнаружено, средний уровень лейкоцитов составил 5,9±0,4×10<sup>9</sup>/л и 5,3±0,4×10<sup>9</sup>/л, в динамике после окончания этиотропной терапии этот показатель составил 4,5±0,3×10<sup>9</sup>/л и 5,0±0,7×10<sup>9</sup>/л соответственно. Более показательной стала динамика СОЭ: в начале заболевания 17,6±1,3 мм/ч и 17,7±2,8 мм/ч соответственно, а в динамике после этиотропной терапии ее показатель составил 6,3±1,5 мм/ч в первой группе, что достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже показателя второй группы — 16,3±1,9 мм/ч.

Показатель ЛИИ также имел закономерность достоверно уменьшаться у пациентов первой группы ( $p < 0,05$ ) в отличие от второй и составил 3,2±0,4 и 3,1±0,3 у пациентов первой и второй групп соответственно до начала лечения, а после проведенной терапии — 1,4±0,2 и 2,0±0,4. В контрольной группе ЛИИ был равен 1,5±0,3.

При контрольном обследовании после лечения больных с ОКИ, у которых при бактериологическом обследовании были выделены патогенные или условно-патогенные микроорганизмы, была выявлена полная санация у 98% и 90% больных соответственно в первой и второй группах.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что применение фурамага в дозе 300 мг в сут в комплексной терапии энтероинвазивных диарей у взрослых отличается высокой эффективностью и хорошей переносимостью. При сравнительной характеристике эффективности терапии с фуразолидоном применение фурамага приводит к достоверному сокращению сроков интоксикации, диспепсического и диарейного синдромов. Вышесказанное позволяет рекомендовать фурамаг в острый период ОКИ как высокоэффективное средство этиотропной эмпирической терапии.

5. *Ткаченко Л. І., Денисова Е. М., Синяченко О. В.* Лікування хронічного пієлонефриту фурамагом // Ліки.— 2005.— № 1–2.— С. 110–113.
6. *Мамаева М. А.* Эмпирическая антимикробная терапия инфекций мочевой системы у детей // *Тетра medica nova.*— 2005.— № 1.— С. 1–4.
7. Клиническая и бактериологическая эффективность препарата Фурамаг у пациентов с острым циститом / С. В. Яковлев, Л. А. Логвинов, И. А. Клочков и др. // *Инфекции и антимикробная терапия.*— 2009.— Т. 7, № 4.— С. 38–44.
8. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях / В. К. Островский, А. В. Мащенко, Д. В. Янголенко., С. В. Макаров // *Клин. лаб. диагностика.*— 2006.— № 6.— С. 50–53.

### НОВЕ В ЛІКУВАННІ ЕНТЕРОІНВАЗИВНИХ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ

В. П. МАЛИЙ, О. В. ГОЛОЛОБОВА

**Представлено порівняльну характеристику емпіричної терапії з використанням препаратів із групи нітрофуранів для оцінки їх впливу на клінічний перебіг у комплексній терапії хворих на гострі кишкові інфекції.**

*Ключові слова: гострі кишкові інфекції, лікування, нітрофурани, фурамаг.*

### NEW IN TREATMENT OF ENTEROINVASIVE ACUTE INTESTINAL INFECTIONS

V. P. MALY, O. V. GOLOLOBOVA

**Comparative characteristics of the variants of empiric therapy with the medicines of nitrofurans group is presented for assessment of their influence on the clinical course in complex therapy for acute intestinal infections.**

*Key words: acute intestinal infection, treatment, nitrofurans, Furamag.*

Поступила 10.08.2011