

Марусик У.И.

Высшее учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г., Черновцы, Украина, доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней, кандидат медицинских наук

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИФУРОКСАЗИДА РАЗНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ГАСТРОЭНТЕРОКОЛИТОВ У ДЕТЕЙ

THE EFFECT OF THE NIFUROXAZIDE BY DIFFERENT PRODUCERS IN ACUTE INFECTIOUS GASTROENTEROCOLITIS CHILDREN

Marusyk U.I.

Higher education institution Ukraine "Bukovinian State Medical University", c. Chernivtsi, Ukraine, Assistant professor, Department of pediatrics and children's infectious diseases, PhD

АННОТАЦИЯ

В статье представлены результаты сравнительного анализа эффективности Нифуроксазида различных производителей при лечении острых инфекционных гастроэнтероколитов у детей.

ABSTRACT

The results of comparative analysis of different manufacturers nifuroxazide in the treatment of acute infectious Gastroenterocolitis children are presents in the article.

Ключевые слова: дети, острая кишечная инфекция, Нифуроксазид.

Keywords: children, acute intestinal infection, Nifuroxazide.

Введение. Известно, что острые кишечные инфекции (ОКИ) занимают важное место в инфекционной патологии детского возраста. По данным ВОЗ, в мире этой патологией страдает больше 1 млрд. человек ежегодно, из которых 65-70% составляют дети возрастом до 5 лет [5,6,10]. Детская смертность в этой возрастной категории составляет около 1500000. в год [2,4]. Последнее время отмечается тенденция к росту заболеваемости ОКИ и в нашей стране. Так, среди детей в Украине официально регистрируется 45-50 тыс. случаев ОКИ ежегодно, причем около 40 больных детей умирают из-за тяжелого и/или осложненного течения заболевания [11].

Согласно протокола МЗО Украины лечения ОКИ у детей № 803 от 10.12.2007 [3] препаратами 1-го ряда, при ОКИ, являются энтеросептики нитрофуранового ряда (нифуроксазид).

Антибиотиками 2-го ряда чаще всего являются (цефалоспорины III генерации) которые назначаются при тяжелых и среднетяжелых формах инвазивной диареи, при неэффективности препаратов 1-го ряда, а также при поздней госпитализации больного.

Препараты 3-го ряда применяются при тяжелых и среднетяжелых формах заболевания у больных группы риска на фоне иммунодефицитных состояний, при неэффективности препаратов 2-го ряда и при возникновении вторичных бактериальных осложнений (как правило, это аминопеницилины, цефалоспорины IV генерации, карбапенемы) [1,7-9].

Известно, что антимикробная активность нитрофуранов проявляется в отношении грамположительных + и грам- бактерий, отдельных простейших и грибов.

Нитрофураны блокируют клеточное дыхание микроорганизмов за счет подавления активности ряда дыхательных ферментов (пируват-оксидазы,

глутатион-редуктазы, альдегид-дегидрогеназы). Данные препараты также блокируют биосинтез дезоксирибонуклеиновой кислоты микроорганизмов и, в меньшей степени, рибонуклеиновой кислоты. В то же время, они не подавляют иммунную защиту, а стимулируют её за счет усиления фагоцитарной активности лейкоцитов, повышение адсорбционно-поглощающей способности ретикулоэндотелиальной системы печени и селезенки. После приема внутрь нитрофураны практически не абсорбируются из желудочно-кишечного тракта, оказывают антибактериальное действие исключительно в кишечнике, полностью выводятся с калом, не имеют негативного влияния на облигатную микрофлору кишечника, то есть сохраняют его биоценоз в остром периоде ОКИ. В терапевтических дозах действуют бактериостатически, в максимальных - бактерицидно.

Ведущее место среди нитрофурановых энтеросептиков занимает Нифуроксазид.

На фармацевтическом рынке Украины прочные позиции занимает Нифуроксазид производства Германии. Однако учитывая его стоимость актуальным остается поиск эквивалентной замены препарата импортного на отечественный. Такая эквивалентная замена позволит эффективно осуществлять эрадикацию возбудителей ОКИ на экономически более выгодных условиях.

Целью нашего исследования было сравнить клинико-параклиническую эффективность Нифуроксазида импортного и украинского производства у детей больных острыми кишечными инфекциями.

Материал и методы. Исследование проводилось открытым рандомизированное методом. С помощью программы MS Excel больные распределялись на две клинические группы. С соблюдением принципов биоэтики обследования детей, больных ОКИ, проводилось дважды: до начала терапии и на шестой день лечения.

В первую (I) клиническую группу вошли 60 пациентов, принимавших Нифуроксазид (суспензия оральная 220мг/5мл) украинского производителя в течение 5 дней. Вторую (II) клиническую группу сформировали 60 детей, которые в комплексе лечения получали Нифуроксазид (суспензия оральная 220мг/5мл) производства Германия.

По полу, возрасту, длительности заболевания, группы сравнения достоверно не отличались.

В частности, в I клиническую группу вошли 22 мальчика (36,7%) и 38 девочек (63,3%), а средний возраст больных составил $2,7 \pm 2,4$ лет. Вторую группу сравнения сформировали 28 ребят (46,7%, $P > 0,05$) и 32 девочки (53,3%, $P > 0,05$), средний возраст пациентов достигал $3,3 \pm 2,5$ лет ($P > 0,05$).

Всем детям проводилась оценка основных клинических симптомов заболевания: наличие и продолжительность гипертермии, патологические изменения кожи, слизистых оболочек и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также диареи и характер стула. Как маркер воспалительного процесса в организме анализировали динамику показателей гемограммы до и после терапии. Полученные результаты анализировали с помощью методов вариационной статистики с использованием статистической программы StatSoft Statistica v5.0. и клинической эпидемиологии с определением атрибутивного (АР), относительного (ВР) рисков и соотношение шансов (СШ) с указанием 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Результаты исследования и их обсуждение. У пациентов обеих клинических групп до начала лечения отмечались признаки эксикоза разной степени тяжести: сухость кожи и слизистых, снижение тургора тканей. Так, патологические изменения кожи и слизистых оболочек обнаружены у 52 (86,7%) больных I группы и у 53 человек (88,3%) II группы сравнения ($P > 0,05$). Следует отметить, что у детей, получавших Нифуроксазид украинского производства исчезновения указанных выше симптомов регистрировалось на 4-й день лечения, тогда как у детей группы сравнения отсутствие патологических изменений кожи на слизистых оболочках определялась только на пятый день терапии.

При этом относительный риск исчезновения признаков эксикоза на четвертый день у больных I группы по отношению к группе сравнения составил 1,2 (95% ДИ 0,4-4,4), атрибутивный риск - 0,1, при соотношении шансов 1,4 (95% ДИ 0,4-4,4).

У всех пациентов отмечались также изменения со стороны желудочно-кишечного тракта: вздутие, урчание в животе, усиление перистальтики кишечника, чувствительность при пальпации по ходу кишечника, незначительное увеличение печени (+1см).

Так, в начале лечения нарушения со стороны ЖКТ отмечалось у 57 детей (95%) первой клинической группы и у 54 человек (90%) группы сравнения ($P > 0,05$). Несмотря на то, что у детей, получавших Нифуроксазид украинского производства, по сравнению с пациентами группы контроля чаще проявляли патологические изменения желудочно-кишечного тракта в начале стационарного лечения, после полученной терапии доля таких детей в I клинической группе была значительно меньше. Так, на 4 день стационарного лечения среди детей первой группы только в 3,3% случаев имели место признаки нарушения со стороны ЖКТ против 6,7% детей в группе контроля ($P > 0,05$).

При использовании Нифуроксазида отечественного производства по сравнению с аналогичным препаратом другого производителя, возрастал риск быстрого исчезновения патологических изменений со стороны желудочно-кишечного тракта (СШ = 2,1, 95% ДИ 0,5-8,1).

Установлено, что температура тела у пролеченных детей групп сравнения нормализовалась на второй день терапии. Средняя температура тела у пациентов основной группы составила $37,3 \pm 0,6^\circ \text{C}$ до лечения и $36,8 \pm 0,4^\circ \text{C}$ после ($P > 0,05$). У детей второй клинической группы этот показатель составлял $37,3 \pm 0,6^\circ \text{C}$ и $36,8 \pm 0,3^\circ \text{C}$ соответственно ($P > 0,05$).

Следует отметить, что у пациентов обеих клинических групп исчезновения диарейного симптома отмечалось в среднем на четвертые сутки стационарного лечения. Однако количество пролеченных детей основной группы с уменьшением частоты стула несколько превышало в группе контроля. Так, нормализация количества испражнений на 4 сутки регистрировалась в 73,1% пролеченных основной группы и у 70,8% детей, получавших Нифуроксазид зарубежного производства ($P > 0,05$).

В то же время, только у $5 \pm 4,8\%$ пролеченных на пятые сутки использования Нифуроксазида отечественного производства отмечали наличие патологических примесей в испражнениях, в противовес группе контроля, где количество таких пациентов было в 1,82 раза больше.

Наиболее доступным методом выявления воспалительного процесса в организме является общий анализ крови, поэтому эффективность лечения ОКИ с использованием Нифуроксазида различных производителей оценивали с помощью данного исследования.

Результаты исследования отдельных показателей общего анализа крови у пациентов основной группы представлены в табл. 1.

Таблица 1

Отдельные показатели гемограммы у детей основной группы до и после лечения (n = 60)

Показатели (единицы измерения)	До лечения	После лечения	P
Среднее содержание эритроцитов ($10^{12}/л$)	3,9±0,35	3,9±0,34	>0,05
Уровень гемоглобина (г/л)	120,4±10,47	121,3±9,25	>0,05
ЦП (у.о.)	0,9±0,02	0,9±0,02	>0,05
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	257,6±38,35	253,7±38,54	>0,05
Среднее содержание лейкоцитов ($10^9/л$)	8,7±2,64	7,2±1,97	<0,05
Среднее содержание эозинофилов (%)	1,6±1,96	2,4±1,76	<0,05
Среднее содержание палочкоядерных нейтрофилов (%)	12,3±7,58	5,1±3,92	<0,05
Среднее содержание сегментоядерных нейтрофилов (%)	45,9±17,56	32,1±12,86	<0,05
Среднее содержание лимфоцитов (%)	36,3±19,18	56,1±13,77	<0,05
Среднее содержание моноцитов (%)	3,6±2,007	4,2±2,35	>0,05

Согласно полученным данным, на фоне лечения ОКИ с использованием Нифуроксазида отечественного производства отмечались достоверные изменения отдельных показателей гемограммы, свидетельствующие о эрадикации бактериального воспалительного процесса в организме: уменьшение среднего содержания лейкоцитов в крови, а

также относительного содержания палочкоядерных и сегментоядерных лейкоцитов, подчеркивало эффективность назначенной терапии.

Результаты исследования отдельных показателей общего анализа крови у пациентов группы контроля представлены в табл. 2.

Таблица 2

Отдельные показатели гемограммы у детей контрольной группы до и после лечения (n = 60)

Показатели (единицы измерения)	До лечения	После лечения	P
Среднее содержание эритроцитов ($10^{12}/л$)	3,8±0,39	3,9±0,32	<0,05
Уровень гемоглобина (г/л)	116,9±12,47	121,4±10,41	<0,05
ЦП (у.о.)	0,9±0,02	0,9±0,02	>0,05
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	252,4±41,47	258,0±42,25	>0,05
Среднее содержание лейкоцитов ($10^9/л$)	8,5±2,51	6,8±1,37	<0,05
Среднее содержание эозинофилов (%)	1,6±1,74	1,8±1,94	>0,05
Среднее содержание палочкоядерных нейтрофилов (%)	11,3±8,13	3,9±2,43	<0,05
Среднее содержание сегментоядерных нейтрофилов (%)	48,1±16,97	34,6±11,77	<0,05
Среднее содержание лимфоцитов (%)	34,7±17,39	55,7±12,02	<0,05
Среднее содержание моноцитов (%)	4,0±3,008	3,5±2,11	>0,05

Как и в основной группе у пациентов группы сравнения состоялась нормализация показателей периферической крови, которая указывала на достаточную эффективность энтеросептика Нифуроксазида в лечении ОКИ у детей.

В таблице 3 приведен сравнительный анализ средних показателей периферической крови после лечения у пациентов групп сравнения.

Таблица 3

Динамика показателей общего анализа крови у детей групп сравнения по завершении лечения Нифуроксазидом (M±m)

Показатели (единицы измерения)	I группа (n=60)	II группа (n=60)	P
Среднее содержание эритроцитов ($10^{12}/л$)	0,03±0,37	0,1±0,37	>0,05
Уровень гемоглобина (г/л)	0,9±10,26	4,4±11,82	>0,05
ЦП (у.о.)	0,0±0,03	-0,001±0,03	>0,05
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	-3,8±34,02	5,6±33,48	>0,05
Среднее содержание лейкоцитов ($10^9/л$)	-1,4±2,70	-1,6±2,61	>0,05
Среднее содержание эозинофилов (%)	0,7±2,51	0,2±2,42	>0,05
Среднее содержание палочкоядерных нейтрофилов (%)	-7,2±7,62	-7,4±8,69	>0,05
Среднее содержание сегментоядерных нейтрофилов (%)	-13,8±18,31	-13,4±19,37	>0,05
Среднее содержание лимфоцитов (%)	19,7±20,58	21,0±21,13	>0,05
Среднее содержание моноцитов (%)	0,5±3,17	-0,4±3,71	>0,05

Таким образом, в обеих клинических группах после проведенного лечения не выявлено достоверных различий в показателях общего анализа крови. Следовательно, эффективность Нифуроксазида

отечественного производства в терапии острых кишечных инфекций у детей совпадала с таковой для Нифуроксазида импортного производства.

Выводы. 1. Использование препарата Нифуроксазида отечественного производства для лечения острых кишечных инфекций у детей повышает риск быстрых темпов нормализации водно-солевого обмена (СШ=1,2), исчезновения патологических изменений со стороны желудочно-кишечного тракта (СШ=2,1) по сравнению с детьми, которые лечились данным энтеросептиком, но импортного производства.

2. Среди пациентов, получавших Нифуроксазид отечественного производства на 5-е сутки стационарного лечения доля больных с имеющимися патологическими примесями в испражнениях в 1,82 раза была меньше по сравнению с больными, которые лечились с использованием данного препарата импортного производства.

3. Динамические изменения в гемограмме детей, больных ОКИ, которые лечились с использованием Нифуроксазида различных производителей, отражали процесс эффективной санации кишечника и купирования воспалительного процесса, достоверно не отличались, а, следовательно, не зависели от производителя препаратов.

4. Согласно показателям общего анализа крови использования Нифуроксазида разных производителей практически одинаково эффективно при лечении кишечных инфекций у детей.

Список литературы

1. Тактика педиатра при лечении острых гастроэнтеритов у детей: что нового? / И.Н. Захарова, А.В. Есипов, Е.А. Дорошина [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т.12, № 4. – С. 120-125.

2. Гострі кишкові інфекції: захворюваність, етіологічна структура, біологічні властивості збудників / Н.Г. Малиш, М.Д. Чемиш, С.І. Доан [та ін.] // Профілактична медицина. – 2012. - №3-4 (19). – С. 45-50.

3. Протокол лікування гострих кишкових інфекцій у дітей / Наказ МОЗ України N 803 від

10.12.2007 Про внесення змін до наказу МОЗ від 09.07.04 N 354. - Київ – 2007. – 22.

4. Brade K.D. Oritavancin: A New Lipoglycopeptide Antibiotic in the Treatment of Gram-Positive Infections / K.D. Brade, J.M. Rybak, M.J. Rybak // *Infectious Diseases and Therapy*. – 2016. – Vol. 5 (1). – P. 1-15.

5. Complete Proteome of a Quinolone-Resistant *Salmonella* Typhimurium Phage Type DT104B Clinical Strain / S. Correia, J.D. Nunes-Miranda, L. Pinto, [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – Vol. 15(8). – P. 14191-14219.

6. Cunill-De Sautu B. Acute Gastroenteritis Deise Granado-Villar / B. Cunill-De Sautu, A. Granados // *Pediatrics in Review*. – 2012. - №33. – P. 487-497.

7. Treatment of acute gastroenteritis in children: an overview of systematic reviews of interventions commonly used in developed countries / S.B. Freedman, S. Ali, M. Oleszczuk [et al.] // *Based Child Health*. – 2013. - №8. – P. 1123–1137.

8. Guarino A.A. Ведение детей с острым гастроэнтеритом на педиатрическом участке / А. А. Guarino, И.Н. Захарова, Н.Г. Сугян // *Медицинский совет*. – 2016. - №01. – С. 148-156.

9. Managing Acute Gastroenteritis Among Children Oral Rehydration, Maintenance, and Nutritional Therapy / C.K. King, R. Glass, J.S. Bresee [et al.] // *Recommendations and Reports*. - 2003. - Vol. 52 (16). – P. 1-16.

10. Ross K. Reducing Risk of Salmonellosis through Egg Decontamination Processes by Thilini Piushani Keerthirathne / K. Ross, H. Fallowfield, H. Whiley // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2017. - Vol. 14(3). - P 335-341.

11. Whiley H. Knowledge and Attitudes towards Handling Eggs in the Home: An Unexplored Food Safety Issue? / H. Whiley, B. Clarke, K. Ross // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2017. – Vol. 14(1). – P. 48-56.