

# ОСТРАЯ ДИАРЕЯ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

В статье представлены основные аспекты дифференциальной диагностики и терапии при диарейном синдроме. Рассмотрены основные компоненты терапии и показания к назначению антибактериальных препаратов при острых кишечных инфекциях. Представлены данные проведенных исследований, подтверждающие эффективность и безопасность нифуроксазида.

**Ключевые слова:** диарея, нитрофураны, нифуроксазид, острая кишечная инфекция, сальмонеллез, эшерихиоз.

T.A. RUZHENTSOVA, PhD in medicine, A.A. PLOSKIREVA, PhD in medicine, A.V. GORELOV, MD, Prof.  
Central research Institute of epidemiology, Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare  
ACUTE DIARRHEA OF BACTERIAL ETIOLOGY: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND TREATMENT

The article tells about the main aspects of differential diagnosis and therapy for diarrheal syndrome. The main components of treatment and indications for antimicrobials in acute intestinal infections are considered. Results of the studies confirm efficacy and safety of nifuroxazide.

**Keywords:** diarrhea, nitrofurans, nifuroxazide, acute intestinal infection, salmonellosis, colibacillosis.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется около 2 млрд случаев диарейных заболеваний. Острые кишечные инфекции (ОКИ) остаются на 2-м месте среди основных причин летальных исходов у детей в возрасте до 5 лет [1]. Несвоевременное начало адекватной терапии многократно повышает риск затяжного течения и развития осложнений, которые нередко определяют исход основного заболевания [2]. В проведенных исследованиях была показана вероятность формирования хронической патологии органов желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, гепатобилиарной системы, а также сердечно-сосудистых, неврологических и психосоматических нарушений вследствие перенесенной ОКИ [2, 3]. Сроки коррекции выявляемой симптоматики непосредственно определяют общую продолжительность заболевания, степень тяжести и риска неблагоприятных последствий.

Для правильного выбора схемы лечения на первом этапе после осмотра пациента необходимо определить предположительную этиологию диареи. Терапия в большинстве случаев должна быть начата эмпирически до получения результатов бактериологического, иммуноферментного или молекулярно-генетического анализа кала и других обследований, необходимых для уточнения диагноза.

При выборе препаратов следует ориентироваться на предварительный диагноз, эпидемиологический анамнез, а также учитывать сведения о свойствах возбудителей, циркулирующих в данной местности в настоящее время.

Об инфекционной причине диареи свидетельствует острое начало заболевания с развитием характерных сопутствующих симптомов в течение 1–2 сут.: тошноты и

рвоты, повышения температуры тела, болей в животе. Выраженность их может быть различной. Она зависит как от особенностей и количества возбудителей, так и от ответа организма пациента, который обусловлен возрастом, состоянием иммунной системы, сопутствующей патологией и проводимой базисной терапией.

Более половины случаев ОКИ в настоящее время обусловлено вирусами, бактериальную флору обнаруживают в 20–25% [4]. Среди вирусных агентов чаще регистрируются ротавирусы и норовирусы. Из бактериальной флоры наиболее часто выявляют сальмонеллы (примерно в 50%), реже – шигеллы, энтеропатогенные эшерихии, золотистый стафилококк, клебсиеллы, иерсинии и кампилобактер. О высокой вероятности бактериальной этиологии ОКИ свидетельствует «инвазивный» характер диареи: неоформленный стул с примесью слизи, зелени, крови сопровождается схваткообразными болями в животе и тенезмами. В анамнезе обращают внимание на возможные контакты с больными ОКИ, пренебрежение санитарно-гигиеническими рекомендациями, употребление некачественных продуктов и воды, не прошедшей соответствующей обработки. При лабораторном обследовании в крови выявляют лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, в кале при копрологическом анализе обнаруживают повышение количества лейкоцитов, а при посеве и микроскопии – соответствующих возбудителей.

Дифференциальную диагностику для определения адекватной схемы терапии следует проводить с вирусными ОКИ, протозойной этиологией, гельминтной инвазией, антибиотико-ассоциированной диареей. Среди неинфекционных заболеваний сходная симптоматика может быть обусловлена неспецифическим язвенным колитом, онко-

логическими заболеваниями кишечника, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ишемическим колитом [5].

Для вирусных диарей характерными особенностями являются обильный водянистый стул без примесей, незначительно выраженный болевой синдром или его отсутствие, частое присоединение симптомов ринита и фарингита.

При протозойной этиологии (амебиаз, балантидиаз) наблюдается постепенное нарастание тяжести диареи с преобладанием симптомов гемоколита, болями в животе, повышением температуры тела и отсутствием положительного эффекта от стандартной терапии.

Для гельминтной инвазии характерно постепенное нарастание симптомов. Температура тела может оставаться в пределах нормы или повышаться эпизодически, чаще до субфебрильных цифр. Диагноз подтверждается по результатам исследования кала и/или при выявлении соответствующих антител в сыворотке крови.

Неспецифический язвенный колит следует заподозрить при учащенном неоформленном стуле с большим количеством крови, гноя и слизи в сочетании с болями в нижних отделах живота, небольшим повышением температуры тела до субфебрильных цифр, ломотой в суставах и мышцах, признаками поражения глаз. Нередко на коже появляется пустулезная сыпь, экхимозы, узловатая эритема, присоединяются глоссит, стоматит, гингивит, склерозирующий холангит, тиреоидит, изменения печени и почек. Для подтверждения диагноза проводят комплексное обследование, включающее колоноскопию с биопсией.

Для язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки более характерно постепенное нарастание болевого синдрома с его преобладанием. Повышения температуры тела, как правило, не наблюдается. Диагноз устанавливают по результатам эзофагогастродуоденоскопии.

Различные варианты онкологической патологии также могут сопровождаться эпизодами сочетания учащенного стула с примесью крови с тошнотой, рвотой, болями в животе, повышением температуры тела. При развитии непроходимости кишечника симптомы резко нарастают. Ведущим методом диагностики этой группы заболеваний является эндоскопия.

Ишемический колит, развивающийся при поражении сосудов различной этиологии, также может протекать с учащенным стулом, болями в животе, повышением температуры тела и присоединением гемоколита. У детей и пациентов молодого возраста наиболее частой причиной его становятся васкулиты, миокардиты и кардиомиопатии на фоне персистирующих вирусных инфекций, а у пожилых – атеросклероз. Значительное снижение фракции выброса и/или сужение просвета сосудов приводят к дистрофическим изменениям клеток кишечника, вплоть до некроза участков различного размера, что и обуславливает симптоматику. Диагностика проводится на основании данных электрокардиографии, эхокардиографии, ультразвуковой доплерографии сосудов, ангиографии сосудов брюшной полости, магнитно-резонансной артериографии и томографии сердца.

При выявлении симптомов ОКИ необходимо определить тяжесть состояния, провести дополнительные обследования для уточнения диагноза и назначить лечение.

Независимо от этиологии основными терапевтическими направлениями будут рациональная диета, пероральная или инфузионная регидратация, этиотропная и симптоматическая терапия [5, 6]. Всем пациентам с симптомами ОКИ назначается диета в соответствии с возрастом, степенью тяжести проявлений и сопутствующей патологией. Водно-чайная пауза может быть рекомендована не более чем на 6 ч. Исключаются сырые овощи и фрукты, все жареное, молочные продукты, бобовые, выпечка, черныи хлеб, острое и маринованное, газированные и спиртосодержащие напитки. Детям, находящимся на грудном вскармливании, кормление грудью продолжают по часам в уменьшенном объеме. Если ребенок получал смеси, то из них можно использовать низколактозные, кисломолочные, безлактозные или гидролизированные.

Необходимым компонентом терапии ОКИ является пероральная или парентеральная регидратация. Она позволяет компенсировать потерю жидкости и электролитов, тем самым значительно улучшая функцию сердечно-сосудистой системы, общее состояние пациентов, что сокращает число осложнений и летальных исходов в случае тяжелого течения. Показаны растворы, содержащие 60 ммоль/л натрия, 74–111 ммоль/л глюкозы и осмолярностью 200–245 мосм/л. При инвазивном типе диареи, характерном для бактериальной этиологии ОКИ, их доля в общем количестве необходимой жидкости должна составлять 30–35%. При продолжающейся рвоте объем глюкозо-солевых растворов увеличивают до 60–65%. В первые 6 ч должно быть выпито 50–80 мл/кг веса, а позднее – 80–100 мл/кг в сутки. Для взрослых выпитый объем должен составлять 180–250 мл после каждого жидкого стула [6].

Показаниями к госпитализации для проведения парентеральной регидратации с динамическим наблюдением и дополнительным обследованием являются тяжелые формы ОКИ, отсутствие положительного эффекта от стартовой терапии спустя сутки, развитие осложнений (гиповолемический шок, инфекционно-токсический шок, гемолитико-уремический синдром, почечная недостаточность, сердечная недостаточность, обильная некупирующаяся рвота).

Помимо регидратации, другим, безусловно, необходимым компонентом терапии ОКИ любой этиологии считаются энтеросорбенты. Снижение выраженности симптомов, а иногда и практически полное их купирование обусловлено связыванием и последующим выведением из организма возбудителей, токсинов и аллергенов. Современные препараты способны восстанавливать мукозальный барьер, сохраняя микроценоз. К ним относят в первую очередь диоктаэдрический смектит, рекомендованный Европейским обществом педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания ESPHGAN в качестве основного противодиарейного сорбента [7]. Угольные сорбенты обладают меньшей сорбционной избирательностью, способны нарушать функцию ворсин-

чатого эпителия кишечника, поэтому на сегодняшний день при ОКИ практически не используются.

Однако в ряде случаев этого комплекса оказывается недостаточно.

Согласно современным рекомендациям [5–8], антибактериальный препарат необходимо назначить при гемоколите, тяжелых и среднетяжелых формах инвазивных ОКИ, детям в возрасте до 1 года независимо от степени тяжести, генерализованной формы, дизентерии, холере, иерсиниозе, брюшном тифе; развитии вторичных бактериальных осложнений, сочетанной вирусно-бактериальной этиологии при наличии лейкоцитоза, ускорения СОЭ, повышении уровня С-реактивного белка в крови, повышении уровня лейкоцитов в копрограмме. Антибиотик показан также при ряде сопутствующих хронических заболеваний: органической патологии ЦНС, острых нарушениях мозгового кровоснабжения; иммунодефицитных состояниях (заболевания крови, ВИЧ-инфекции, ОКИ на фоне лучевой, цитостатической или кортикостероидной терапии).

Антибактериальная терапия показана при сохранении или нарастании выраженности симптомов ОКИ через 2–3 дня после начала лечения энтеросорбентами и регидрантами.

При наличии показаний антибиотикотерапия должна быть начата в возможно более ранние сроки в комплексе стартовой схемы лечения [9, 10].

При выборе антибиотика учитывают его эффективность действия на циркулирующих возбудителей, всасываемость из желудочно-кишечного тракта, безопасность применения. Препараты, не абсорбирующиеся из кишечника, при пероральном приеме создают наиболее высокие концентрации в очаге ОКИ в сочетании с низкой частотой нежелательных эффектов, связанных с системным действием. В настоящее время врачи чаще назначают современные нитрофураны (нифуроксазид, нифурател), реже – аминогликозиды (гентамицин, амикацин) перорально. Внутривенное или внутримышечное введение препаратов для лечения ОКИ оправдано только для пациентов с тяжелыми формами, генерализованным и/или осложненным течением. Длительность курса обычно составляет 5–7 дней. Увеличение продолжительности нежелательно из-за нарастания риска антибиотик-ассоциированной диареи, связанной с нарушением микроценоза кишечника. При отсутствии положительной динамики, сохранении повышенной температуры тела через 2–3 сут. от начала приема назначенного препарата проводится его замена.

Широкий спектр бактерицидного и бактериостатического действия непосредственно в кишечнике при приеме внутрь в виде таблеток или удобной для детей суспензии позволяют назначать нифуроксазид в качестве основного из стартовых препаратов при лечении ОКИ бактериальной этиологии.

Нифуроксазид активен против различных грампозитивных и грамотрицательных бактерий – основных возбудителей ОКИ: *Salmonella* *especiales*, *Shigella* *especiales*, *Campylobacter* *jejuni*, *Yersinia* *enterocolitica*, *Vibrio* *cholerae*, *Vibriopara* *haemolyticus*, *Streptococcus* *pyogenes*, *Staphylo-*

**Таблица 1. Рекомендуемые схемы назначения нифуроксазида в зависимости от возраста пациента**

Возраст	Доза разовая, мг	Кратность приема*	Доза в сутки, мг
1–6 мес.	100	2–3	200–300
6 мес. – 2,5 года	100	3–4	300–400
2,5–7 лет	200	3	600
Старше 7 лет и взрослые	200	4	800

\* Кратность приема снижают у детей с низким весом.

*coccus* *aureus*, *Escherichia* *coli*, а также некоторых простейших: *Entamoeba* *histolytica*, *Blastocystis* *hominis*, *Trichomonas* *vaginalis*. Вместе с этим нифуроксазид практически не нарушает нормальной микрофлоры кишечника, как было показано в проведенных исследованиях [11]. Резистентные к этому препарату штаммы встречаются редко.

С целью изучения эффективности нифуроксазида в период с сентября 2010 г. по декабрь 2011 г. было проведено мультицентровое сравнительное проспективное рандомизированное открытое исследование. Оно проводилось одновременно в отделениях кишечных инфекций 6 городов РФ. В исследовании участвовала детская инфекционная больница №5 г. Москвы, областная детская инфекционная клиническая больница г. Саратова, инфекционная клиническая больница №1 г. Ярославля, специализированная клиническая детская инфекционная больница г. Краснодара, детская инфекционная больница №5 г. Санкт-Петербурга и детская городская клиническая больница №3 г. Новосибирска. Большое количество наблюдений позволяет считать полученные данные высоко достоверными и репрезентативными.

Всего в исследование было включено 323 ребенка в возрасте от 3 мес. до 14 лет, больных ОКИ инвазивного типа с показаниями для проведения противомикробной терапии [5–8]. Среди критериев исключения были аллергические реакции на назначаемые препараты в анамнезе и тяжелые сопутствующие заболевания. Все пациенты получали соответствующую возрасту и состоянию диету и базисную терапию: оральные и/или парентеральные регидранты и энтеросорбенты. В основной группе, состоящей из 165 детей, был назначен нифуроксазид в возрастных дозировках (табл. 1).

В группу сравнения вошло 158 больных, которым были назначены другие антибактериальные препараты: цефалоспорины (цефиксим перорально 8 мг/кг/сут, цефотаксим парентерально 50–100 мг/кг/сут), или аминогликозиды (перорально амикацин 20–30 мг/кг/сут, гентамицин 10 мг/кг/сут), или налидиксовая кислота (60 мг/кг/сут).

Среди включенных в исследование пациентов не было отмечено ни в одном случае аллергических реакций или индивидуальной непереносимости, требовавших прекращения терапии.

Анализ основных клинических проявлений ОКИ среди пациентов, получавших различные препараты, не

выявил достоверных отличий по длительности основного симптома – диареи. Однако на фоне приема нифуроксазида отмечали достоверное снижение продолжительности болей в животе, метеоризма, рвоты по сравнению с той или другой группой, что представлено в *таблице 2*. Также было обращено внимание на низкую частоту реактивных изменений поджелудочной железы у детей из группы 1.

Сравнительная оценка эффективности терапии в группах сравнения у детей, больных ОКИ различной этиологии, достоверных отличий при сальмонеллезах и эшерихиозах не выявила.

Многолетний опыт применения нами нифуроксазида подтверждают его высокую эффективность и безопасность при лечении ОКИ бактериальной этиологии, в т. ч. и при сочетанном с острой респираторной вирусной инфекцией течении, с наличием показаний для проведения антибактериальной терапии.

Таким образом, для правильного выбора схемы лечения острой диареи необходимо учитывать возможность различного генеза как инфекционного, так и неинфекционного. При нехирургической патологии показана регидратационная терапия и энтеросорбенты. При предполагаемой или подтвержденной бактериальной этиологии диареи с наличием показаний для антибактериальной терапии препаратом выбора можно считать нифуроксазид – кишечный антисептик с низкой вероятностью развития нежелательных эффектов.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*, 2012, 379: 2151-61.
2. Руженцова Т.А., Плоскирева А.А., Горелов А.В. Осложнения ротавирусной инфекции у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*, 2016, 2(95): 38-43.
3. Горелов А.В., Григорович М.А. Острые кишечные инфекции у детей: отдаленные исходы, факторы их определяющие. Оптимизация путей реабилитации. Киров: Веси, 2012. 206 с.
4. Каджаева Э.П., Горелов А.В., Усенко Д.В., Битиева Р.Л., Шипулин Г.А., Подколзин А.Т. Этиологическая структура ОКИ у детей, госпитализированных в крупный стационар г. Москвы. *Инфекционные болезни*, 2006, 3(2): 34-36.
5. Ющук Н.Д., Островский Н.Н., Мартынов Ю.В., Матвеева С.М., Огиенко О.Л. Инфекционные и паразитарные болезни в схемах и таблицах. Под ред. Н.Д. Ющука. М.: ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава», 2008. 448 с.
6. Горелов А.В., Плоскирева А.А., Руженцова Т.А. Острые кишечные инфекции в таблицах и схемах: сборник. М.: Архив внутренней медицины, 2014. 37с.
7. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 2008, 46(S.2): 81-122.
8. Бехтерева М.К., Волохова О.А., Вахнина А.В. Антибактериальная терапия инфекционных диарей у детей. *Лечащий врач*, 2013, 8: 31.
9. Новокшинов А.А., Соколова Н.В., Тихонова О.Н., Ларина Т.С. Рациональная этиотропная терапия ОКИ бактериальной и вирусной этиологии у детей на современном этапе. *Доктор РУ*. 2007, 2: 5-12.
10. Новокшинов А.А., Тихонова О.Н., Соколова Н.В. Сравнительная эффективность этиотропной терапии острых кишечных инфекций у детей 5-нитрофуранами. *Детские инфекции*, 2005, 4(1): 49-53.
11. Горелов А.В., Усенко Д.В., Ардатская М.Д. Биощензсберегающая эффективность нифуроксазида при острых кишечных инфекциях у детей. *Вопросы современной педиатрии*, 2007, 6(2): 110-114.

**Таблица 2. Длительность основных клинических проявлений ОКИ у детей в сравниваемых группах, в сутках (M ± m)**

Показатель	Дети, получавшие нифуроксазид (Группа 1, n = 165)	Дети, получавшие цефалоспорины (Группа 2, n = 61)	Дети, получавшие аминогликозиды (Группа 3, n = 57)	Дети, получавшие налидиксовую кислоту (Группа 4, n = 40)
Лихорадка	2,14 ± 0,13	2,16 ± 0,14	2,40 ± 0,16	1,90 ± 0,22
Рвота	1,88 ± 0,10*	1,56 ± 0,08*	2,33 ± 0,23	2,60 ± 0,42
Диарея	2,87 ± 0,11	3,14 ± 0,14	3,56 ± 0,17	2,63 ± 0,14
Обложенность языка	2,00 ± 0,10	2,86 ± 0,31	3,00 ± 0,27	2,50 ± 0,16
Боли в животе	2,13 ± 0,13*	3,14 ± 0,31	3,17 ± 0,38	2,50 ± 0,20*
Метеоризм	1,93 ± 0,08*	2,00 ± 0,08	2,14 ± 0,06	2,00 ± 0,01*
Урчание в животе	1,88 ± 0,10	1,56 ± 0,08	2,33 ± 0,23	2,60 ± 0,42
Сухость кожи	1,41 ± 0,08	1,40 ± 0,08	1,40 ± 0,08	2,00 ± 0,20*
Сухость слизистых	1,64 ± 0,08	1,45 ± 0,08	1,83 ± 0,11	1,90 ± 0,20
Изменения тургора тканей	1,35 ± 0,08	1,13 ± 0,06	1,60 ± 0,09	1,56 ± 0,20
Бледность кожных покровов	2,95 ± 0,13*	3,94 ± 0,39	3,93 ± 0,35	3,83 ± 0,42
Мраморность кожных покровов	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	2,00 ± 0,5	1,3 ± 0,3
Вялость	1,89 ± 0,10	2,14 ± 0,16	2,50 ± 0,17	2,33 ± 0,22
Нарушение аппетита	2,76 ± 0,13	2,61 ± 0,16	3,27 ± 0,21*	2,62 ± 0,18

\* Достоверные отличия по сравнению с группой, не отмеченной звездочкой (p < 0,05).