

Сравнительная эффективность различных схем терапии ротавирусных гастроэнтеритов у детей. Исследование случай—контроль

С.В. Халиуллина, В.А. Анохин, И.В. Николаева, О.А. Назарова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Comparative efficacy of different schemes for the therapy of rotavirus gastroenteritis in children. Case—control study

S.V. Khaliullina, V.A. Anokhin, I.V. Nikolaeva, O.A. Nazarova

Kazan Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Цель исследования: сравнение эффективности различных видов терапии ротавирусных гастроэнтеритов у детей. Проведено исследование, дизайн которого соответствовал типу случай—контроль. Основная группа — 35 детей, госпитализированных в стационар с лабораторно подтвержденной ротавирусной инфекцией, которым назначалась современная схема терапии: низкоуглеводная диета, регидратация низкоосмолярными пероральными растворами, смектит диоктаэдрический, пробиотик, содержащий *Saccharomyces boulardii*. Пациентам группы сравнения ($n=35$) назначали традиционную «старую» схему терапии: диету, соответствующую столу № 4 по Певзнеру, оральные регидратационные растворы с осмолярностью 282 мОсм/л, антибактериальную терапию (цефтриаксон), смектит диоктаэдрический и панкреатин — в возрастных дозировках. Длительность наблюдения составила 5 дней.

Результаты. К 5-му дню лечения нормализация стула зарегистрирована у 91,4% [95% ДИ 82,1–100,7] — у 32 из 35 детей в основной группе и у 71,4% [95% ДИ 56,5–86,3] — у 25 из 35 детей в группе сравнения, ($p<0,05$, OR 4,27 [95% ДИ 1,06–17,2]). Сроки купирования синдрома избыточного газообразования также имели статистически значимые различия и были меньше у пациентов, получавших «новую» схему терапии (OR 2,8 [95% ДИ 1,01–8]). Положительный эффект от предложенной схемы также наблюдали при оценке длительности симптомов обезвоживания и сроков госпитализации.

Выводы. Проведенное исследование случай—контроль показало преимущество современных схем терапии ротавирусной инфекции у детей.

Ключевые слова: дети, ротавирусный гастроэнтерит, лечение, низкоосмолярные растворы.

Для цитирования: Халиуллина С.В., Анохин В.А., Николаева И.В., Назарова О.А. Сравнительная эффективность различных схем терапии ротавирусных гастроэнтеритов у детей. Исследование случай—контроль. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 171–174. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-171-174

Objective research: compare the efficacy of different types of therapy for rotavirus gastroenteritis in children.

Materials and methods. A study was carried out, the design of which corresponded to the case—control type. The main group is children hospitalized in a hospital with laboratory confirmed rotavirus infection (35 cases), who were prescribed a modern regimen of therapy that included a low-carbohydrate diet, rehydration with low osmolar oral solutions, dioctahedral smectite, probiotic containing *Saccharomyces boulardii*. For each child of the main group was selected another patient (control), the corresponding sex, age, the period from the onset of the disease to admission to hospital, and the degree of dehydration. Patients of the control group ($n=35$) were assigned a traditional «old» therapy regimen, including a diet corresponding to Table No. 4 in Pevznur, oral rehydration solutions with osmolality of 282 mOsm/l, antibacterial therapy (ceftriaxone), dioctahedral smectite and pancreatin at age-dependent doses. The duration of the observation was 5 days.

Results: By the 5th day of treatment, the normalization of the stool was recorded in 91.4% [95% CI 82.1–100.7], 32/35 in the main group and 71.4% [95% CI 56.5–86.3], 25/35 children in the control ($p<0.05$, OR 4.27 [95% CI 1.06–17.2]). The timing of relief of excess meteorism also had statistically significant differences and was shorter in patients receiving a «new» therapy regimen (OR 2.8 [95% CI 1.01–8]). The positive effect of the proposed scheme was also observed when assessing the duration of dehydration symptoms and the timing of hospitalization.

Conclusions: The conducted study case—control showed the advantage of modern schemes of therapy of rotavirus infections in children.

Keywords: children, rotavirus gastroenteritis, treatment, low osmolar solutions.

For citation: Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Nikolaeva I.V., Nazarova O.A. Comparative efficacy of different schemes for the therapy of rotavirus gastroenteritis in children. Case-control study. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62:(5): 171–174 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-171-174

Несмотря на постоянное совершенствование методов лечения и профилактики, острые кишечные инфекции остаются серьезной проблемой педи-

атрии. Так, по данным WHO и WGO*, более 2 млрд человек ежегодно в мире переносят эпизод диареи, причем более 60% всех заболевших — дети [1]. В ряде

* Всемирная гастроэнтерологическая организация

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Халиуллина Светлана Викторовна — д.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета

Николаева Ирина Венидиктовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета
Назарова Ольга Александровна — к.м.н., ассистент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Казанского государственного медицинского университета

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

стран и регионов острые кишечные инфекции — серьезнейшая проблема в сфере защиты здоровья матери и ребенка, требующая мобилизации всех средств и ресурсов здравоохранения.

Не следует забывать также и то, что кишечные инфекции в материальном плане — высокочатотная острая детская патология [2]. В рамках оценки Глобального бремени болезней (*Global burden of disease*, 2010) среди 25 главных причин потерянных лет жизни острые желудочно-кишечные инфекции занимают 4-ю позицию [3].

Понимание патогенеза и причин инфекционных диарей, сформировавшееся в последнее десятилетие, способствовало пересмотру тактики в диагностике и лечении взрослых и детей. Тому было немало предпосылок. Менялась эпидемиология и спектр потенциальных возбудителей острых кишечных инфекций, расширялись терапевтические возможности, появилась активная профилактика самой распространенной детской кишечной инфекции — ротавирусной и т.п. Причем динамика этих изменений за последние 20–30 лет стала просто стремительной. В отечественном здравоохранении изменения коснулись в первую очередь педиатрической практики. Появилось большое число публикаций на этот счет, рекомендаций по использованию лекарственных препаратов самых разных групп, организации пищевого рациона больного ребенка, необходимости антибактериальной терапии и т.п. Тем не менее наши наблюдения показывают, что использование современных рекомендаций по ведению больных острыми кишечными инфекциями не стало устоявшейся практикой. Более того, они становятся предметом дискуссий во врачебной среде.

Таблица 1. Клиническая характеристика острых кишечных инфекций у детей на момент включения в исследование ($n=70$), абс. (%)

Table 1. Clinical characteristics of acute intestinal infections in children at the time of research ($n=70$)

Синдром/Симптом	Основная группа, $n=35$	Группа сравнения, $n=35$	p
Гастрит	3 (8,6%)	2 (5,8)	0,500
Гастроэнтерит	29 (82,6%)	28 (79,8)	0,758
Гастроэнтероколит	2 (5,8%)	3 (8,6)	0,500
Энтерит, энтероколит	1 (3%)	2 (5,8)	0,555
Частота стула до 3 раза в сутки	13 (37,1%)	14 (40)	0,806
Частота стула 4–10 раза в сутки	20 (57,1%)	18 (51,4)	0,631
Частота стула больше 10 раз в сутки	2 (5,8%)	3 (8,6)	0,500
Доля детей с абдоминальным синдромом	17 (48,6%)	16 (45,7)	0,810
Доля детей с избыточным газообразованием	18 (51,4%)	19 (54,3)	0,811
Частота рвоты до 5 раз в сутки	14 (40%)	16 (45,7)	0,629
Частота рвоты более 5 раз в сутки	18 (51,4%)	17 (48,6)	0,811
Доля детей с лихорадкой выше 38°C	16 (45,7%)	15 (42,9)	0,809
Доля детей с обезвоживанием	19 (54,3%)	19 (54,3)	0,632

Поэтому мы попытались, суммируя результаты собственных исследований и опираясь на рекомендации экспертов ESPGHAN/ESPID, 2014 [4], проанализировать эффективность различных подходов к лечению ротавирусных гастроэнтеритов у детей.

Цель исследования — сравнение эффективности различных видов терапии ротавирусных гастроэнтеритов у детей. Для этого проведено исследование, дизайн которого соответствовал типу случай—контроль.

Характеристика детей и методы исследования

Из госпитализированных в детский стационар Республиканской клинической инфекционной больницы г. Казани в 2015 г. пациентов мы отобрали детей (основная группа — 35 детей) с лабораторно подтвержденной ротавирусной инфекцией. Пациентам назначалась современная схема терапии, включавшая низкоуглеводную диету, регидратацию низкоосмолярными пероральными растворами (осмолярность 245 мОсм/л, содержание Na 60 ммоль/л), смектит диоктаэдрический, пробиотик, содержащий *Saccharomyces boulardii*. Группу сравнения (35 детей) отбирали по данным медицинских карт стационарного больного (форма 033/у). Каждому ребенку исследуемой группы был подобран в пару пациент (контроль) соответствующего пола, возраста, срока от начала заболевания до поступления в стационар, степени выраженности обезвоживания. Все дети переносили ротавирусную инфекцию в среднетяжелой форме. Длительность наблюдения в стационаре составила 5 дней. Пациентам группы сравнения на этапе приемного покоя стационара назначали традиционную «старую» схему терапии, которая включала диету, соответствующую столу № 4 по Певзнеру, оральные регидратационные раство-

ры с осмолярностью 282 мОсм/л и содержанием Na 89,6 ммоль/л, антибактериальную терапию (цефтриаксон), смектит диоктаэдрический и панкреатин – в возрастных дозировках. То есть включенные в исследование пациенты были идентичны по основным характеристикам, за исключением различий в назначаемых схемах терапии. Исходные данные пациентов сравниваемых групп представлены в табл. 1.

Половина детей, включенных в исследование, имели клинику умеренного обезвоживания (эксикоз 1-й степени). Достоверных различий по выраженности диарейного, абдоминального синдромов, частоте рвоты не выявлено. Эффективность лечения оценивали по клинической картине в течении 5 сут пребывания больного в стационаре.

Данные обработаны с помощью статистических программ STATISTICA 8.0, Microsoft Excel 2007. Данные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представляли в виде среднего значения (M) и 95% доверительного интервала – ДИ ($\pm 1,96 SD$). При распределении признака, отличном от нормального, из мер центральной тенденции использовали медиану (Me), из мер рассеяния – межквартильный размах (значения 25-го и 75-го перцентилей). Достоверность различий между сравниваемыми группами оценивали с помощью двустороннего t -критерия Стьюдента (в случае нормального распределения признака) и критерия Манна–Уитни при распределении, отличном от нормального. Сравнение категориальных данных проводили с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера (при малом числе наблюдений). Для оценки связи двух признаков (r) применяли непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена. Для расчета отношения шансов (OR) использовали четырехпольные таблицы.

Таблица 2. Частота регистрации и продолжительность основных симптомов острых кишечных инфекций у детей, получавших разные схемы терапии ($n=70$)

Table 2. The incidence and duration of the main symptoms of acute intestinal infections in children who received different schemes of treatment ($n=70$)

Клинический симптом	Основная группа, $n=35$	Группа сравнения, $n=35$	p
Диарея, сут (M [95% ДИ])	2,9 [0,6–5,2]	4,7 [1,2–8,2]	0,048
Нормализация стула на 3-й день, абс. (%)	15 (42,9)	8 (22,9)	0,074
Нормализация стула на 5-й день, абс. (%)	32 (91,4)	25 (71,4)	0,031
Абдоминальный болевой синдром, сут (M [95% ДИ])	1,4 [0,1–2,7]	2,3 [0,2–4,4]	0,649
Купирование болевого синдрома на 3-й день, абс. (%)	30 (85,7)	27 (77,1)	0,489
Синдром избыточного газообразования, сут (M [95% ДИ])	1,8 [0,08–3,5]	3,4 [1,1–4,5]	0,043
Купирование метеоризма на 3-й день, абс. (%)	27 (77,1)	19 (54,3)	0,044
Рвота, сут (M [95% ДИ])	1,1 [0,05–2,2]	2,1 [0,07–4,1]	0,384
Купирование рвоты на 3-й день, абс. (%)	33 (94,3)	29 (82,6)	0,132
Обезвоживание, сут (M [95% ДИ])	1,5 [0,1–1,9]	2,7 [0,4–5]	0,042
Лихорадка, сут (M [95% ДИ])	2,3 [0,2–4,6]	3,4 [0,3–6,5]	0,837
Длительность госпитализации, сут (M [95% ДИ])	4,7 [1,3–8,1]	5,9 [1,5–14,7]	0,045

Результаты

Результаты исследования показали, что длительность диарейного синдрома в основной группе была меньше, чем в группе сравнения, в среднем на 1,8 сут, $p<0,05$ (табл. 2).

К 5-му дню лечения нормализация стула зарегистрирована у 32 (91,4% [95% ДИ 82,1–100,7]) пациентов в основной группе и у 25 (71,4% [95% ДИ 56,5–86,3]) детей в группе сравнения, ($p<0,05$, OR 4,27 [95% ДИ 1,06–17,2]). Сроки купирования синдрома избыточного газообразования также имели статистически значимые различия и были меньше у пациентов, получавших «новую» схему терапии (OR 2,8 [95% ДИ 1,01–8]). Положительный эффект от предложенной схемы также наблюдали при оценке длительности симптомов обезвоживания и сроков госпитализации.

Обсуждение

В этиологической структуре острых инфекционных диарей в последние десятилетия произошли кардинальные изменения. На сегодняшний день основной причиной острых кишечных инфекций у детей являются энтеропатогенные вирусы. По данным исследователей, с ротавирусами ассоциировано 110 млн случаев инфекционных диарей, 2 млн госпитализаций, 350–500 тыс. летальных исходов в год [1, 2, 4].

Согласно рекомендациям экспертов ААР**, ESPGHAN***, ESPID****, WOG, WHO, пероральная регидратация при острых диарейных заболеваниях –

** American Academy of Pediatrics.

*** European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

**** European Society for Paediatric Infectious Diseases.

основное/базовое направление терапии (*уровень доказательности IA*), которой (наряду с соблюдением диеты) бывает достаточно для достижения успеха в лечении [1, 2, 4]. К сожалению, на практике продолжается использование регидратационных растворов с высокой осмолярностью, что приводит к увеличению периода диареи. Распространенной ошибкой врачей остается массовое, чуть ли не «поголовное» назначение антибактериальных препаратов. Сегодня доказано, что применение антибиотиков при вирусных диареях пролонгирует диарейный синдром, становится причиной развития нежелательных побочных лекарственных реакций, приводит к удорожанию лечения.

Вопрос необходимости назначения ферментных препаратов в комплексной терапии острых вирусных диарей также остается открытым. В Российские клинические рекомендации по лечению вирусных диарей они включены, в зарубежные — нет. При высокой распространенности феномена мальдигестии (мальабсорбции) при ротавирусной инфекции связать его развитие с недостаточностью функции поджелудочной железы не всегда возможно. Причина его, как известно, несколько иная и, видимо, поэтому мы не всегда видим ожидаемый результат применения ферментов. Та же ситуация и с иммуномодуляторами. Оценка их эффективности в лечении острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей требует более полного изучения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Farthing M., Salam M., Lindberg G. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. 2012. <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/acute-diarrhea/acute-diarrhea-russian> Ссылка активна на 06.07.2017.
2. King C.K., Glass R., Bresee J.S., Duggan C. The Management of Acute Diarrhea in Children: Oral Rehydration, Maintenance, and Nutritional Therapy. CDC. MMWR. 2003. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5216a1.htm> Ссылка активна на 06.07.2017.
3. Global burden of disease. Health Metrics and Evaluation (IHME), University of Washington, 2013. http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/2013/WB_EuropeCentralAsia/IHME_GBD_WorldBank_EuropeCentralAsia_FullReport_RUSSIAN.pdf Ссылка активна на 06.07.2017.
4. Guarino A., Ashkenazi S., Gedrel D. ESPGHAN/ESPID Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. Update 2014. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014; 59 (1): 132–152. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000375
5. Szajewska H. Advances and limitations of evidence-based medicine — impact for probiotics. Ann Nutr Metab 2010; 57: 6–9. DOI: 10.1159/000309015.
6. Olek A., Woynarowski M., Ahren I.L., Kierku J., Socha P., Larsson N., Öning G. Efficacy and Safety of Lactobacillus plantarum DSM 9843 (LP299V) in the Prevention of Antibiotic-Associated Gastrointestinal Symptoms in Children-Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. J Pediatr 2017; 186: 82–86. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.03.047.

Поступила 15.08.17

Received on 2017.08.15

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.