

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Незгода І.І., Боднарюк О.В., 2007
УДК 616-022:616.9:616.34-008.314.4-053.3-08

І.І. Незгода, О.В. Боднарюк

РОТАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ У ДІТЕЙ, СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Представлені результати застосування препарату «Ентерол 250», виробництва «Біокодекс» (Франція), у комплексному лікуванні дітей з ротавірусним гастроентеритом. Встановлено, що за допомогою цього препарату швидко зникають симптоми інтоксикації, ознаки диспепсичного і діарейного синдромів, а також скорочується тривалість застосування інфузійної терапії. Це дозволяє зменшити строки перебування хворих у стаціонарі на 2,3 доби.

Ключові слова: ротавірусна інфекція, діти, ентерол 250, лікування.

Гострі кишкові інфекції (ГКІ), незважаючи на успіхи медицини, в усіх країнах світу залишаються однією із серйозних проблем сучасної інфектології [1-5]. За поширеністю вони поступаються лише гострим респіраторним вірусним інфекціям. Найвищий рівень захворюваності та смертності від ГКІ реєструється в країнах, що розвиваються, але епідеміологічні дослідження останніх років свідчать, що і в індустріально розвинених країнах проблема ГКІ залишається актуальною [1, 3, 5-9].

На сьогодні етіологічний чинник ГКІ вдається розшифрувати у 56-80 % випадків. Встановлено, що за останні роки значно збільшилась (до 48-70 %) частка збудників, які зумовлюють секреторний тип діареї. Це віруси (рота-, адено-, астро-, каліци-, реовіруси, віруси Норфолку, кишкові коронавіруси); бактерії (холерний вібріон, ентеропатогенні та ентеротоксигенні ешерихії), а також найпростіші (криптоспоридії, мікроспоридії, балантидії, ізоспори). Серед них провідне місце належить ротавірусній інфекції (РВІ) [1-5].

За даними ВООЗ, у світі щорічно реєструється до 125 млн випадків РВІ, з яких 600-900 тис. закінчуються летально, що становить практично одну четверть від усіх смертельних випадків серед хворих на діарею. У структурі ГКІ ротавірус (РВ) займає 60-80 % [1, 3, 5, 6].

РВІ досить широко розповсюджена та високо контагіозна хвороба. Встановлено, що на РВІ хворіють переважно діти віком від 6 до 23 міс. [3, 7, 9]. Джерелом збудника є інфіковані люди, які переносять маніфестні або безсимптомні форми недуги. Доведено, що людина, яка переохворіла на РВІ, здатна виділяти ротавірус з фекаліями протягом 30 і більше діб після клінічного одужання. Найчастішим джерелом збудника для дітей першого року життя є інфіковані ротавірусом матері та медичний персонал; для дорослих і дітей старшого віку – діти, хворі на гастроентерит, або вірусносії, які виділяють збудника з фекаліями. Значний внесок у розповсюдженні РВІ належить безсимптомним формам хвороби (20-40 %) Можливість зараження від тварин не доведена [1-4, 6].

Основний механізм передачі РВІ фекально-оральний, який переважно реалізується водним і харчовим шляхом. При внутрішньогоспітальному розповсюдженні інфекції превалює контактнопобутовий шлях. У деяких публікаціях обговорюється можливість повітряно-крапельного механізму передачі РВ [5, 7].

РВІ має чітку сезонність. Захворюваність зростає в осінні місяці та зберігається на високому рівні в зимові [1, 2, 4, 6, 8].

Основними ланками патогенезу РВІ є: вторинна дисахаридазна недостатність, головним чином лактазна, яка призводить до накопичення в просвіті кишечника нерозщеплених вуглеводів, і підвищення осмотичного тиску. Як результат цього виникає порушення реабсорбції води та електrolітів з діарейним синдромом. Крім цих механізмів у розвитку РВІ має значення зниження кількості секреторного імуноглобуліну А та інгібітора трипсину, які забезпечують захист кишечника від РВ, інших патогенних та умовно-патогенних збудників. Також має місце зменшення активності лужної фосфатази, яка зумовлює пристінкове

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

травлення та покращує обмінні процеси в стінці кишечника [1, 6, 10].

Особливості клінічної маніфестації РВІ достатньо висвітлені в літературі [1, 3, 4, 6, 10].

Верифікація діагнозу здійснюється за допомогою сучасних вірусологічних, серологічних та експрес-методів діагностики. На сьогодні найбільш поширеними є дослідження фекалій за допомогою імуоферментного аналізу (ІФА), реакції непрямой гемаглютинації (РНГА), реакції латекс-аглютинації (РЛА), полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та імунохроматографічного аналізу (ІХА) [1, 6, 10-12].

Але, незважаючи на добре вивчені особливості клініки, патогенезу РВІ та сучасні методи діагностики, питання лікування на сьогодні залишається серйозним та актуальним у зв'язку зі зростанням кількості тяжких форм і летальних вислідів РВІ.

Так, у США серед дітей віком від 1 до 4 років реєструється понад 1 млн тяжких ротавірусних діарей, з яких 125-150 випадків на рік закінчуються летально. В Європі з приводу РВІ за допомогою звертається близько 25 млн пацієнтів молодших 5 років. З них 2 млн госпіталізуються. Це завдає значного удару по якості життя інфікованих дітей та їх батьків, а також призводить до значних економічних витрат [5, 8, 9, 13].

Незважаючи на значний арсенал лікарських засобів, які використовуються для лікування РВІ, а саме: застосування етіотропних середників (КІПу, сандоглобуліну, антиротавірусного імуноглобуліну, рекомбінантних інтерферонів) та патогенетичних засобів (сорбентів, еубіотиків та препаратів для оральної регідратації), залишається нагальною потреба пошуку лікарських засобів, які могли б покращити стан хворого та прискорити процес одужання [1, 4, 14-20].

Враховуючи патогенетичні механізми розвитку ротавірусного гастроентериту, нас зацікавив препарат «Ентерол 250», виготовлений «Біокодекс» (Франція), який на українському ринку представлений бельгійською фірмою «Брюфармакс-порт». Цей препарат належить до групи самоелімінуючих пробіотиків природного походження. Містить лікувальні дріжджі *Saccharomyces boulardii*, виділені з тропічної рослини ліхеї (Індокитай). Ці мікроорганізми конкурують з представниками нормальної мікрофлори кишечника. У той же час для них характерний прямий мікробний антагонізм щодо патогенних, умовно-патогенних мікроорганізмів і грибів, які порушують мікробіоценоз кишечника. Крім антимікробної дії, препарат володіє

іншими надзвичайно важливими властивостями, які дозволили використати його для лікування саме ротавірусних діарей. Це підвищення ферментативної активності за рахунок зростання активності дисахаридаз тонкої кишки (лактази, сахарази, мальтази), посилення неспецифічного імунного захисту в результаті збільшення продукції секреторного імуноглобуліну А та секреторних компонентів інших імуноглобулінів. Разом з цим ентерол володіє антитоксичною дією, зумовленою продукцією протеаз, що розщеплюють токсини; покращує трофіку слизової оболонки тонкої кишки в результаті вивільнення сперміну та спермідину, а також забезпечує антисекреторний ефект шляхом зниження утворення цАМФ в ентероцитах [18, 21].

Мета дослідження – оцінити ефективність застосування ентеролу в комплексному лікуванні хворих на ротавірусний гастроентерит.

Матеріали і методи

На стаціонарному лікуванні в обласній дитячій інфекційній лікарні м. Вінниця за період з січня 2005 по травень 2006 рр. перебувало 62 дітей (34 хлопчики та 28 дівчаток) з моно-РВІ. З них 5 дітей (8,1 %) мали тяжкий ступінь захворювання, 57 (91,9 %) – середній. Вікова структура обстежених була наступною: до 1 року – 17 дітей (27,4 %), з них до 6 міс. – 5 (8,1 %) та старше 6 міс. – 12 (19,3 %); від 1 до 2 років – 20 дітей (32,3 %); від 2 до 3 років – 18 (29,0 %); старші 3 років – 7 дітей (11,3 %).

Більша частина обстежених, а саме 55 дітей (88,7 %), – це пацієнти перших трьох років життя. Серед хворих грудного віку переважали діти другого півріччя.

У більшості хворих (72,6 %) захворювання перебігало на обтяженому преморбідному фоні. Найчастіше спостерігалась залізодефіцитна анемія (24 хворих, 38,7 %), у 18 дітей (29,0 %) був обтяжений алергологічний анамнез, у 4 (6,5 %) мали місце прояви рахіту, 5 хворих (8,1 %) перебували на диспансерному обліку як такі, що часто хворіють.

У значної кількості пацієнтів (90,3 %) захворювання розпочиналось гостро. Вся симптоматика розвивалась у повному об'ємі в перші 2 доби недуги. Всі обстежені були госпіталізовані в ранні строки (у перші години від початку хвороби або протягом перших двох діб). 6 дітей (9,3 %) у зв'язку з поступовим розвитком РВІ були госпіталізовані на 3-4-у добу захворювання.

При ушпиталенні всім дітям проводились загальноклінічні обстеження, здійснювали копроцитограму, традиційні бактеріологічні дослідження калу на *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli* та на умовно-патогенну флору кишечника. Також досліджували фекалії на наявність РВ. Виявлення РВ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

здійснювали за допомогою тест-систем *CITO TEST* для експрес-діагностики. Тест-системи були надані медичною компанією «Фармаско» (виробництво *ACON Laboratories, USA*). Паралельно, як контроль, проводили РНГА з ротавірусним діагностиком («Ротатест», що випускається НДІ «Темп-2», м. Ростов-на-Дону) на базі Вінницької обласної вірусологічної лабораторії. Забір матеріалу проводили в перші дві доби після госпіталізації хворих, але не пізніше 5-ї доби недуги.

Результати досліджень та їх обговорення

При дослідженні обстежуваний контингент хворих був розподілений на 2 групи. Першу (контрольну) групу склали 30 дітей, які при госпіталізації отримували базисну терапію, що включала дієтичне низьколактозне харчування, застосування сорбентів (силікс, смекта, оптисмект), ферментів (креон, мезим-форте, панкреатин), еубіотиків (біфі-форм, йогурт, біфацил, лінекс), препа-

ратів для оральної регідратації (регідрон, ORS-200), а також кишковий антисептик ніфуроксазид у вікових дозах. Другу (основну) групу склали 32 дитини, які отримували крім базисної терапії ентерол. Препарат застосовували з першого дня госпіталізації відповідно до віку: діти до року отримували по 1/2 пакетика 2-3 рази на день, діти старші року – по 1 пакету 2 рази на день. Тривалість застосування ентеролу коливалась від 3 до 5 днів. Препарат відміняли через 2 доби після нормалізації випорожнень.

Досліджувані групи за віком і тяжкістю стану були репрезентативними.

Ефективність призначених схем лікування оцінювали за регресією основних клінічних симптомів РВІ: гарячки, блювання, нормалізації апетиту, зникненням ознак токсикозу та ексикозу, динамікою нормалізації випорожнень, а також даних копроцитограми та тривалості застосування інтенсивної терапії (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика клінічних симптомів РВІ у дітей залежно від терапії (доби, $M \pm m$)

Критерій ефективності	Основна група, n=32	Контрольна група, n=30	P
Інтоксикація	2,40±0,51	4,10±0,63	<0,05
Гарячка	2,60±0,87	4,20±1,11	>0,05
Блювота	1,90±0,67	2,90±0,77	>0,05
Нормалізація апетиту	3,60±1,12	5,50±1,34	>0,05
Ексикоз	2,10±0,46	3,60±0,69	>0,05
Діарея	3,10±0,68	6,20±0,84	<0,01
Тривалість інтенсивної терапії	1,45±0,51	3,20±0,71	<0,05
Тривалість госпіталізації	5,10±0,73	7,40±0,82	<0,05

Порівняльний аналіз клінічної ефективності запропонованих схем лікування показав, що у дітей основної групи швидше, ніж у представників контрольної групи, зникали симптоми інтоксикації та ознаки диспепсичного й діарейного синдромів. Так, у дітей основної групи підвищення температури тіла тривало протягом (2,60±0,87) доби, тоді як у пацієнтів контрольної групи температурна реакція зберігалась впродовж (4,20±1,11) доби.

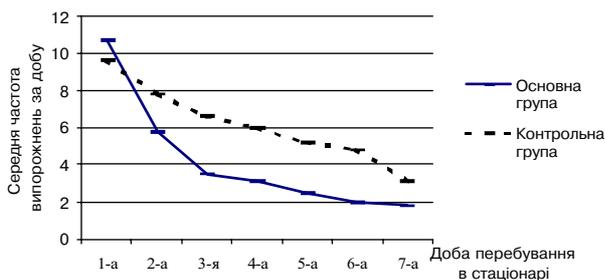
У хворих, які отримували ентерол, блювота зникла на добу раніше, ніж у дітей контрольної групи (1,90±0,67 проти 2,90±0,77). Крім цього, кратність блювоти значно зменшувалась вже за першу добу прийому препарату у 78,1 % хворих, у той час як у контрольній групі такі зміни спостерігались тільки у 36,7 % пацієнтів. У більшості дітей основної групи (75 %) вже на третю добу лікування нормалізувався апетит та вдалося відновити адекватну оральну регідратацію, в той час як у

дітей контрольної групи тільки у 13 хворих (43,3 %) спостерігалась подібна динаміка. Середня тривалість ексикозу серед представників основної групи становила (2,10±0,46) проти (3,60±0,69) доби у пацієнтів контрольної групи, що на 1,5 доби менше. Ознаки інтоксикації у хворих основної групи зникали на 2 доби швидше порівняно з пацієнтами контрольної групи (2,40±0,51 проти 4,10±0,63, $P < 0,05$). Привертає увагу те, що середня тривалість діарейного синдрому на фоні прийому ентеролу з високою достовірністю ($P < 0,01$) скоротилась майже в 2 рази у пацієнтів основної групи порівняно з хворими контрольної групи. Вона становила (3,10±0,68) доби у хворих основної групи проти (6,20±0,84) – у пацієнтів контрольної групи.

У хворих основної групи протягом перших 3 днів лікування ентеролом частота випорожнень значно зменшувалась і становила 4 рази порівня-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

но з контрольною групою, в якій кількість випорожнень зменшувалась поступово і становила 7-8 разів. На 6-у добу перебування в стаціонарі у дітей основної групи частота випорожнень нормалізувалась і становила 2 рази на добу, тоді як у хворих контрольної групи порушення частоти випорожнень тривали ще й на 7-у добу лікування (мал. 1).



Мал. 1. Динаміка частоти випорожнень у хворих на ротавірусний гастроентерит при різних схемах лікування.

Паралельно з покращанням клінічних проявів спостерігалась динаміка з боку лабораторних показників. Так, при оцінці копроцитограми в першу добу госпіталізації у хворих з ротавірусним гастроентеритом не було ознак запального процесу, але мали місце ознаки ферментативної недостатності, а саме: підвищений вміст крохмалю, неперетравленої клітковини та нейтрального жиру. У 22 пацієнтів (68,8 %), які отримували ентерол, нормалізація показників копроцитограми відбулась до 4-ї доби лікування, в той час як ознаки ферментативної недостатності в контрольній групі дітей нормалізувались лише у 12 пацієнтів (40 %).

Порівняльний аналіз ефективності запропонованих схем лікування показав, що лише в 11 осіб (34,3 %) основної групи застосовувалась інфузійна терапія, тривалість якої становила $(1,45 \pm 0,51)$ доби, в той час як у дітей контрольної групи інфузійну терапію отримували 50,0 % пацієнтів, при цьому її тривалість досягала $(3,20 \pm 0,71)$ доби ($P < 0,05$). Застосування ентеролу дозволило зменшити час перебування хворих у стаціонарі з $(7,4 \pm 2,4)$ доби у контрольній групі до $(5,2 \pm 1,6)$ – в основній. Ентерол добре переноситься хворими, зручний у дозуванні, побічних ефектів при його використанні не виявлено.

Висновки

1. ГКІ є однією з важливих проблем сучасної інфектології. Серед них переважають секреторні діареї, де РВІ є провідним етіологічним чинником.

2. Призначення ентеролу при лікуванні дітей з ротавірусним гастроентеритом приводить до швидшого покращення загального стану хворих, нормалізації апетиту, скорочення тривалості гарячки, блювоти, інтоксикації та діарейного синдрому, а також зменшення у дітей основної групи тривалості інфузійної терапії в 2 рази порівняно з контрольною групою. Це дозволяє скоротити строки перебування в стаціонарі на 2,3 доби порівняно з групою дітей, які отримували базисну терапію.

3. Препарат добре переноситься хворими, зручний у дозуванні та застосуванні, відмови від прийому або інших небажаних ефектів при його використанні не було.

Література

1. Васильев Б.Я., Васильева Р.И., Лобзин Ю.В. Острые кишечные заболевания. Ротавирусная инфекция. – СПб.: Лань, 2000. – 272 с.
2. Епідеміологія і профілактика ротавірусної інфекції: Методичні рекомендації / Дзюблик І.В., Задорожна В.І., Гавура В.В. та ін. – Київ, 2003. – 22 с.
3. Крамарев С.А., Благодатний В.М., Палатна Л.О. Клініко-епідеміологічні особливості ротавірусної інфекції у дітей раннього віку // Проблеми медицини. – 1998. – № 3. – С. 28-29.
4. Минков И.П., Михайлова А.М., Борисова Г.А. и др. Клиника, диагностика и лечение ротавирусной инфекции у детей // Перинатология та педіатрія. – 2001. – № 4. – С. 29-33.
5. Parashar U.D., Hummelman E.G., Bresee J.S. et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children // Emerg. Infect. Dis. – 2003. – V. 9. – P. 565-572.
6. Дзюблик І.В., Шунько Є.Є., Катоніна С.П., Крамарев С.О. Ротавірусна інфекція: Навчально-методичний посібник. – К., 2004. – 116 с.
7. Тарасов В.Н., Балашина О.В., Звездин С.М. и др. Эпидемиологический анализ кишечных инфекций у детей первых 2 лет жизни // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 6. – С. 48-49.
8. Glass R.I., Kilgore P.E., Holman R.C. et al. The epidemiology of rotavirus diarrhea in the United States // J. Infect. Dis. – 1996. – V. 174. – P. 5-12.
9. Gleizes O., Desselberger U., Tatochenko V. et al. Nosocomial Rotavirus Infection in European Countries // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2006. – V. 25, N 1. – P. 12-19.
10. Тимченко В.Н. Инфекционные болезни у детей. – Л.: Спец Лит, 2006. – С. 364-367.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

11. Лабораторна діагностика ротавірусної інфекції: Метод. рекомендації / Гирін В.Н., Дзюблик І.В., Шунько Є.Є. та ін. – К., 2002. – 34 с.

12. Лабораторна діагностика ротавірусної інфекції в умовах вірусологічної лабораторії: Метод. рекомендації / Дзюблик І.В., Трохименко О.П., Ковалюк О.В. та ін. – К., 2003. – 20 с.

13. Lepage Philippe. Rotavirus infection in Europe: Time for effective prevention? // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2006. – V. 25, N 1. – P. 5-6.

14. Алешкин В.А., Борисова И.В., Феклисова Л.В. Оральное применение комплексного иммуноглобулинового препарата при лечении детей, больных острыми кишечными инфекциями // *Педиатрия.* – 1992. – № 2. – С. 73-76.

15. Учайкин В.Ф., Новокшенов А.А., Соколова Н.В., Кирушин М.А. Современные подходы к лечению острых кишечных инфекций у детей // Там же. – 1996. – № 3. – С. 54.

16. Шунько Є.Є., Дзюблик І.В., Тунда І.П. Ротавірусна інфекція в пологовому будинку за даними вірусологічного обстеження // *Український медичний часопис.* – 2000. – № 5(19). – С. 48-52.

17. Шунько Є.Є., Дзюблик І.В., Тунда І.П., Старенька С.Я. Сучасні підходи до лікування ротавірусної інфекції у новонароджених // *Перинатологія та педіатрія.* – 2001. – № 1. – С. 55-59.

18. Cartwright-Shamoon J., Dickson G.R., Dodge et al. Uptake of yeast (*Saccharomyces boulardii*) in normal and rotavirus treated intestine // *Gut.* – 1996. – V. 39, N 2. – P. 204-209.

19. Guarino A. et al. Per-oral use of γ -globulin in the treatment of rotavirus gastroenteritis // *Pediatrics.* – 1994. – V. 93. – P. 2-6.

20. Sarker Sh.A., Casswall Th.H., Dilip Mahalanabis et al. Successful treatment of rotavirus diarrhea in children with immunoglobulin from immunized bovine colostrum // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1998. – V. 17. – P. 1149-1154.

21. Сироштан А. Энтерол 250 – скорая помощь кишечника в трудную минуту // *Еженедельник АПТЕКА.* – 2005. – № 24. – С. 3.

ROTAVIRUS INFECTION IN CHILDREN, CURRENT THERAPEUTIC STRATEGIES

I.I. Nezhoda, O.V. Bodnaryuk

SUMMARY. The results of complex treatment of children with rotavirus gastroenteritis with «Enterol 250» (manufactured by «Bioedex», France) are presented. The results of the study show quick reduction of the intoxication, the signs of dyspepsia and diarrhoea and the duration of infusion therapy as well. It allows to shorten the duration of hospital treatment for 2,3 days.

Key words: rotavirus infection, children, enterol 250, treatment.