



## Кишечные инфекции в педиатрической практике

### Место антибиотиков в лечении сальмонеллеза

Антибиотикотерапия при сальмонеллезе направлена на сокращение продолжительности заболевания и предотвращение серьезных осложнений.

Цель этого систематического обзора – определить эффективность антибактериальных препаратов у взрослых и детей с диареей, вызванной сальмонеллой.

Для поиска рандомизированных клинических исследований (РКИ) использовались базы данных Cochrane Infectious Diseases Group trials register, Cochrane Controlled Trials Register, Medline, Science Citation Index, African Index Medicus, Lilacs и Extra Med.

Критериям включения соответствовали 12 исследований (n=778 пациентов, из которых 258 – дети). Значительная разница в длительности заболевания, продолжительности диареи и лихорадки при применении плацебо и различных схем антибиотикотерапии не была отмечена. Взвешенная разница средних (ВРС) в продолжительности заболевания составила 0,07 дня (95% доверительный интервал 0,55-0,4), продолжительность диареи – 0,03 дня (95% ДИ 0,53-0,48), лихорадки – 0,45 дня (95% ДИ 0,98-0,08). Антибиотикотерапия чаще сопровождалась отрицательной культурой на протяжении первой недели терапии. Рецидивы заболевания чаще возникали в группах пациентов, которые принимали антибиотики. Побочные реакции чаще отмечались в группах пациентов, которые принимали антибиотики (отношение шансов 1,67, 95% ДИ 1,05-2,67).

На основании полученных результатов авторы пришли к выводу о том, что нет доказательств клинического преимущества антибиотикотерапии в лечении нетяжелой диареи, вызванной сальмонеллой, у практически здоровых детей и взрослых. Назначение антибиотиков увеличивает количество побочных реакций и приводит к длительному определению сальмонелл в стуле.

S. Sirinavin, P. Garner. Cochrane Database of Syst Rev 1999, CD001167

### Противоамебные препараты в лечении амёбного колита

Амебный колит – инфекционное заболевание, вызванное гистолитической амёбой (*Entamoeba histolytica*); часто встречается в развивающихся странах. Ежегодно около 100 тыс. человек с тяжелым течением этой болезни умирают. Адекватная терапия амёбного колита снижает тяжесть заболевания, предотвращает развитие осложнений и внекишечное распространение, уменьшает передачу возбудителя.

Цель этого обзора – оценить эффективность противоамебных средств в лечении амёбной дизентерии.

Для поиска РКИ использовали базы данных Cochrane Infectious Diseases Group Specialized Register, CENTRAL (2008, раздел 3), MEDLINE, EMBASE, LILACS, mRCT.

Критериям включения соответствовали 37 исследований (n=4487 пациентов). Только в одном исследовании были использованы адекватные методы рандомизации и распределения и проанализированы результаты всех участников. Лишь в одном исследовании проводился анализ кала на антигены к *E. histolytica*. Тинидазол уменьшал количество

случаев клинической неэффективности по сравнению с метронидазолом (относительный риск ОР 0,28, 95% ДИ 0,15-0,51, n=477 пациентов, 8 исследований) и реже вызывал побочные реакции. При использовании комбинированного лечения количество паразитологических неудач было меньшим (ОР 0,36, 95% ДИ 0,15-0,86, n=720 пациентов, 3 исследования), чем в случае назначения метронидазола.

Результаты обзора позволили авторам сделать вывод о том, что тинидазол более эффективен в лечении амёбного колита по сравнению с метронидазолом и вызывает меньшее количество побочных реакций. Комбинированное лечение более эффективно в элиминации возбудителя в сравнении с монотерапией метронидазолом. Эти результаты были получены при проведении исследований с низким методологическим качеством, поэтому нельзя быть до конца уверенными в их объективности. Необходимо проведение последующих исследований эффективности противоамебных средств с более высоким методологическим качеством. В странах с высокой распространенностью сопутствующих инфекций бактериальной и паразитарной этиологии необходимы более точные тесты на определение *E. histolytica*.

M.L.M. Gonzales, L.F. Dans, E.G. Martinez. Cochrane Database of Syst Rev 2009 CD006085

### Мытье рук как метод профилактики диареи

Диарея – распространенное заболевание, являющееся основной причиной смерти детей в возрасте до 5 лет в странах с низким и средним уровнем доходов населения. Заболевание передается через зараженную еду и воду, во время прямого контакта с заболевшим человеком или через грязные руки. Мытье рук – гигиеническая процедура, которая может предотвратить передачу патогенов, вызывающих диарею.

Цель этого обзора – оценить эффективность пропаганды мытья рук для предупреждения диареи у детей и взрослых.

Для поиска РКИ использовались базы данных Cochrane Infectious Diseases Group Specialized Register, CENTRAL (The Cochrane Library, 2007, раздел 2), MEDLINE, EMBASE, LILACS, PsycINFO, Science Citation Index and Social Science Citation Index, ERIC, SPECTR, Bibliomap, RoRe, The Grey Literature.

Критериям включения соответствовали 14 исследований. Восемь исследований проводились на базе институтов в странах с высоким уровнем доходов населения, пять – на общественных началах в странах со средним и низким уровнем доходов; в одном исследовании высокого риска принимали участие пациенты с синдромом приобретенного иммунодефицита.

Благодаря пропаганде мытья рук в странах с высоким уровнем доходов населения количество эпизодов диареи у детей сократилось на 39% (соотношение заболеваемости 0,61, 95% ДИ 0,4-0,92, 2 исследования), в странах с низким и средним уровнем доходов – на 32% (соотношение заболеваемости 0,68, 95% ДИ 0,52-0,9, 4 исследования).

Авторы обзора пришли к выводу о том, что действия, направленные на пропаганду гигиены рук, уменьшают количество эпизодов диареи на одну треть. Такое значительное снижение сравнимо с эффектом очищенной

воды в странах с низким уровнем доходов населения. Необходимо проведение исследований с более длительным периодом наблюдения и с различными методами поощрения гигиены рук.

R.I. Ejemot, J.E. Ehiri, M.M. Meremikwu, J.A. Critchley. Cochrane Database of Syst Rev 2008, CD004265

### Пероральные вакцины для профилактики холеры

Холера является причиной острой водянистой диареи, которая при неадекватном лечении приводит к дегидратации и смерти. Заболевание чаще всего возникает в виде эпидемии в бедных странах с плохими санитарными условиями. Эффективные, дешевые и простые в использовании вакцины могут предотвратить развитие эпидемий.

Цель данного систематического обзора – оценить эффективность и безопасность применения пероральных вакцин для профилактики холеры и предотвращения смертности.

В результате поиска было обнаружено 7 больших исследований эффективности, 4 небольших исследований и 29 исследований безопасности пероральных вакцин.

В больших исследованиях оценивалась эффективность пяти вариантов цельноклеточных убитых вакцин (4 исследования, n=249935 пациентов). Общая эффективность вакцин в течение первого года составила 52% (95% ДИ 35-65%), в течение второго года – 62% (95% ДИ 51-62%). Защитная эффективность была ниже у детей младше 5 лет – 38% (95% ДИ 20-53%) в сравнении с детьми старшего возраста и взрослыми – 66% (95% ДИ 57-73%).

Защитная эффективность цельноклеточной убитой вакцины, возникшая в течение 4 недель при приеме 2 доз, применяемая у военных рекрутов во время небольшой эпидемии, составила 86% (95% ДИ 37-97%) (1 исследование, n=1426). Данные об эффективности этой вакцины недоступны на протяжении двух лет, ссылаясь на опыт предыдущих исследований, вероятно, сведения об эффективности будут доступны только после трех лет.

Согласно полученным данным о безопасности при использовании цельноклеточных убитых вакцин не было отмечено клинически значимого увеличения количества неблагоприятных реакций по сравнению с плацебо.

Только одна живая аттенуированная вакцина достигла III фазы клинической оценки и была неэффективна (1 исследование, n=67508 пациентов).

Две новые живые аттенуированные вакцины доказали свою клиническую эффективность в небольшом исследовании, однако они до сих пор находятся в процессе разработки.

Авторы обзора пришли к выводу о том, что современные пероральные цельноклеточные убитые вакцины способны предотвращать 50-60% случаев холеры в течение первых двух лет после первичной вакцинации. Введение адаптированной пероральной вакцины в схему вакцинации в эндемических странах будет зависеть от распространенности холеры, частоты эпидемий и доступности быстрой регидратационной терапии.

D. Sinclair, K. Abba, K. Zaman, F. Qadri, P.M. Graves. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, CD008603

### Пероральная и внутривенная регидратация в лечении обезвоживания организма, вызванного острым гастроэнтеритом у детей

Серьезным осложнением при гастроэнтерите является обезвоживание организма. Пероральная регидратация – это эффективный и недорогой метод лечения, однако некоторые врачи считают более целесообразной внутривенную регидратацию.

Цель этого обзора – сравнить эффективность пероральной и внутривенной регидратации в лечении обезвоживания организма, вызванного гастроэнтеритом у детей.

В процессе поиска РКИ были использованы базы данных Cochrane Infectious Diseases Group Specialized Register (март 2006 г.), CENTRAL (The Cochrane Library 2006, Issue 1), MEDLINE (1966 г. – март 2006 г.), EMBASE (1974 г. – март 2006 г.), LILACS (1982 г. – март 2006 г.).

Критериям включения соответствовали 17 исследований низкого и среднего качества (n=1811 пациентов). При проведении пероральной регидратации отмечалось увеличение количества случаев клинических неудач (разница рисков 4%, 95% ДИ 1-7, модель случайных эффектов, n=1811, 18 исследований), количество пациентов, которых необходимо лечить, – 25). В группе пациентов, которым проводилась внутривенная регидратационная терапия, было зафиксировано 6 смертей, а в группе пациентов, получавших пероральную терапию (4 исследования), – 2. Значительная разница в прибавке веса (n=369 пациентов, 6 исследований), частоте гипонатриемии (n=248 пациентов, 2 исследования) или гипернатриемии (n=1062 пациента, 10 исследований), продолжительности диареи (n=960 пациентов, 8 исследований) и общем количестве введенной жидкости в течение 6 ч (n=985 пациентов, 8 исследований) и 24 ч (n=835 пациентов, 7 исследований) не отмечена. Менее продолжительное пребывание в госпитале было характерно для группы пациентов, которым проводилась пероральная регидратация (VCP -1,20 дня, 95% ДИ 2,38-0,02 дня, n=526 пациентов, 6 исследований). Флебит чаще всего возникал в группе пациентов, которым препараты вводили внутривенно (количество пациентов, которых необходимо пролечить, – 50, 95% ДИ 25-100), паралитическая кишечная непроходимость – в группе пациентов, которым была назначена пероральная регидратационная терапия (количество пациентов, которых необходимо пролечить, – 33, 95% ДИ 20-100, модель с фиксированным эффектом). Не было значительной разницы в эффективности между пероральной регидратацией с использованием низкоосмолярных растворов, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), и внутривенной регидратационной терапией (n=729 пациентов, 6 исследований).

Авторы обзора пришли к выводу о том, что, несмотря на отсутствие значительных клинических отличий при проведении пероральной и внутривенной регидратации, необходимо учитывать, что при пероральном приеме существует риск развития паралитической кишечной непроходимости, а внутривенное введение препаратов может привести к различным осложнениям парентеральной терапии. Как было показано в исследовании, из 25 детей (95% ДИ 14-100), которым проводится пероральная регидратационная терапия, у одного ребенка она



будет неэффективной и потребуются внутривенное введение препаратов.

L. Hartling, S. Bellemare, N. Wiebe, K.F. Russell, T.P. Klassen, W. Craig Raine, Cochrane Database of Syst Rev 2006, CD004390

## Полимерный раствор для пероральной регидратации в лечении острой водянистой диареи

Острая диарея является главной причиной смерти и заболеваемости среди детей в странах с низким уровнем доходов населения. Растворы для пероральной регидратации на основе глюкозы помогают восстановить потери жидкости и предотвратить последующее обезвоживание организма вследствие острой диареи. С 2004 года ВОЗ рекомендовала использование растворов с осмолярностью  $\leq 270$  мОсм/л. Полимерные растворы (приготовленные с использованием риса или пшеницы) медленно высвобождают глюкозу и могут быть более эффективными при проведении пероральной регидратации.

Цель этого систематического обзора – сравнить эффективность полимерных растворов и растворов, содержащих глюкозу, в лечении острой водянистой диареи.

Для поиска РКИ были использованы базы данных Cochrane Infectious Diseases Group Specialized Register, CENTRAL (The Cochrane Library 2008, Issue 3), MEDLINE, EMBASE, LILACS и mRCT.

Критериям включения соответствовали 34 исследования (n=4214 пациентов): 27 исследований с участием детей, 5 – взрослых, 2 – детей и взрослых. Большинство полимерных растворов имели осмолярность  $\geq 310$  мОсм/л. В группе пациентов, принимавших полимерные растворы, количество незапланированных внутривенных инфузий было меньшим, чем в группе пациентов, принимавших растворы на основе глюкозы с осмолярностью  $\geq 310$  и  $\leq 270$  мОсм/л (ОР 0,75, 95% ДИ 0,59-0,95, n=2235 пациентов, 19 исследований). У взрослых пациентов, у которых был выявлен холерный вибрион, при использовании полимерных растворов продолжительность диареи была меньше, чем у пациентов, получавших растворы на основе глюкозы с осмолярностью  $\leq 270$  мОсм/л (средняя продолжительность 7,11 часа, стандартное отклонение 11,91-2,32, n=228 пациентов, 4 исследования). При применении полимерных растворов на основе пшеницы уменьшался общий объем стула в первые 24 ч по сравнению с растворами с осмолярностью  $\leq 270$  (СР 119,85 г/кг, СО-114,73-124,97, n=129 пациентов, 2 исследования). Количество нежелательных реакций было одинаковым при использовании полимерных растворов и растворов на основе глюкозы.

Авторы пришли к выводу о том, что полимерные растворы имеют преимущества по сравнению с растворами с осмолярностью  $\geq 310$  мОсм/л в лечении диареи любой этиологии и диареи, вызванной холерным вибрионом. При сравнительной оценке предпочтительнее было отдано использованию полимерных растворов, однако проведенный анализ был недостаточно мощным.

Для дальнейшего изучения потенциальной роли полимерных растворов в пероральной регидратации в сравнении со стандартными растворами (осмолярность  $\leq 270$ ) необходимо проведение новых исследований.

G.V. Gregorio, M.L.M. Gonzales, L.F. Dans, E.G. Martinez. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, CD006519

## Пробиотики в лечении острой инфекционной диареи

Острая инфекционная диарея остается наиболее распространенным заболеванием у детей во всем мире, особенно в развивающихся

странах. Она возникает вследствие заражения различными микроорганизмами. Пробиотики могут безопасно использоваться при острой инфекционной диарее и уменьшать продолжительность и тяжесть заболевания.

Цель этого исследования – оценить эффективность применения пробиотиков в лечении острой инфекционной диареи или при подозрении на нее.

В ходе поиска РКИ использовались базы данных Cochrane Infectious Diseases Group's trials register (июль 2010 г.), the Cochrane Controlled Trials Register (The Cochrane Library Issue 2, 2010 г.), MEDLINE (1966 г. – июль 2010 г.), EMBASE (1988 г. – июль 2010 г.).

Критериям включения соответствовали 63 исследования (n=8014 пациентов). В 56 из них участвовали дети раннего и среднего возраста. Исследования различались по определению острой диареи, окончанию заболевания, риску отклонения. Испытания проводились в различных отделениях, тестировалось большое количество микроорганизмов и разные дозировки препаратов. При использовании пробиотиков неблагоприятные реакции не зафиксированы. Пробиотики уменьшали продолжительность диареи, хотя их эффект в исследованиях значительно различался.

Пробиотики влияли на среднюю продолжительность диареи (средняя разница – СР – 24,76 ч, 95% ДИ 15,9-33,6 ч, n=4555, 35 исследований), длительность диареи  $\geq 4$  дней (ОР 0,41, 95% ДИ 0,32-0,53, n=2853, 29 исследований) и на частоту стула на второй день (СР 0,8, 95% ДИ 0,45-1,14, n=2751, 20 исследований).

Разница в результатах исследований не зависела от качества исследования, штамма пробиотиков, количества разных штаммов, жизнеспособности микроорганизмов, дозировки пробиотиков, причин диареи, тяжести диареи или места проведения исследования (развитые или развивающиеся страны).

Авторы обзора пришли к выводу о том, что пробиотики, которые используются в сочетании с регидратационной терапией, безопасны для применения, а также уменьшают продолжительность заболевания и частоту стула при острой инфекционной диарее. Необходимо проведение дальнейших исследований для определения режимов введения пробиотиков у специфических групп пациентов.

S.J. Allen, E.G. Martinez, G.V. Gregorio, L.F. Dans. Cochrane Database of Syst Rev 2010, CD003048

## Применение раствора для пероральной регидратации с низкой осмолярностью при лечении холеры

Растворы для пероральной регидратации используются для лечения обезвоживания организма, вызванного диареей, в том числе холерным вибрионом. Растворы с низкой осмолярностью более безопасны и эффективны для лечения нехолерной диареи, чем стандартные растворы. Поскольку холера вызывает быструю потерю электролитов, очень важно знать, существуют ли подобные преимущества для пациентов с этим заболеванием.

Цель данного систематического обзора – оценить безопасность и эффективность регидратационных растворов с низкой осмолярностью в лечении диареи, вызванной холерным вибрионом, в сравнении со стандартными растворами.

Для поиска РКИ использовались базы данных Cochrane Infectious Disease Group Specialized Register (январь 2004 г.), CENTRAL (The Cochrane Library Issue 1, 2004), MEDLINE (1966 г. – январь 2004 г.), EMBASE

(1974 г. – январь 2004 г.) и LILACS (1982 г. – январь 2004 г.).

Критериям включения соответствовали 7 исследований, в которых оценивалась эффективность растворов с низкой осмолярностью. Биохимическая гипонатриемия (уровень натрия в сыворотке  $< 130$  ммоль/л) чаще встречалась при использовании растворов с низкой осмолярностью (ОР 1,67, 95% ДИ 1,09-2,57, n=465 пациентов, 4 исследования), различия в частоте тяжелой биохимической гипонатриемии (уровень натрия в сыворотке  $< 125$  ммоль/л) было недостоверным (ОР 1,58, 95% ДИ 0,62-4,04, n=465 пациентов, 4 исследования). Не был зафиксирован ни один случай симптоматической гипонатриемии или смерти. Не обнаружена статистически значимая разница в необходимости незапланированного внутривенного введения растворов. Анализ данных по возрастным группам (взрослые и дети) каких-либо тенденций не продемонстрировал.

В двух исследованиях оценивались пероральные растворы, содержащие рис. В группе пациентов, которые принимали растворы с низкой осмолярностью, продолжительность диареи была меньше (СР 16,85 ч, 95% ДИ 21,22-12,48, n=102 пациента, 2 исследования).

Авторы пришли к заключению, что у больных холерой использование растворов с низкой осмолярностью связано с возникновением биохимической гипонатриемии в сравнении с применением стандартных растворов, хотя другие результаты лечения не отличались. Несмотря на то что этот риск не связан с развитием серьезных осложнений, имеющийся опыт их применения недостаточен. В широкой практике, где трудно контролировать состояние пациента, необходимо соблюдать меры предосторожности.

C.K. Murphy, S. Hahn, J. Volmink. Cochrane Database of Syst Rev 2004, CD003754

## Ротавирусная вакцина в лечении диареи

Ротавирусы вызывают вирусный гастроэнтерит и являются причиной большего количества смертей вследствие диареи у детей младше 5 лет, чем в результате поражения другими инфекционными агентами, особенно в странах с низким и средним уровнем экономического развития.

Цель этого исследования – оценить эффективность вакцин в предотвращении ротавирусной диареи, смерти и побочных эффектов.

Для поиска РКИ использовались базы данных Cochrane Infectious Diseases Group's trial register (октябрь 2003 г.), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library Issue 3, 2003), MEDLINE (1966 г. – октябрь 2003 г.), EMBASE (январь 1980 г. – октябрь 2003 г.), LILACS (1982 г. – октябрь 2003 г.), Biological Abstracts (январь 1982 г. – октябрь 2003 г.).

64 исследования содержали информацию об эффективности и безопасности трех основных типов ротавирусных вакцин – бычьей, человеческой и режус (n=21070). Различные уровни эффективности, продемонстрированные разными вакцинами, варьировали в пределах от 22 до 89% в предотвращении одного случая ротавирусной диареи, 11-44% – в предотвращении одного случая диареи любой этиологии, 43-90% – в предотвращении одного эпизода острой ротавирусной диареи. Режус-вакцина обладала одинаковой эффективностью в отношении одного эпизода ротавирусной диареи (37-44%) и одного эпизода диареи любой этиологии (около 15%) согласно результатам исследований, которые проводились в странах с низким и средним уровнем доходов населения. Данные о смертности и безопасности вакцин недостаточны и неполны. В объединенных

исследованиях была отмечена значительная гетерогенность.

Авторы обзора пришли к выводу о том, что режус-вакцины (в частности, RRV-TV) и человеческие вакцины 89-12 эффективны в предотвращении диареи, вызванной ротавирусами, и диареи любой этиологии. Данные о безопасности и смертности или предотвращении серьезных последствий недостаточны и неубедительны. Бычьи вакцины также были эффективны, но данных о их безопасности нет.

Проведение исследований эффективности и безопасности новых вакцин расширит имеющуюся базу данных. Рандомизированные контролируемые исследования необходимо проводить одновременно в странах с высоким, средним и низким уровнем доходов населения.

K. Soares-Weiser, E. Goldberg, G. Tamimi, L. Leibovici, F. Pitan. Cochrane Database of Syst Rev 2004, CD002848

## Использование растворов с низкой осмолярностью для лечения обезвоживания организма, вызванного острой диареей у детей

Применение растворов для пероральной регидратации уменьшило количество детских смертей во многих странах. Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что современная формула пероральных растворов, рекомендованная ВОЗ, не является оптимальной, и растворы, которые содержат более низкую концентрацию натрия и глюкозы, более эффективны.

Цель этого обзора – оценить эффективность растворов с низкой осмолярностью и стандартных растворов в лечении острой диареи у детей.

Для поиска РКИ использовались базы данных CENTRAL (The Cochrane Library, Issue 3, 2004), MEDLINE (1966 г. – июль 2004 г.), EMBASE (1988 г. – июль 2004 г.) и Current Contents (июль 2004 г.).

В 11 исследованиях были представлены первичные результаты и данные о количестве незапланированных внутривенных инфузий. Во время проведения метаанализа 8 исследований было отмечено, что частота незапланированных внутривенных инфузий была меньше в группе пациентов, которым были назначены растворы с низкой осмолярностью, по сравнению со стандартными растворами (ОР 0,59, 95% ДИ 0,45-0,79) без данных о гетерогенности между исследованиями. В трех исследованиях ни одному участнику не проводили незапланированную внутривенную инфузию.

В 11 исследованиях, в которых определялся объем стула, были продемонстрированы данные об возможном уменьшении объема стула у пациентов, которым назначали пероральные растворы с низкой осмолярностью. Согласно данным 6 исследований частота случаев рвоты была меньше в группах пациентов, которые принимали растворы с низкой осмолярностью.

Авторы обзора пришли к выводу о том, что у госпитализированных детей с диареей количество случаев незапланированных внутривенных инфузий и эпизодов рвоты, а также объем стула значительно меньше при использовании растворов с низкой осмолярностью по сравнению с назначением стандартных растворов. Дополнительный риск развития гипонатриемии при использовании растворов с низкой осмолярностью в сравнении со стандартными растворами не был отмечен.

S. Hahn, Y. Kim, P. Garner. Cochrane Database of Syst Rev 2002, CD002847

Подготовила Анастасия Лазаренко

