

УДК 616.34-008.314.4-071-054.2.(574)

М.В. ГОЛОВЕНКО

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

Городская детская инфекционная больница №1, г. Алматы

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ДИАРЕИ У ДЕТЕЙ В ПОВСЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ REMAD 2 В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Исследование финансировалось компанией «Санофи-авентис Казахстан»



Головенко М.В.

Актуальность острых кишечных инфекций у детей раннего возраста сохраняется по сей день.

Среди большого разнообразия этиологических факторов диареи можно выделить наиболее частую причину – ротавирусную инфекцию, которая нередко приводит к летальному исходу. Очень важно своевременно провести диагностику, выявить возбудитель и провести адекватное лечение.

Цель исследования. Описать имеющееся в реальной жизни лечение в детском возрасте острой диареи в Республике Казахстан.

Материал и методы. Исследование REMAD 2 проводилось в 18 странах, включая Республику Казахстан, Ливан, Иордания, Саудовская Аравия, ОАЭ, Кувейт, Катар, Египет, Грузия, Узбекистан, Индия, Пакистан, Бангладеш, Венесуэла, Мексика, Панама, Коста Рика, Доминиканская Республика. 3750 детей приняли участие в исследовании.

В Республике Казахстан (города Алматы, Караганда, Актобе, Астана) было обследовано 198 пациентов с 14.10.2013 по 02.04. 2014 гг. с острой и хронической диареей различного генеза. Среди них было 115 (58,1%) мальчиков и 83 (41,9%) девочки. Распределение по возрастным группам было следующим: от 6 до 12 месяцев – 53 (26,8%) пациента, 1–3 года – 79 (39,9%) пациентов и 3–6 лет – 66 (33,3%) человек. Средний возраст детей с острой диареей ($n=177$) составил $2,37 \pm 1,56$ (разброс 0,51–5,98), с хронической диареей ($n=11$) $1,18 \pm 0,84$ (разброс 0,54–3,46) года, с диареей, длительность которой не определяется на втором визите (15 дней наблюдения ± 1 день, V2 ($n=10$), $1,56 \pm 0,88$ (разброс 0,54–3,46) года. Проводились физическое и лабораторные исследования с последующим лечением и госпитализацией по показаниям. В исследовании приняли участие 20 врачей (1 мужчина и 19 женщин). Средний возраст врачей составил $46,9 \pm 8,03$ (медиана 45,5 года, разброс 29–61) лет. В среднем опыт врачебной практики составил $22,35 \pm 7,96$ года: менее 10 лет у одного врача (5%), от 10 до 20 лет у 5 (25%) докторов, от 20–30 лет у 9 (45%) врачей и более 30 лет у 5 (25%) докторов. Специализация докторов: 18 (90%) педиатров и по 2 (10%) врача общей практики и врача стационара.

Результаты и обсуждение. Результаты проведенного в Казахстане международного, многоцентрового, проспективного, наблюдательного исследования REMAD 2 показали, что проблема ведения острых диарейных заболеваний у детей в реальной клинической практике является актуальной. Средний возраст большинства детей, страдающих острыми диареями, составил $2,27 \pm 1,53$ года. Диарея продолжалась в среднем $6,66 \pm 2,85$ дня. Среднее число водянистых испражнений за сутки составило от $4,73 \pm 1,6$ раза с легкой степенью диареи до $6,51 \pm 2,12$ раза с умеренной и $8,21 \pm 2,18$ раза с тяжелой диареей, соответственно. Наибольшее число жалоб, сопровождавших острую диарею, приходилось на рвоту (60,6% случаев), болезненность живота (45,5%), снижение частоты мочеиспусканий (15,2%). С признаками умеренного обезвоживания было 52 (26,3%) из 198 детей и только один (0,5%) с признаками выраженного обезвоживания. За время проведения исследования было госпитализировано 13 (6,6%) человек.

Выводы. Ротавирусная инфекция остается одной из основных причин острой диареи с частотой 33,1% случаев (42 из 127 человек, обследованных на наличие ротавирусной инфекции). У 49,2% больных (64 из 130 человек) определялся положительный тест на копрокультуру. Оральная регидрационная терапия является устоявшимся и распространенным методом лечения диарейных заболеваний в реальной клинической практике; 87,9% и 91,4% пациентов получали гидратационные пероральные препараты и пробиотики, соответственно. Наименьшее число назначений приходится на цинковые добавки (7,6%), витамин А (5,1%), спазмолитики (3,5%) и противопаразитарные (1,5%). Разрешение диареи, что являлось глобальной задачей исследования REMAD 2, отмечалось у 194 пациентов, или в 97,9% всех исследуемых случаев.

Ключевые слова: острая диарея, ротавирусная инфекция, оральная регидратационная терапия.

Контакты: Головенко Марина Валериевна, педиатр-инфекционист, врач высшей категории, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских инфекций КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, Городская детская инфекционная больница №1, г. Алматы. Тел.: +7 777 236 23 34, e-mail: marina-golovenko@mail.ru

Contacts: Marina Valeriyevna Golovenko, Infectious disease pediatrician, high level certificate physician, Candidate of Medical Science, Associate Professor of the Department of Children's infection of KazNMU n. a. S.D. Asfendiyarov, Children's City Clinical Hospital of Infectious Diseases N1, Almaty c. Ph. +7 777 236 23 34, e-mail: marina-golovenko@mail.ru

Миллионы детей живут в сообществах без доступа к безопасной воде и надлежащим санитарным условиям, что крайне затрудняет профилактику диарейных инфекционных заболеваний, передающихся через пищу и воду. В развивающихся странах в педиатрической практике ведение острых диарейных заболеваний является очень распространенной проблемой. По оценке, проведенной в 1980 году, каждый год регистрируется свыше 700 миллионов случаев острой диареи у детей в возрасте до пяти лет, с чем связано увеличение ежегодного количества визитов к врачам. Анализ исследований, опубликованных за последние 10 лет, указывает на снижение смертности во всем мире, хотя общий уровень заболеваемости остается прежним и составляет примерно 3,2 эпизода на ребенка в год. В условиях отсутствия безопасной воды и надлежащих санитарно-гигиенических условий повторные эпизоды диарейных инфекций неизбежны. Дети более уязвимы, чем взрослые, для дегидратации и электролитных дисбалансов; таким образом, диарея может быстро привести к смертельному исходу, в частности, среди детей с дефицитом витаминов и другими инфекциями. 17% детских смертей в мире происходят в результате диарейных заболеваний, в частности холера, шигеллез и ротавирус [1].

Острую диарею могут вызвать различные агенты, включая вирусы, бактерии и паразиты, из которых в последние годы интенсивно изучают вирусы. Это, прежде всего, вирусные агенты, вызывающие диарею: ротавирус, аденовирус, астровирус и норовирусы. Ротавирус является основной причиной гастроэнтерита у детей младенческого возраста в мире и примерно 20% смертей, связанных с диарейными заболеваниями, среди детей в возрасте до шести лет. Исследования, опубликованные за период с 1986 по 1999 гг., свидетельствуют о том, что примерно в 22% случаев ротавирус является причиной госпитализации детей по поводу диареи. За период с 2000 по 2004 гг. данный показатель увеличился до 39%. Кроме того, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) зарегистрировано 611000 смертей, связанных с ротавирусом [2].

Тактика лечения диареи основана на клиническом типе заболевания, который можно легко определить при первичном осмотре ребенка:

- Острая водянистая диарея (включая холеру), продолжительностью в несколько часов или дней: основную опасность представляет обезвоживание; также происходит потеря массы тела в случае прекращения вскармливания.

- Острая кровавая диарея – дизентерия: основную опасность представляет повреждение кишечника, сепсис, недостаточность питания и другие осложнения, включая обезвоживание.

- Упорная диарея, длящаяся 14 и более дней: основная опасность – недостаточность питания и серьезная инфекция, не связанная с кишечником; может произойти обезвоживание.

- Диарея с серьезной недостаточностью питания (квашиоркор); основные опасности: тяжелая системная инфекция, обезвоживание, сердечная недостаточность и витаминная недостаточность.

Лечение детей с гастроэнтеритом осуществляется путем внутривенного, назогастрального или перорального

восполнения потери жидкости (регидратации). Оральная регидратационная терапия (ОРТ) является общепринятой основой программы контроля над заболеваемостью диареей во всем мире. Установлено, что оральная регидратационная терапия является более эффективной, безопасной, менее болезненной и более дешевой при лечении слабо или умеренно выраженного обезвоживания по сравнению с внутривенной гидратацией [3, 4]. Рекомендации по надлежащей клинической практике, под которыми понимаются систематически разрабатываемые предписания в помощь врачам при принятии решений о соответствующей медицинской помощи в определенных клинических условиях, дают возможность обеспечить качество медицинских услуг, контролировать затраты на медицинское обслуживание, улучшить доступ к услугам, расширить возможности пациентов и рассмотреть вопросы контроля медицинского обеспечения. К сожалению, применение рекомендаций по надлежащей клинической практике при принятии рутинных клинических решений – непростой процесс. Применение научно обоснованного подхода в медицине требует использования информационных и коммуникационных технологий для оценки соответствующих рекомендаций, обзоров, основной литературы и соответствующих навыков критической оценки, которым нужно обучать отдельно [5].

В 1996 году в Соединенных Штатах Америки был проведен популяционный опрос с целью оценки работы врачей в отношении больных острой диареей [6] с акцентом на последнего больного острой диареей, осмотренного медицинским сотрудником, последнего больного кровавой диареей, осмотренного медицинским сотрудником, и лабораторных исследованиях обычного посева кала. Целью данного опроса также являлось выяснение у врача его дальнейшей тактики диагностики у 3-летнего больного с 7 различными клиническими проявлениями – бактериальный посев кала или анализ на яйца глист. Аналогичные опросники были разосланы педиатрам и подгруппам семейных врачей с вопросом о том, что бы назначил врач 3-летнему ребенку с 7 различными клиническими проявлениями – бактериальный посев кала или анализ на яйца глист, и с просьбой дать диагностическую оценку больному ребенку, посещающему детский сад. В опросе приняли участие 2839 врачей, 73% из них сообщили о том, что за последние семь дней до проведения опроса им приходилось лечить, как минимум, одного больного острой диареей, и только 44% респондентов запросили анализ копрокультуры последнего больного. Процент врачей, которые, по их словам, запросили бы анализ копрокультуры, составил 26% (в случае больного некровавой диареей, длящейся три дня) и 98% (в случае больного с жаром и кровавой диареей). В случае с больным ребенком процент врачей, которые потребовали бы проведения анализа копрокультуры, составил 7% (при некровавой диарее у ребенка в течение трех дней) и 99% (ребенок с температурой и кровавой диареей). Результаты опроса говорят о том, что врачи часто не знают, какие патогены выявляются при анализе кала. Подавляющее большинство врачей считают, что «обычный» посев кала включает в себя методы, позволяющие выявить *Сальмонеллы*, *Шигеллы* и *Кампилобактерии*. Однако, многие респонденты (28%) не знают о том, что «обычный» посев позволяет выявить

Кишечную палочку O157:H7, и свыше 40% не знают о том, можно ли выявить *Иерсинии* или *Вибрионы*, и можно ли выявить такие паразиты, как *Криптоспоридия* или *Циклоспора* с помощью обычного анализа на яйца глист.

В 1991 году в пригороде Лимы (Перу) было проведено исследование с целью выявления факторов, определяющих назначение схем лечения диареи. Был проведен опрос врачей, а затем оценка их деятельности путем посещения участниками здоровых детей, представленных в качестве больных, и(или) путем беседы с матерями больных детей, выписывающихся из больницы. Было проведено сравнение методов лечения диареи, якобы используемых врачами, с методами, действительно используемыми ими. Несмотря на то, что информированность врачей о применении лекарственных средств, по-видимому, влияет на редкое назначение препаратов от диареи, однако она не оказывает такого же влияния на назначение антибиотиков [7].

Ранее проведенные исследования показали тяжесть заболевания диареей у детей во многих частях мира и роль ротавируса в качестве возбудителя диареи у детей как в развитых, так и в развивающихся странах [8-14]. Ротавирус, самый распространенный возбудитель диареи у детей во всем мире, в одной трети случаев является причиной госпитализации по поводу диареи и 800.000 смертей в год. В целом, показатель количества детей, являющихся носителями ротавируса с диареей, варьирует от 30 до 50%. Однако, важно отметить, что также существенно варьирует и объем информации, полученной по результатам эпидемиологических исследований, при том, что в последнее время проводилось их довольно мало. Актуальная информация о вирусных инфекциях в сопоставлении с клиническими симптомами, эпидемиологическими факторами и, особенно, коинфицирование другими патогенными микроорганизмами, имеет важное значение для врача и работников сферы здравоохранения. Такие данные помогут не только улучшить качество диагностики и лечения диареи у детей, но и получить полезную информацию для профилактики в будущем.

Несмотря на отсутствие эффективных вакцин для профилактики острых диарейных заболеваний, основное осложнение – обезвоживание – можно предотвратить путем незамедлительного и надлежащего лечения. К примеру, оральная регидратационная терапия (ОРТ), сочетающая в себе пероральное применение сбалансированного раствора электролитов и углеводов, с ранним возобновлением кормления, восстанавливает и поддерживает уровень жидкости и нутритивный статус в организме. В развивающихся странах, благодаря данной простой схеме, удалось существенно снизить уровень смертности от инфекционной диареи. Медицинских работников, работающих с детьми, можно легко обучить данной терапии, пероральную регидратацию можно проводить дома или под наблюдением в кабинете педиатра, в связи с чем было вложено много средств для реализации руководства по надлежащей клинической практике в части лечения острой диареи у детей в данных странах [15-22]. В большинстве случаев своевременное и правильное лечение острой диареи позволило предотвратить развитие тяжелой формы обезвоживания, тем самым значительно снизить количество обращений в отделение

неотложной помощи и случаев госпитализации. На сегодняшний день есть основания полагать, что в некоторых странах уровень знаний, применения и(или) доступности соответствующих средств для успешного лечения диареи снижается [23]. Однако, учитывая отсутствие надлежащих эпидемиологических исследований, фактическая ценность руководства по клинической практике при лечении диареи у детей в данных странах с использованием официальных методов оценки не установлена. Кроме того, контроль диарейных заболеваний, осуществляемый органами здравоохранения, зависит от врачей-клиницистов, требующих проведения соответствующих исследований, выявления патогенов в клинических лабораториях и информирование государственных и внутренних департаментов здравоохранения о лабораторно подтвержденных случаях. Понимание факторов, влияющих на диагностические заключения или решение врача о лечении, позволяет выявить сильные и слабые стороны существующей системы надзора.

В связи с этим было проведено международное проспективное мультицентровое наблюдательное исследование REMAD 2. В исследовании приняли участие 3750 детей из 18 стран, включая Республику Казахстан, Ливан, Иордания, Саудовская Аравия, ОАЭ, Кувейт, Катар, Египет, Грузия, Узбекистан, Индия, Пакистан, Бангладеш, Венесуэла, Мексика, Панама, Коста Рика, Доминиканская Республика. Планировалось включить как минимум 10 детей на один исследовательский центр, минимум 10 исследовательских центров на страну как минимум 218 пациентов для включения в исследование в одной стране.

Целью международного исследования было описать имеющееся в реальной жизни лечение в детском и подростковом возрасте острой диареи в развивающихся странах. Кроме того, определить местные специфические факторы, которые могут определять некоторые выбранные методы лечения (например, тип центра, доступность/стоимость лекарственных препаратов, лабораторные тесты, традиции, географические ограничивающие условия) и собрать эпидемиологические данные по различным типам диареи в странах-участниках.

Локальной целью было выявить методы лечения острой диареи у детей, используемые врачами на практике, а также степень, в которой местные особенности влияют на их выбор метода лечения.

Материал и методы

В исследование по изучению особенностей острой диареи в реальной практике у детей в Казахстане было включено 200 пациентов. Критериями включения были:

- Дети первого года жизни или дети с острой приобретенной диареей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет;
- Дети с острой диареей, наблюдаемой не менее 48 часов, независимо от генеза;
- Дети, у которых был водянистый стул не менее 3 раз за 24 часа;
- Дети, родители или официальные опекуны которых дали свое письменное информированное согласие.

Диарея определялась как изменение ритма опорожнения кишечника у ребенка с более частым и(или) жидким стулом (три и более раз в день, либо масса стула составляла не менее 200 г в сутки), продолжительностью не более 14 дней.

Из исследования исключались:

- Дети, страдающие хроническим заболеванием [болезнь Крона, геморрагический ректоколит, синдром раздраженного кишечника (СРК)];

- Родители или официальные опекуны не могут вести дневник;

- Дети с серьезной недостаточностью питания и(или) иммунной недостаточностью.

Были запланированы два визита: первая встреча, за которым следовал дополнительный долгосрочный визит последующего наблюдения на 15 (± 1) день. Любой визит в промежутке, выполняемый по необходимости, и текущее лечение будут заноситься в индивидуальную регистрационную форму пациента (ИРФ).

Установленный период набора в исследование составил 9 месяцев. Планировалось, что первый пациент будет включен в 3 квартале 2012 года, а последний во 2 квартале 2013 года. Участие каждого пациента, включенного в исследование, будет продолжаться максимум 16 дней. Установленная продолжительность исследования составила 54 недели

Обследование пациентов и процедуры, предписанные протоколом исследования, проводились на 1 визите (далее – V1), далее через 15 дней наблюдения ± 1 день (V2). Между этими двумя посещениями родителей ребенка (или официальных опекунов) просили вносить в Дневник ежедневные данные о характеристиках диареи ребенка. Кроме того, проводился сбор информации о дополнительных встречах, случившихся в 15-дневный период в случае необходимости.

В исследовании приняло участие 20 врачей (1 мужчина и 19 женщин). Средний возраст врачей был 46,9 $\pm$ 8,03 (медиана 45,5 года, разброс 29–61) года. В среднем опыт врачебной практики составил 22,35 $\pm$ 7,96 года: менее 10 лет у одного врача (5%), от 10 до 20 лет у 5 (25%) докторов, от 20–30 лет у 9 (45%) врачей и более 30 лет у 5 (25%) докторов. Специализация докторов: 18 (90%) педиатров и по 2 (10%) врача общей практики и врача больницы (рис. 1). К руководству по тактике ведения острой диареи обращались все 20 врачей РК. При этом к Международному Руководству по ведению диареи у детей, принимающих участие в исследовании, обращалось 15 (75%) из 20 врачей, к Национальному Руководству – 16 (80%) из 20 врачей, к локальному руководству – 11 (55%) из 20 врачей. Пользовались Руководством в зависимости от типа диареи 15 из 20 врачей (75%).

При статистической обработке данных использовался описательный метод. Для описания количественных параметров использовали объем выборки, минимальное, максимальное, среднее значения, доверительный интервал 95% CI, стандартное отклонение, медиану, первый и

третий квартиль. При описании качественных параметров, использовали объем выборки, абсолютную и относительную частоты с доверительным интервалом. При необходимости проведения некоторых статистических тестов риск ошибки первого рода данных тестов был установлен как 5% (двусторонняя ситуация).

Дефиниция заболевания. Обзор публикаций о диарейных заболеваниях показал, что для определения эпизодов диареи существует много разнообразных методов, что ведет к ошибочной классификации, влияет на оценку тяжести заболевания в группах и снижает возможность сопоставления результатов в разных исследованиях. По результатам сравнительного валидационного анализа, лучшим определением диареи, вероятно, является жидкий стул три и более раз в сутки или жидкий стул с содержанием крови, независимо от количества раз в сутки [8]. Новым эпизодом диареи является начало диареи после трехдневного перерыва.

В представленном исследовании использовались следующие определения, общепринятые во всем мире: диарея определяется как изменение ритма опорожнения кишечника у ребенка с более частым и/или жидким стулом (три и более раз в день, либо масса стула составляет не менее 200 г в сутки). У детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании, часто бывает неоформленный, «пастообразный» стул – это не диарея. Матери, как правило, знают, действительно ли у ее ребенка диарея. Острая диарея определяется как эпизод продолжительностью не более 14 дней [21]. Диарея длительностью более 14 дней называется упорной, а более 30 дней – хронической.

Результаты и обсуждение

Особенности острой диареи анализировали у 198 больных, двое пациентов были исключены из анализа исследования по причине несоответствия критериям включения (отклонение по возрасту и количеству жидкого стула). С явлениями острой (длительность менее 14 дней) и хронической (длительность ≥ 14 дней) диареи было включено 177 (89,4%) и 11 (5,6%) детей, соответственно; у 10 (5,1%) пациентов продолжительность диареи к V2 не определялась.

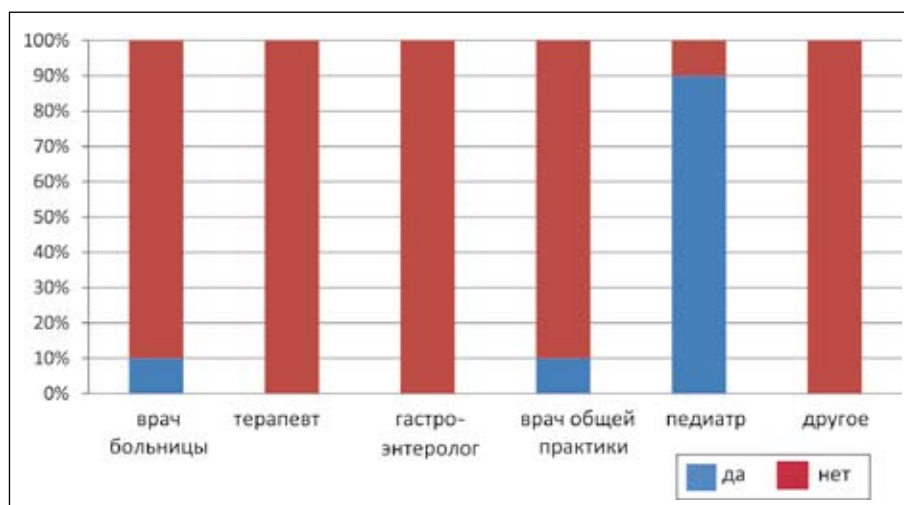


Рисунок 1 – Характеристика специализации врачей РК, включенных в исследование REMAD 2

У 188 пациентов была проведена оценка диареи по модифицированной шкале Vesikari (Modified Vesikari Score (MVS): легкая диарея (MVS ≤ 8) – 124 (66%) пациентов, умеренная диарея (MVS [9 – 10]) – 45 (23,9%), тяжелая диарея (MVS ≥ 11) – 19 (10,1%); у 10 пациентов проведение оценки было невозможно.

Распределение по полу было следующее: 115 (58,1%) мальчиков и 83 (41,9%) девочки (рис. 2). Средний возраст составил $2,27 \pm 1,53$ года с разбросом 0,51–5,98 и медианой 1,73 года. Распределение по возрастным группам было следующее: от 6–12 месяцев – 53 (26,8%) пациента, 1–3 года – 79 (39,9%) пациентов и 3–6 лет – 66 (33,3%) человек. Средний возраст детей с острой диареей (n=177) составил $2,37 \pm 1,56$ (разброс 0,51–5,98), с хронической диареей (n=11) $1,18 \pm 0,84$ (разброс 0,54–3,46) года, с диареей, длительность которой не определяется на V2 (n=10) $1,56 \pm 0,88$ (разброс 0,54–3,46) года. Средний возраст детей в зависимости от степени тяжести диареи по шкале MVS был одинаковый и составил 2,3 года (рис. 3).

Значение среднего текущего веса $12,36 \pm 3,44$ кг было схоже со значением последнего преморбидного веса ($12,28 \pm 3,4$ кг). Средняя подмышечная температура составила $37,4 \pm 0,74^\circ\text{C}$, средняя частота сердечных сокращений была $111,53 \pm 16,73$ уд/мин. У 128 (65%) и 25 (12,8%) детей выявлялись заболевания верхних и нижних дыхательных путей, соответственно, 46 (23,2%) детей страдали инфекционными заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Демографические характеристики оказались сопоставимы между обеими группами (острой против персистирующей диареи) в зависимости от длительности диареи. По тяжести диареи у пациентов с тяжелой диареей была немного выше среднего подмышечной температуры ($38,4 \pm 0,8^\circ\text{C}$ против $37,1 \pm 0,7^\circ\text{C}$ и $37,6 \pm 0,8^\circ\text{C}$, соответственно) и частоты сердечных сокращений ($113,2 \pm 17,1$ уд / мин против $107,1 \pm 17,3$ уд / мин и $108,6 \pm 18,1$ уд / мин, соответственно), чем у тех, страдает от легкой до умеренной диареи. Кроме того, у пациентов с тяжелой диареей было больше инфекций желудочно-кишечного тракта (52,2%), чем

у пациентов с легкой (34,4%) до умеренной (41,9%) понос, и более ниже, с инфекций верхних дыхательных путей (соответственно, 12% против 5% и 7%).

1. Физическое обследование

1.1 Физическое обследование в начале исследования (V1) было проведено у всех больных 198 пациентов. Средняя продолжительность диареи составила $0,61 \pm 0,67$ дня (медиана 0,5, разброс 0–2 дня). За 24 часа до V1, среднее число водянистых испражнений было $5,6 \pm 2,17$. В начале исследования наличие крови в стуле отмечалось у 5 (2,5%) пациентов, рвота у 120 (60,6%) человек со средним числом эпизодов $3,31 \pm 2,59$ (медиана: 3) за сутки. Практически половина пациентов (45,5%) испытывала болезненность живота. Был проанализирован уровень обезвоженности детей: возможность пить у 191 (94,5%), пили больше обычного 106 (55,5%) человек. Выраженное недоедание

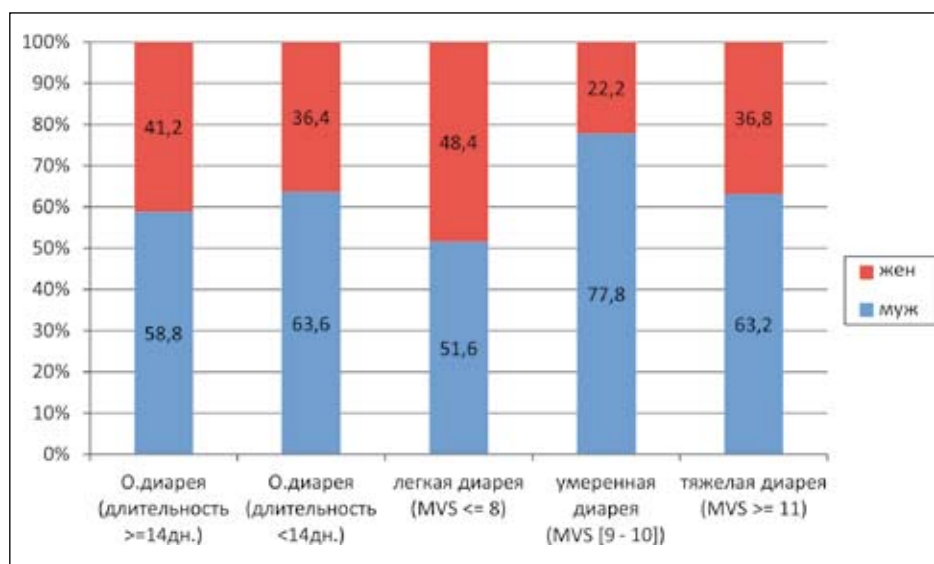


Рисунок 2 – Характеристика пациентов по полу в зависимости от типа острой диареи

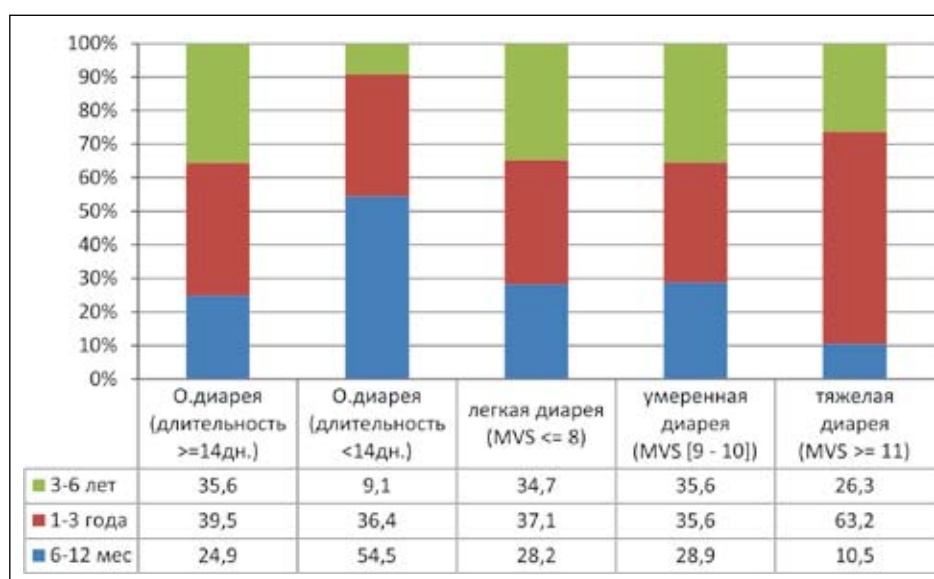


Рисунок 3 – Возрастная характеристика пациентов в зависимости от типа острой диареи

было выявлено лишь у 1 (0,5%) пациента. Сокращение мочеиспускания выявлено у 30 (15,2%) больных. Что касается поведения пациентов, беспокойство отмечалось у 61 (30,8%), раздражительность и вялость у 38 (19,2%) и 30 (15,2%) пациентов, соответственно, в то время, как только 68 (34,3%) детей были в нормальном психоэмоциональном состоянии.

Большинство пациентов имели нормальный внешний вид глазниц 158 (89,3%) и нормальный тургор кожи 153 (86,4%). Четверть пациентов (52 человека (26,3%)) страдали от умеренного и только 1 (0,5%) от тяжелого обезвоживания.

Физическое обследование пациентов в зависимости от продолжительности диареи было аналогичным. Показатели в подгруппах оказались соотносимы, учитывая неравнозначность подгрупп. Снижение мочеиспускания отмечалось в следующих соотношениях: 11 (8,9%) случаев с легкой диареей, 10 (22,2%) с умеренной и 9 (47,4%) случаев выраженной диареи. Рвота отмечалась у всех больных с тяжелой (19 – (100%) случаев, число эпизодов рвоты за сутки до начала исследования составило $4,16 \pm 1,89$ раза) и умеренной (44 – (97,8%) случаев, $3,61 \pm 2,55$ эпизода/сутки) диареей против 50 (40,3%) случаев с легкой ($2,82 \pm 2,88$ эпизода/сутки). На боль в брюшной полости жаловались 52 (41,9%) пациента с легкой степенью диареи и 24 (53,3%) и 11 (57,9%) пациентов с умеренной и выраженной диареей, соответственно. Кровь в стуле была выявлена у 3 (2,4%) пациентов с легкой диареей и у 2 (10,5%) пациентов с тяжелой диареей. Впавшие глаза при осмотре отмечались у 19 (10,7%) пациентов с легкой степенью диареи и по 2 случая для умеренной (18,2%) и тяжелой (20%) диареи. Процент вялых больных преобладал в подгруппе с выраженной диареей против подгрупп со слабой и умеренной степенью выраженности диареи, составив 31,6% (6 больных) против 9,7% (12 больных) и 15,6% (7 больных) соответственно. Среднее число водянистых испражнений в течение последних 24 часов было выше у пациентов с тяжелой диареей против легкой и умеренной ($8,2 \pm 2,18$ против $4,73 \pm 1,6$ и $6,51 \pm 2,18$).

1.2 Физическое обследование после VI и в конечной точке было проведено у большинства больных (188 – (94,9%) человек). Нормализация стула была достигнута у 185 (98,4%) со средней продолжительностью диареи $6,66 \pm 2,85$ дня (медиана: 6 дней). Что касается тех, у кого нормализация стула в конечной точке не было получено (3 – 1,6%) больных, среднее число водянистых испражнений составило $3 \pm 1,0$, доля пациентов с кровью в стуле

– 1,6% (или те же 3 пациента). О нормализации стула, по крайней мере, один раз после VI, сообщалось с большей частотой у пациентов с продолжительностью диареи меньше 14 дней (99,8%), в отличие от диареи, длительностью более 14 дней (10,8%). Кроме того, средняя продолжительность времени до нормализации стула была короче у пациентов с диареей <14 дней ($6,31 \pm 2,36$ дня), чем у тех, кто с диареей ≥ 14 дней ($14,5 \pm 0,53$ дня). По степени тяжести диареи доля пациентов с нормализацией стула была одинакова; при этом средняя продолжительность диареи до нормализации стула увеличилась с тяжестью диареи ($6,31 \pm 2,74$ дня с легкой диареей, $7,39 \pm 3,29$ дня с умеренной диареей и $7,21 \pm 2,1$ дня для тяжелой диареи). Не выявлено статистически значимых различий в средней продолжительности диареи в соответствии с использованием или не-использованием различных терапевтических методов (табл. 1).

В конечной точке средний балл MVS составил 7.68 ± 2.1 с диапазоном от 3 до 14. Более половины пациентов имели умеренный понос (122 – (66%) пациента), в то время как диарея считалась умеренной у 26,3% и тяжелой у 14% из них.

2. Лабораторные исследования

2.1. Лабораторные исследования в исходной точке (VI) были проведены у 140 (70,7%) пациентов, этот показатель был ниже в группе пациентов, имеющих длительность диареи <14 дней, – 68,4% против 81,8% для диареи ≥ 14 дней. Предписанные лабораторные тесты в основном касались идентификации ротавируса / аденовируса – 90,7% (127 из 140 случаев), анализа кала на наличие паразитов 42,1% (59 из 140 случаев) и анализ копрокультуры (130 (92,9%) случаев). Из 127 образцов 42 (33,1%) были положительными на ротавирус и 10 (7,9%) на аденовирус. Положительной была половина образцов (49,2%), собираемых для анализа копрокультуры. При исследовании кала на наличие паразитов в 3 (5,1%) из 59 обследованных образцов были выявлены черви.

Как показано на рисунке 5, в большинстве случаев диагноз диареи был вызван вирусными агентами вне зависимости от длительности и выраженности диареи.

2.2 Лабораторные исследования после VI, по крайней мере, один раз, были проведены у 17 (8,6%) детей в примерно равной пропорции (6 (4,8%) человек против 5 (11,1%) и 6 (31,6%) человек для легкой, средней и выраженной степени тяжести диареи). Из них исследование на наличие ротавируса и аденовируса было выполнено у 10 человек, а исследование кала на наличие паразитов и анализ копрокультуры – у 122 пациентов. Положительные результаты были получены

Таблица 1 – Характеристика терапевтических подходов после VI и в конечной точке

Терапевтический метод	Использован (ср. продолжительность, дни)	НЕиспользован (ср. продолжительность, дни)	P-value (inter-group, Wilcoxon)
Внутривенная гидратация	$7,44 \pm 3,36$	$6,62 \pm 2,83$	0.2989
Назогастральная гидратация	6,0	$6,66 \pm 2,86$	0.9774
Оральная гидратация	$6,48 \pm 2,84$	$7,883 \pm 2,72$	0.0187
Пробиотики	$6,55 \pm 2,8$	$7,71 \pm 3,27$	0.1906
Вяжущие средства	$6,23 \pm 1,61$	$6,78 \pm 3,1$	0.9664
Антимикробные средства	$6,05 \pm 2,71$	$6,81 \pm 2,88$	0.1011
Дополнительный прием жидкости	$6,57 \pm 2,48$	$6,95 \pm 3,86$	0.4460

после выполнения анализа копрокультуры (3/13, 23,1%); анализ на выявление паразитов в стуле назначен 3 больным.

3. Лечение и терапевтические методы

3.1 Исходные процедуры и терапевтические методы (V1). Лечение было назначено всем 198 пациентам. Среднее количество процедур и методов лечения составило $4,69 \pm 1,67$. Этот показатель не менялся в зависимости от продолжительности диареи ($4,7 \pm 1,73$ при диарее <14 дней и $4,64 \pm 1,03$ диареей ≥ 14 дней); но увеличивался в зависимости от тяжести диареи: $4,35 \pm 1,65$, $5,33 \pm 1,67$ и $5,42 \pm 1,5$ при легкой, средней и тяжелой диарее, соответственно. Количество процедур и лечебных методов значительно увеличивалось с тяжестью уровня дегидратации, с $4,46 \pm 1,71$ для пациентов без обезвоживания до $5,37 \pm 1,39$ для умеренной дегидратации ($p=0,0006$). Лечение, в основном, включало средства гидратации, вводимые перорально (87,9%). Пробиотики были назначены 91,4% больных, антибиотическая терапия в 20,2% случаев, противорвотные средства в 24,2%, против диареи в 34,8%, внутривенные средства гидратации в 5,1% (особенно при тяжелой диарее ($MVS \geq 11$) – 42,1% случаев), и вяжущие в 20,2% случаев (рис. 6). Пероральные регидранты, антибиотики и противорвотные средства назначались значительно чаще у больных с тяжелой степенью дегидратации по сравнению другими степенями обезвоживания – при отсутствии или с незначительной степенью обезвоживания ($p=0,0794$). Кроме того, противодиарейные средства несколько чаще назначались пациентам с умеренной дегидратацией, чем у пациентов без признаков обезвоживания (44,2% против 31%, соответственно, $p=0,4148$).

3.2 Лечение и терапевтические методы в конечной точке. В общей сложности 46 пациентов (23,2%) получили лечение или терапевтические назначения, по крайней мере, один раз после V1. В основном это были пациенты с выраженной степенью диареи (47,4%) и диареей длительностью более 14 дней (36,4%).

4. Последующие визиты и госпитализация

До конца исследования были доведены 193 (97,5%) пациента. Среднее время между V1 и конечной точкой составило $14,11 \pm 0,93$ дня и колебалось от 6 до 16 дней у 99,5% больных. Большинству пациентов (171 – 86,4%) человек дополнительные визиты не требовались. В исследуемой

Таблица 2 – Характеристика пациентов с острой диареей в зависимости от степени тяжести по модифицированной шкале Vesikari

Степень тяжести диареи	Острая диарея (<14 дней) (N=177), чел.	Острая диарея (≥ 14 дней) (N=11)
Легкая диарея ($MVS \leq 8$)	120 (67,8%)	4 (36,4%)
Умеренная диарея ($MVS 9-10$)	38 (21,5%)	7 (63,6%)
Выраженная диарея ($MVS \geq 11$)	19 (10,7%)	0 (0%)

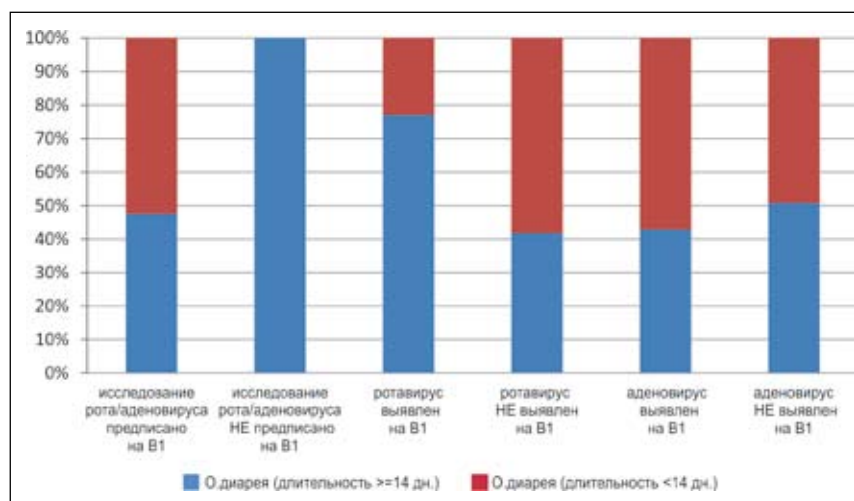


Рисунок 4 – Характеристика рота/аденовирусной диагностики на визите 1

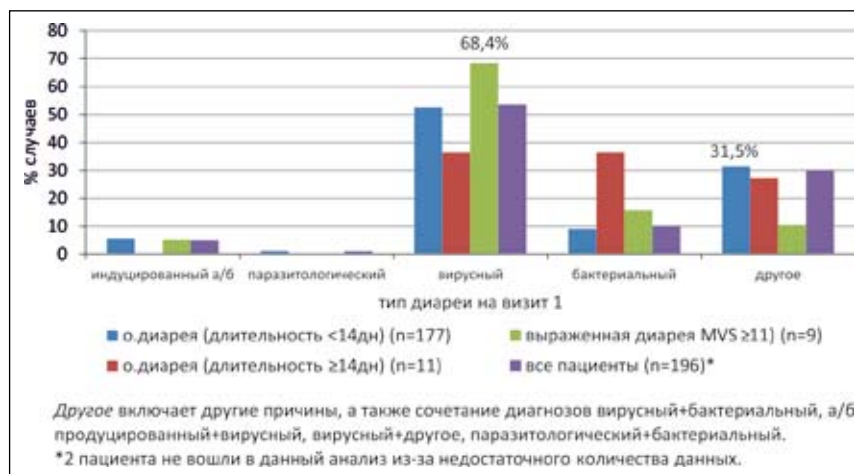


Рисунок 5 – Характеристика диареи в исходной точке V1 в зависимости от этиологии

группе пациентов различий по указанным параметрам в зависимости от продолжительности или степени тяжести не было выявлено.

За время исследования было госпитализировано 13 (6,6%) человек: 12 пациентов с диареей <14 дней, один пациент с диареей ≥ 14 дней, 3 (15,8%) пациента с тяжелой диареей, 7 (15,6%) пациентов с умеренной диареей и 3 (2,4%) пациента с легкой степенью диареи. Средняя продолжительность госпитализации составила $6,46 \pm 3,6$ дня (медиана: 5 дней). Причинами госпитализации были: обезвоживание в 5 (38,5%) случаях, постоянная диарея в 4 (30,8%) случаях,

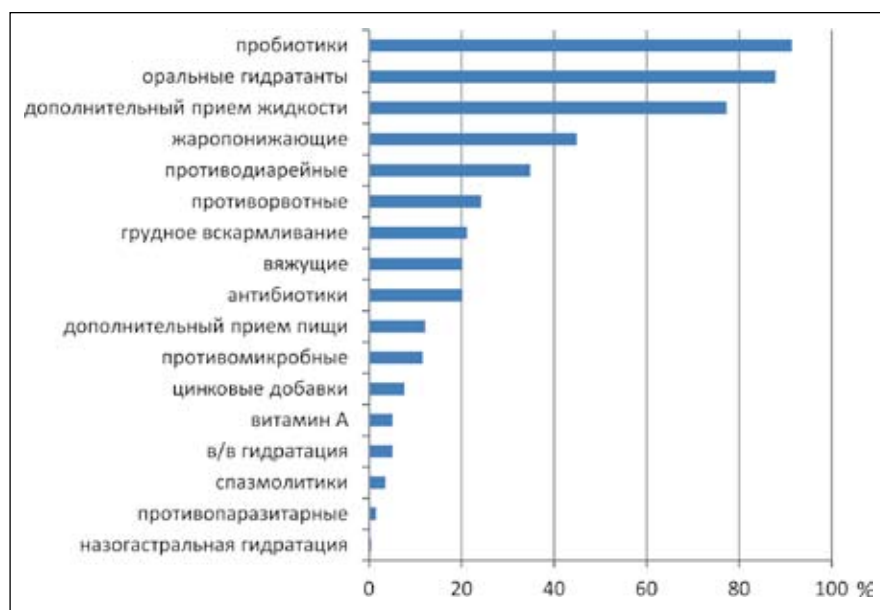


Рисунок 6 – Характеристика лечения пациентов в исследовании

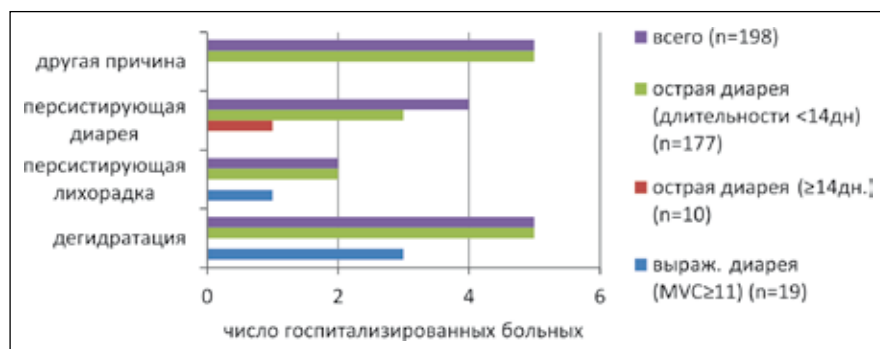


Рисунок 7 – Характеристика причин госпитализаций в зависимости от продолжительности и выраженности острой диареи у детей

персистирующая лихорадка в 2 (15,4%) случаях и другие причины – в 5 (38,5%) случаях (рис. 7).

Вторичные конечные точки эффективности:

- **Изменение веса:** средний вес в конечной точке составил $12,5 \pm 3,53$ кг с разбросом 5,8 – 27,3 кг. Этот показатель увеличился по сравнению с исходным на конечной точке с относительным изменением средней величины в $0,36 \pm 2,76\%$ (медиана: 0). Те же результаты наблюдались в группе пациентов, страдающих от тяжелой диареи.

- **Дневники** были заполнены у 193 (97,5%) пациентов (95%). Средний процент дней с мягким, водянистым и кровавым стулом составил 17,4%, 31,9% и 0,45%, соответственно. Распределение нормального, мягкого и водянистого стула в день показало, что более половины случаев диареи нормализовалось к 6-у дню, и чуть более 90% из них к 10-му дню. Доля пациентов с водянистым стулом сильно сократилась с 1-го дня (69%), 2-го дня (53%), 3 дня (30,5%) до 4 дня (18%); единичные случаи наблюдались с 5 по 10-й день исследования. И наоборот, доля пациентов с нормальным стулом постепенно увеличивалась с 1 дня (0,8%) по 4 день (20%) и 5 день (55%) (рис. 8).

Сопутствующая терапия была изменена (начата или прекращена), по крайней мере, однократно в конечной точке (V2), по сравнению с исходными данными (V1), у 46 (23,2%) пациентов. В единичных случаях пациентам назначали сопутствующую терапию после V1, в основном это были пробиотики (4,3%) (рис. 9). С другой стороны, прием пероральный регидратантов был прекращен у 82,4% больных, пробиотиков у 73,9% больных, жаропонижающих средств у 45,2%, снижен прием жидкости у 70% больных. Те же тенденции наблюдались в зависимости от тяжести диареи (рис. 10).

- **Сопутствующие заболевания, выявленные после V1,** по крайней мере, однократно, у 11 пациентов (5,9%), по сравнению с исходными данными. У всех больных это были заболевания верхних дыхательных путей.

- **Клинические осложнения после V1.** У 18 (9,1%) пациентов (15,5%), по крайней мере, один раз, отмечались клинические осложнения по сравнению с исходными данными и включали: ОРВИ (11,1%), усиление обезвоживания (33,3%), стойкая лихорадка (16,7%), постоянная диарея (22,2%), потеря веса и дегидратация (27,8%). Эти клинические осложнения наблюдались ранее в качестве основных причин для госпитализации.

- В качестве *глобальной задачи* было разрешение диареи, что наблюдалось у 194 пациентов (данные о 4 пациентах к концу исследования были недоступны для анализа).

Проблема ведения острых диарейных заболеваний у детей является очень распространенной в педиатрической практике и поэтому не теряет своей актуальности. Проведенное в Казахстане международное, многоцентровое, проспективное, наблюдательное исследование REMAD 2, носящее описательный характер, было создано для сбора и анализа информации о терапевтической стратегии у детей с острой диареей. Целью исследования было оценить в реальной жизни тактику ведения острой диареи у детей в Республике Казахстан, выявить специфику данной нозологии и описать эпидемиологические данные в соответствии с различными типами диареи.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование REMAD 2, составил $2,27 \pm 1,53$ года. Распределение по возрастным группам составило 26,8% (53 пациента) в возрасте 6-12 месяцев, около 40% (79 человек) в возрасте от 1-3 лет и 3-6 лет – 33,3% (66 человек). Средний возраст детей с острой диареей (n=177) составил $2,37 \pm 1,56$ (разброс 0,51-5,98), что

превышало средний возраст детей с хронической диареей ($n=11$), составив $1,18 \pm 0,84$ (разброс 0,54-3,46) года. Средний возраст детей в зависимости от степени тяжести диареи по шкале MVS был одинаковый и составил 2,3 года.

Значение среднего веса в начале исследования соответствовало $12,36 \pm 3,44$ кг, в конечной точке его значение составляло $12,5 \pm 3,53$ кг с разбросом 5,8-27,3 кг. Этот показатель увеличился, по сравнению с исходным, на конечной точке с относительным изменением средней величины в $0,36 \pm 2,76\%$ (медиана: 0). Те же результаты наблюдались в группе пациентов, страдающих от тяжелой диареи.

Средняя подмышечная температура составила $37,4 \pm 0,74^\circ\text{C}$, средняя частота сердечных сокращений была $111,53 \pm 16,73$ уд/мин. У 128 (65%) и 25 (12,8%) детей выявлялись заболевания верхних и нижних дыхательных путей, соответственно, 46 (23,2%) детей страдали инфекционными заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Физическое обследование пациентов на различных контрольных точках исследования показало, что средняя продолжительность диареи в начале исследования (V1) составляла $0,61 \pm 0,67$ дня. За 24 часа до V1, среднее число водянистых испражнений было $5,6 \pm 2,17$.

Наибольшее число жалоб в начальной точке исследования (V1) приходилось на рвоту – 60,6% человек со средним числом эпизодов $3,31 \pm 2,59$ в сутки. Кроме того, наиболее тяжело это осложнение протекало у больных с тяжелой диареей (19 – (100%) случаев, число эпизодов рвоты за сутки до начала исследования составило $4,16 \pm 1,89$ раза и умеренной (44 (97,8%) случаев, $3,61 \pm 2,55$ эпизода/сутки) диареей против 50 (40,3%) случаев с легкой ($2,82 \pm 2,88$ эпизода/сутки).

Редким осложнением явилось выявление крови в стуле – у 5 из 198 пациентов, что составило 2% случаев. Практически половина пациентов (45,5%) испытывали



Рисунок 8 – Распределение нормального, мягкого и водянистого стула у детей по дням исследования

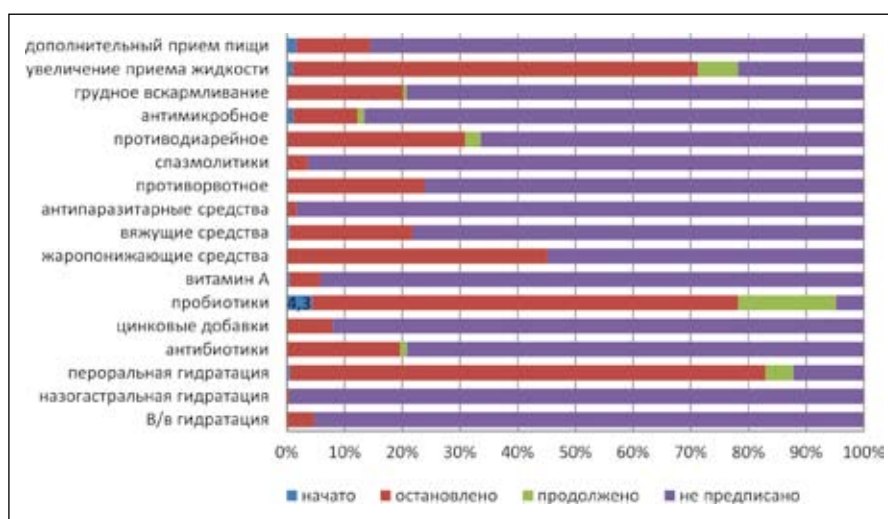


Рисунок 9 – Изменение лечения или терапевтических методов от исходного уровня (V1) до конечной точки (V2)

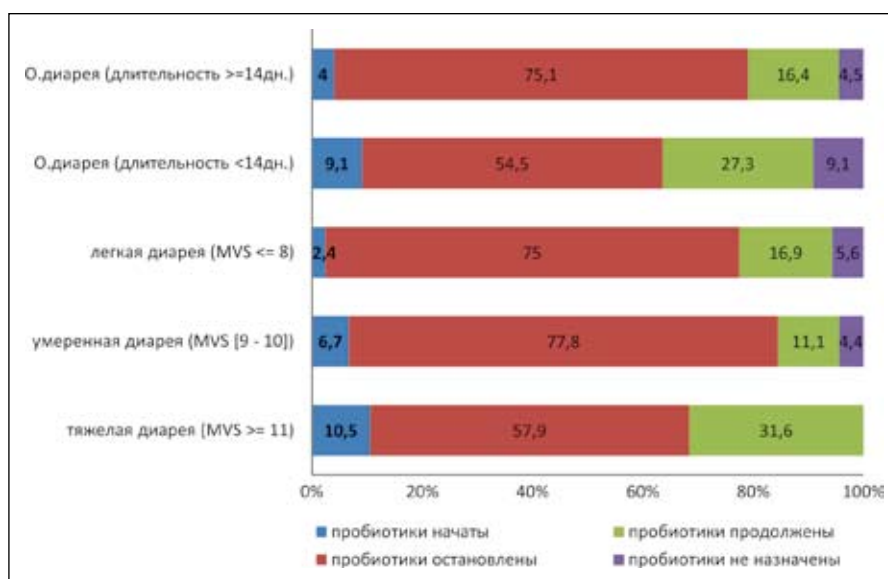


Рисунок 10 – Характеристика пробиотической терапии в процессе лечения острой диареи

болезненность живота в примерно равных соотношениях в зависимости от тяжести диареи: 52 (41,9%) пациента с легкой степенью диареи и 24 (53,3%) и 11 (57,9%) пациентов с умеренной и выраженной диареей, соответственно. Был проанализирован уровень обезвоженности детей: возможность пить сохранялась у 191 (94,5%) пациента, пили больше обычного 106 (55,5%) человек. Сокращение мочеиспускания выявлено у 30 (15,2%) больных, с увеличением числа случаев по мере тяжести диареи: 11 (8,9%) случаев с легкой диареей, 10 (22,2%) с умеренной и 9 (47,4%) случаев выраженной диареей. С признаками умеренного обезвоживания было 52 (26,3%) из 198 детей и только один (0,5%) в признаками выраженного обезвоживания.

Что касается поведения пациентов, беспокойство отмечалось у 61 (30,8%), раздражительность и вялость у 38 (19,2%) и 30 (15,2%) пациентов, соответственно, в то время как только 68 (34,3%) детей были в нормальном психоэмоциональном состоянии.

Развитие острой диареи не оказало влияния на внешний вид глазниц (89,3%) и тургор кожи 153 (86,4%). Четверть пациентов (52 человека (26,3%)) страдали от умеренного и только 1 (0,5%) от тяжелого обезвоживания.

Среднее число водянистых испражнений за сутки составило $8,2 \pm 2,18$ раза у пациентов с тяжелой диареей, $6,5 \pm 2,18$ раза с умеренной и $4,73 \pm 1,6$ раза с легкой степенью диареи. Полученные результаты можно соотнести с литературными данными, учитывая малочисленность наших подгрупп (около 39% у больных умеренной степенью обезвоживания и 3% в тяжелых случаях [24]).

Нормализация стула к концу исследуемого периода отмечалась у 94,9% человек; средняя продолжительность диареи на протяжении исследования (от V1 до V2) составила $6,66 \pm 2,85$ дня. Кроме того, выявлены закономерности в продолжительности диареи в зависимости от продолжительности заболевания – средняя продолжительность времени до нормализации стула была короче у пациентов с диареей <14 дней ($6,31 \pm 2,36$ дней), чем с диареей ≥ 14 дней ($14,5 \pm 0,53$ дня). По степени тяжести диареи доля пациентов с нормализацией стула была одинакова; при этом средняя продолжительность диареи до нормализации стула увеличилась с тяжестью диареи ($6,31 \pm 2,74$ дня с легкой диареей, $7,39 \pm 3,29$ дня с умеренной диареей и $7,21 \pm 2,1$ дня для тяжелой диареи). Не было выявлено статистически значимых различий в средней продолжительности диареи в соответствии с использованием или не использованием различных терапевтических методов.

Лабораторные тесты проводились не у всех пациентов (проведены у 70,7% детей), но большинство детей, попавших на прием к врачу с диареей, были обследованы на наличие ротавирусной/аденовирусной инфекции (90,7%). Из 127 собранных образцов 42 (33,1%) были положительными на ротавирус и 10 (7,9%) на аденовирус, что подтверждает общемировые данные. Поиск литературных данных, проведенный с 1999 по 2009 гг. по основным базам данных по эпидемиологии и заражению ротавирусной инфекцией среди детей в возрасте до 5 лет, свидетельствует об идентификации ротавируса в 16 – 61% случаев при диарейном заболевании [25]. Заболеваемость ротавирусным гастроэнтеритом в литературе варьирует в зависимости от

используемой методологии выявления вируса в клинических испытаниях, а также в зависимости от исследуемого региона: от 42% на Ближнем Востоке [25] и в Северной Африке, и 43% в Западной Европе [26].

Помимо этого, в лабораторной диагностике диареи, как показало проведенное исследование, широко используется анализ кала на наличие паразитов в 42,1% и анализ копрокультуры – 92,9% случаев, причем половина из образцов (49,2%), собираемых для анализа копрокультуры, имела положительный результат. При исследовании кала на наличие паразитов только в 3-х (5,1%) из 59 обследованных образцов были выявлены следы паразитов. В ходе исследования, лабораторные анализы, по крайней мере, один раз, были проведены у 17 (8,6%) детей, из них исследование на наличие ротавируса и аденовирус было выполнено у 10 человек, а исследование кала на наличие паразитов и анализ копрокультуры у 122 пациентов.

Лечение острой диареи было назначено всем 198 пациентам. Среднее количество процедур и методов лечения составило $4,69 \pm 1,67$. Этот показатель не менялся в зависимости от продолжительности диареи, но увеличивался в зависимости от степени ее тяжести. Количество процедур и лечебных методов также значительно увеличивалось с тяжестью уровня дегидратации и включало, в основном, средства гидратации, вводимые перорально (87,9%), что соответствует последним рекомендациям для лечения острой диареи. Так, согласно литературным данным, в зависимости от тяжести диареи, лечение должно состоять из пероральной регидратации, в течение которого ребенок получает дополнительную воду для питья, содержащую небольшое количество соли и сахара. В 2004 году ВОЗ и ЮНИСЕФ рекомендовали использовать, в качестве пероральной регидратации, низкоосмолярный раствор и добавки цинка [27, 28]. Пробиотики были назначены 91,4% больных, антибиотическая терапия проводилась в 20,2% случаев, противорвотные средства применялись в 24,2%, противодиарейные лекарственные средства в 34,8%, внутривенные средства гидратации в 5,1% (особенно при тяжелой диарее (MVC ≥ 11) – 42,1% случаев), вяжущие – в 20,2% случаев. Пероральные регидранты, антибиотики и противорвотные средства назначались значительно чаще у больных с тяжелой степенью дегидратации по сравнению другими степенями обезвоживания. После иницирующего визита (V1) и до конечной точки, лечение, по крайней мере, один раз, было назначено 46 пациентам (23,2%). Среднее время между V1 и конечной точкой составило $14,11 \pm 0,93$ дня.

За время исследования было госпитализировано лишь 13 (6,6%) человек, средняя продолжительность госпитализации составила $6,46 \pm 3,6$ дня. Полученный процентный показатель госпитализации значительно ниже ранее наблюдаемого в литературе, находясь в диапазоне от 14% до 45% [25]. Основными причинами госпитализации были: обезвоживание – 38,5% случаев, постоянная диарея – 30,8% случаев, персистирующая лихорадка 15,4% случаев.

Как показал анализ данных, у 18 (9,1%) по крайней мере один раз отмечались следующие клинические осложнения по сравнению с исходными: ОРВИ (11%), усиление обезвоживания (33,3%), стойкая лихорадка (16,7%), постоянная диарея (22,2%), потеря веса и дегидратация (27,8%). Эти

клинические осложнения наблюдались ранее в качестве основных причин для госпитализации.

Необходимо подчеркнуть роль 20 врачей РК, принимавших участие в исследовании. В среднем опыт врачебной практики составил $22,35 \pm 7,96$ года. Специализация врачей: 18 (90%) педиатров и по 2 (10%) врача общей практики и врача больницы. Все доктора обращались к рекомендациям по тактике ведения острой диареи. При этом большинство следовали Международным и Национальным рекомендациям Руководства по ведению диареи у пациентов, принимающих участие в исследовании, составив 75% и 80% докторов, соответственно.

О нежелательных явлениях за время проведения исследования не сообщалось. Летальных исходов, связанных с исследованием острой диареи в клинической практике Республики Казахстан, не было. Разрешение диареи, что являлось *глобальной задачей исследования REMAD 2*, наблюдалось у 194 пациентов (данные о 4 пациентах к концу исследования были недоступны для анализа).

Выводы

Результаты проведенного в Казахстане международно-го, многоцентрового, проспективного, наблюдательного исследования REMAD 2 показали, что проблема ведения острых диарейных заболеваний у детей в реальной клинической практике является актуальной. Средний возраст большинства детей, страдающих острыми диареями, составил $2,27 \pm 1,53$ года. Диарея продолжалась в среднем $6,66 \pm 2,85$ дня. Среднее число водянистых испражнений за сутки составило от $4,73 \pm 1,6$ раза с легкой степенью диареи до $6,51 \pm 2,18$ раза с умеренной и $8,2 \pm 2,18$ раза с тяжелой диареей, соответственно. Наибольшее число жалоб, сопровождавших острую диарею, приходилось на рвоту (60,6% случаев), болезненность живота (45,5%), снижение частоты мочеиспусканий (15,2%). С признаками умеренного обезвоживания было 52 (26,3%) из 198 детей и только один (0,5%) с признаками выраженного обезвоживания. За время проведения исследования было госпитализировано 13 (6,6%) человек. Ротавирусная инфекция остается одной из основных причин острой диареи с частотой 33,1% случаев (42 из 127 человек, обследованных на наличие ротавирусной инфекции). У 50% больных (64 из 130 человек) определялся положительный тест на копрокультуру. Оральная регидрационная терапия является устоявшимся и распространенным методом лечения диарейных заболеваний в реальной клинической практике; 87,9% и 91,4% пациентов получали гидратационные пероральные препараты и пробиотики, соответственно. Наименьшее число назначений приходится на цинковые добавки (7,6%), витамин А (5,1%), спазмолитики (3,5%) и противопаразитарные (1,5%). Разрешение диареи, что являлось *глобальной задачей исследования REMAD 2*, отмечалось у 194 пациентов или в 97,9% всех исследуемых случаев.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lundgren O, Svensson L. Pathogenesis of rotavirus diarrhea // *Microbes Infect.* – 2001. – Vol. 3. – P. 1145–56
- Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea // *Emerg Infect Dis.* – 2006. – Vol. 12. – P. 304–6
- Santosham M, Keenan EM, Tulloch J, Broun D, Glass R. Oral rehydration therapy for diarrhea: an example of reverse transfer of technology // *Pediatrics.* – 1997. – N 100. – P. E10
- Victora CG, Bryce J, Fontaine O, Monasch R. Reducing deaths from diarrhea through oral rehydration therapy // *Bull World Health Organ.* – 2000. – Vol. 78. – P. 1246–55
- Organization, World Health. Implementing the New Recommendations on the Clinical Management of Diarrhea, Guidelines for Policy Makers and Programme Managers. 2006.
- Hennessy TW, Marcus R, Deneen V, Reddy S, Vugia D, Townes J, et al. Survey of physician diagnostic practices for patients with acute diarrhea: clinical and public health implications // *Clin Infect Dis.* – 2004. – Vol. 38 Suppl 3. – P. 203–11
- Paredes P, de la Pena M, Flores-Guerra E, Diaz J, Trostle J. Factors influencing physicians' prescribing behaviour in the treatment of childhood diarrhea: knowledge may not be the clue // *SocSci Med.* – 1996. – Vol. 42. – P. 1141–53
- Baqui AH, Black RE, Yunus M, Hoque AR, Chowdhury HR, Sack RB. Methodological issues in diarrheal diseases epidemiology: definition of diarrheal episodes // *Int J Epidemiol.* – 1991. – Vol. 20. – P. 1057–63
- Baqui AH, Black RE, Sack RB, Yunus MD, Siddique AK, Chowdhury HR. Epidemiological and clinical characteristics of acute and persistent diarrhea in rural Bangladeshi children // *Acta Paediatr Suppl.* – 1992. – Vol. 381. – P. 15–21
- Bishop RF, Masendycz PJ, Bugg HC, Carlin JB, Barnes GL. Epidemiological patterns of rotaviruses causing severe gastroenteritis in young children throughout Australia from 1993 to 1996 // *J Clin Microbiol.* – 2001. – Vol. 39. – P. 1085–91
- Bok K, Castagnaro N, Borsa A, Nates S, Espul C, Fay O, et al. Surveillance for rotavirus in Argentina // *J Med Virol.* – 2001. – Vol. 65. – P. 190–8
- Khetawat D, Dutta P, Gupta S, Chakrabarti S. Emergence of rotavirus G4P8 strain among children suffering from watery diarrhea in Calcutta, India // *Intervirology.* – 2001. – Vol. 44. – P. 306–10
- Orenstein EW, Fang ZY, Xu J, Liu C, Shen K, Qian Y, et al. The epidemiology and burden of rotavirus in China: a review of the literature from 1983 to 2005 // *Vaccine.* – 2007. – Vol. 25. – P. 406–13
- Jain V, Parashar UD, Glass RI, Bhan MK. Epidemiology of rotavirus in India // *Indian J Pediatr.* – 2001. – Vol. 68. – P. 855–62
- Montgomery L, Scoville C. Clinical inquiries. What is the best way to evaluate acute diarrhea? // *J Fam Pract.* – 2002. – Vol. 51. – P. 575
- Aranda-Michel J, Giannella RA. Acute diarrhea: a practical review // *Am J Med.* – 1999. – Vol. 106. – P. 670–6
- Thielman NM, Guerrant RL. Clinical practice. Acute infectious diarrhea // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 38–47
- Richards L, Claeson M, Pierce NF. Management of acute diarrhea in children: lessons learned // *Pediatr Infect Dis J.* – 1993. – Vol. 12. – P. 5–9
- Duggan C, Santosham M, Glass RI. The management of acute diarrhea in children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. Centers for Disease Control and Prevention // *MMWR Recomm Rep.* – 1992. – Vol. 41. – P. 1–20

20. Hugger J, Harkless G, Rentschler D. Oral rehydration therapy for children with acute diarrhea // Nurse Pract. – 1998. – Vol. 23. – P. 52, 7-8, 60-2 passim.

21. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea // Clin Infect Dis. – 2001. – Vol. 32. – P. 331-51

22. Bezerra JA, Stathos TH, Duncan B, Gaines JA, Udall JN, Jr. Treatment of infants with acute diarrhea: what's recommended and what's practiced // Pediatrics. – 1992. – Vol. 90. – P. 1-4

23. Organization, The United Nations Children's Fund and World Health. Clinical management of acute diarrhea. – 2004.

24. Wierzb TF, Abdel-Messih IA, Abu-Elyazeed R, Putnam SD, Kamal KA, et al. Clinicbased surveillance for bacterial- and rotavirus-associated diarrhea in Egyptian children // Am J Trop Med Hyg. – 2006. – Vol. 74(1). – P. 148-153

25. Khoury H, Ogilvie I, Khoury ACB. Burden of rotavirus gastroenteritis in the Middle Eastern and North African pediatric population // Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 11(9). – P. 1-11

26. Forster J, Guarino A, Perez N, Moraga F, Roman E, et al. Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis among European children younger than 5 years of age // Pediatrics. – 2009. – Vol. 123(3). – P. e393-e400

27. World Health Organization, UNICEF. «Joint Statement: Clinical Management of Acute Diarrhoea». 3 May 2012.

28. Bezerra JA, Stathos TH, Duncan B, Gaines JA, Udall JN, Jr. Treatment of infants with acute diarrhea: what's recommended and what's practiced // Pediatrics.

ТҰЖЫРЫМ

М.В. ГОЛОВЕНКО

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ.
№1 Қалалық балалар жұқпалы аурулар ауруханасы, Алматы қ.

КҮНДЕЛІКТІ ТӘЖІРИБЕДЕ БАЛАЛАРДЫҢ ЖЕДЕЛ ІШ ӨТУІН ЗЕРТТЕУ: ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА REMAD 2 БАҚЫЛАЙТЫН КӨП ОРТАЛЫҚТЫҢ ЗЕРТТЕУІНІҢ НӘТИЖЕЛЕРІ

Зерттеу «Санофи-авентис Қазақстан» компаниясымен қаржыландырылды

Кішкентай балаларда жедел ішек инфекциясының өзектілігі қазіргі күнге дейін сақталып келеді

Іш өтудің этиологиялық факторларының көптеген этиологиялық факторларының ішінде ең жиі кездесетіні – ротавирустық инфекцияны атауға болады, олар жиі өлімге әкеліп соғады. Дер кезінде диагностиканы жүргізу, қоздырушыны табу және адекватты емдеу өте маңызды болып табылады.

Зерттеудің мақсаты. Қазақстан Республикасында балалық шағында жедел іш өтудің «нақты өмірдегі» бар емін сипаттау.

Материал және әдістері. REMAD 2 зерттеуі 18 елде жүргізілді, оған: Ливан, Иордания, Сауд Арабиясы, БАӘ, Кувейт, Катар, Египет, Грузия, Өзбекстан, Үндістан, Пәкістан, Бангладеш, Венесуэла, Мексика, Панама, Коста Рика, Доминикан Республикасы, Қазақстан Республикасы да кіреді. 3750 бала зерттеуге қатыстырылды.

Қазақстан Республикасында (Алматы, Қарағанды, Ақтөбе, Астана қалалары) түрлі генезді созылмалы іш өтумен 14.10.2013 ж. бастап 02.04.2014 ж. дейін 198 емделушіге тексеру жүргізілді. лардың ішінде 115 (58,1%) ер бала және 83 (41,9%) қыз бала болды. Жас шамаларының топтарына бөлу мынадай болатын: 6–12 ай – 53 (26,8%) емделуші, 1–3 жас – 79 (39,9%) емделуші және

3-6 жас – 66 (33,3%) емделуші. Жедел іш өтуі бар балалардың орташа жас шамасы ($n=177$) $2,37 \pm 1,56$ (шашыраңқы $0,51 - 5,98$), созылмалы іш өтумен ($n=11$) $1,18 \pm 0,84$ (шашыраңқы $0,54 - 3,46$) жасты, ұзақтылығы екінші келгеннен анықталмайтын іш өтумен, (15 күн бақылау ± 1 күн, V_2 ($n=10$) $1,56 \pm 0,88$ (шашыраңқы $0,54 - 3,46$) жасты құрады. Көрсетімдері бойынша одан әрі емдей және ауруханаға жатқыза отырып, дене және зертханалық тексеру жұмыстары жүргізілді. Зерттеуге 20 дәрігер қатысты (1 ер адам және 19 әйел адам). Дәрігерлердің орташа жасы $46,9 \pm 8,03$ (медиана 45,5 жас, шашыраңқы 29 – 61) жасты құрады. Орта есеппен дәрігерлік тәжірибенің тәжірибесі $22,35 \pm 7,96$ жылды құрады: бір дәрігерде 10 кем (5%), 5 дәрігерде 10 мен 20 жылдың арасы (25%), 9 дәрігерде 20-30 жылдың аралығы (45%) және 5 дәрігерде 30 жылдан астам (25%). Дәрігерлердің мамандандырылуы: 18 (90%) педиатр және 2 (10%) жалпы тәжірибелі дәрігер мен стационарлық дәрігер.

Нәтижелері және талқылауы. Қазақстанда жүргізілген REMAD 2 халықаралық, көп орталықты, болашағы бар, бақылау зерттеуі нақты клиникалық тәжірибеде жас балаларда жедел іш өтуінің ауруларын жүргізудің өзекті екендігін көрсетті. Жедел іш өтумен ауыратын көптеген балалардың орта жасы $2,27 \pm 1,53$ жасты құрайды. Іш өту орта есеппен $6,66 \pm 2,85$ күнге жалғасты. Тәулігіне сулы дәреттің саны $4,73 \pm 1,6$ реттен бастап, жеңіл – желпі бірқалыпты деңгейі $6,51 \pm 2,12$ ретке дейін, және ауыр іш өтумен сәйкесінше $8,21 \pm 2,18$ ретті құрады. Жедел іш өтумен ілескен шағымдардың ең көп саны құсу (60,6% жағдай), іштің ауыруы (45,5%), несеп шығару жиілігінің төмендеуі (15,2%) болды. 198 баланың ішінен 52 (26,3%) балада бірқалыпты сусыздану белгілері болды және тек біреуінде ғана (0,5%) сусыздану белгілері қатты көрінді. Зерттеу жүргізілген уақытта 13 (6,6%) адам ауруханаға жатқызылды.

Қорытынды. Ротавирустық инфекция жиілігі 33,1% жағдайды құрайтын жедел іш ауруының негізгі себептерінің бірі болып қалады (ротавирустық инфекцияның барына тексерілген 127 адамнан 42 адам). 49,2% ауруда (130 адамнан 64 адам) үлкен дәреттен оң тест анықталды. Ауызбен қабылданатын регидрациялық терапия нақты клиникалық тәжірибеде іш өтудің ауруларын емдеудің тұрақты және кеңінен таралған тәсілі болып табылады; 87,9% және 91,4% пациенттер сәйкесінше гидратациялық ауызбен қабылдайтын дәрілер мен пробиотиктерді қабылдады. Цинк қоспалары (7,6%), А дәрумені (5,1%), түйілуді басатын дәрі (3,5%) және паразиттерге қарсы (1,5%) дәрілер тағайындаулардың ең аз санын құрайды. REMAD 2 ғаламдық зерттеу мақсаты болып табылатын іш өтуді шешу 194 емделушіде немесе барлық зерттелетін жағдайлардың 97,9% байқалды.

Негізгі сөздер: жедел іш өту, ротавирустық инфекция, ауызбен қабылданатын регидратациялық терапия.

SUMMARY

M.V. GOLOVENKO

Kazakh national medical university n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c., Children's City Clinical Hospital of Infectious Diseases N1, Almaty c.

TREATMENT STUDY OF CHILDREN'S ACUTE DIARRHEA IN ROUTINE PRACTICE: ISSUES OF OBSERVATIONAL MULTICENTER STUDY REMAD 2 IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

The study was funded by the company "Sanofi-aventis Kazakhstan"

The significance of acute enteric infections in tender age children lasts up to now.

Among the large variety of etiological factors of diarrhea the most common cause can be identified – rotavirus infection which often leads to fatal cases. It is important to run diagnostics timely, to identify the causative agent and to conduct the proper treatment.

Goal of the study. To describe the available in "real life" treatment of acute diarrhea at childhood in the Republic of Kazakhstan.

Material and methods. The REMAD 2 study was conducted in 18 countries including the Republic of Kazakhstan: Lebanon, Jordan, Saudi Arabia, UAE, Kuwait, Qatar, Egypt, Georgia, Uzbekistan, India, Pakistan, Bangladesh, Venezuela, Mexico, Panama, Costa Rica, Dominican Republic. 3,750 children participated in the study.

In the Republic of Kazakhstan (Almaty, Karaganda, Aktobe, Astana cities) 198 patients have been examined from October 14, 2013 to April 02, 2014 for acute and chronic diarrhea of dissimilar genesis. Among them there were 115 (58.1%) boys and 83 (41.9%) girls. Distribution by age group was as follows: from 6-12 months – 53 (26.8%) patients, 1 to 3 years – 79 (39.9%) patients, and 3-6 years – 66 (33.3%) patients. The average age of children for acute diarrhea ($n = 177$) was 2.37 ± 1.56 (scatter 0.51- 5.98), for chronic diarrhea ($n = 11$) 1.18 ± 0.84 (scatter 0.54- 3.46) year, diarrhea, the duration of which is not defined in the second visit (15 days of observation ± 1 day, V2 ($n = 10$) 1.56 ± 0.88 (scatter 0.54- 3.46) years.

There were physical and laboratory investigations followed by after treatment and hospitalization for the main indication. Investigations involved 20 physicians (1 man and 19 women). The average age of physicians was 46.9 ± 8.03 (median 45.5 years, scatter 29-61) years. On average, the experience of medical practice was 22.35 ± 7.96 years: less than 10 years at one physician (5%), from 10 to 20 years at 5 physicians (25%), from 20 to 30 years at 9 physicians (45%) and more than 30 years at 5 doctors (25%). Doctors' Specializations: 18 (90%) pediatricians and 2 (10%) doctors of general practice and 2 (10%) hospital doctors.

Results and discussion. The results of the conducted at Kazakhstan international, multicenter, prospective, observational REMAD 2 study showed that the problem of treatment of acute diarrheal diseases in children in actual clinical practice is significant. The average age of the majority of children suffering from acute diarrhea was 2.27 ± 1.53 years. Diarrhea lasted in average 6.66 ± 2.85 days. The average number of liquid stools per day was between 4.73 ± 1.6 times with mild diarrhea to 6.51 ± 2.12 times with bland diarrhea and to 8.21 ± 2.18 times with severe diarrhea, respectively. The largest number of complaints, accompanied by acute diarrhea, was accounted for vomiting (60.6% of cases), alvus sickness (45.5%), emiction frequency reduction (15.2%). With signs of mild dehydration there were 52 (26.3%) of 198 children and only one (0.5%) with signs of evident dehydration. During the investigations 13 (6.6%) patients were hospitalized.

Conclusions. Rotavirus infection is a major cause of acute diarrhea with a frequency of 33.1% of the cases (42 out of 127 people who were examined for the presence of rotavirus infection). 49.2% of patients (64 of 130) was determined by a positive test for stool culture. Oral rehydration therapy is a well established and common method of treatment of diarrheal diseases at actual clinical practice; 87.9% and 91.4% of patients received oral hydration products and probiotics, respectively. The smallest number of prescriptions falls on zinc supplements (7.6%), vitamin A (5.1%), antispasmodics (3.5%) and antiparasitic (1.5%). Resolution of diarrhea, which is a global objective of the REMAD 2 study, was observed in 194 patients, or 97.9% of all the investigated cases.

Key words: acute diarrhea, rotavirus infection, oral rehydration therapy.

УЧАСТНИКИ ПРОЕКТА:

Э.С. Литгош	Городская детская инфекционная больница №1	г. Алматы
А.Т. Турсынказиева	Городская детская инфекционная больница №1	г. Алматы
З.Т. Егеубаева	Городская детская инфекционная больница №1	г. Алматы
Н.А. Курченко	Медицинский центр «Сункар»	г. Алматы
Р.А. Умарова	ТОО «Архимедас Казахстан»	г. Алматы
К.С. Егеубаева	Поликлиника №3	г. Караганда
Г.И. Заикин	Поликлиника №2	г. Караганда
И.Н. Громова	Поликлиника №3	г. Караганда
И.И. Новикова	Поликлиника №1	г. Караганда
З.П. Оралбаева	Поликлиника №3	г. Караганда
Л.В. Мощная	Поликлиника №3	г. Караганда
Г.К. Байбосынова	Детская городская поликлиника №7	г. Алматы
Т.Ю. Шкляр	Медицинский центр «Семья»	г. Астана
У.У. Жандаулетова	Поликлиника №4	г. Караганда
Е.Г. Медведева	Консультационно-диагностическая поликлиника №4	г. Актобе
Л.С. Нургельдиева	Детская городская поликлиника №1	г. Алматы
Г.А. Арыкбаева	Консультационно-диагностическая поликлиника №4	г. Актобе
А.Ж. Джакупова	Консультационно-диагностическая поликлиника №4	г. Актобе
О.С. Мисецкая	Городская поликлиника №4	г. Астана

Для ссылки: Головенко М.В. Исследование лечения острой диареи у детей в повседневной практике: результаты наблюдательного многоцентрового исследования REMAD 2 в Республике Казахстан // J. Medicine (Almaty). – 2015. – № 12(162). – Р. 68-80

Статья поступила в редакцию 21.12.2015 г.

Статья принята в печать 25.12.2015 г.