Патогенетическая терапия острых кишечных инфекций у детей: комплексный подход

Д.м.н. А.А. Плоскирева[1], член-корр. РАН А.В. Горелов[1,2]

[1] ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва
[2] ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Острые кишечные инфекции (ОКИ) сохраняют свою значимость для клинической практики. Ведущими патогенетическими синдромами при ОКИ являются обезвоживание, дестабилизация системы микробиоценоза и снижение протективных свойств муцинового слоя слизистой оболочки кишки. В статье представлены основные подходы к оценке степени выраженности дегидратации и ее коррекции, показаны место пробиотиков в терапевтической тактике и критерии выбора штаммов. Наиболее оправданным в терапии синдрома дегидратации у детей является использование растворов со сниженной осмолярностью. Пробиотическая терапия должна начинаться в как можно более ранние сроки от начала заболевания и включать в себя рекомендованные международным сообществом штаммы пробиотиков. Цитомукопротективная терапия с использованием препарата желатина таннат (Адиарин®) показала свои эффективность и безопасность и может быть рекомендована в составе комплексной патогенетической терапии ОКИ у детей.

Ключевые слова: *острые кишечные инфекции, диарея, дегидратация, пробиотик, цитомукопротективная терапия, желатина таннат, Адиарин®.*

Для цитирования: *Плоскирева А.А., Горелов А.В. Патогенетическая терапия острых кишечных инфекций у детей: комплексный подход // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 8(II). С. 79–82.*

ABSTRACT

Pathogenetic therapy of acute intestinal infections in children: integrated approach

A.A. Ploskireva[1], A.V. Gorelov[1,2]

[1] Central Research Institute of Epidemiology, Moscow
[2] Sechenov University, Moscow

Acute intestinal infections (AII) remain important for clinical practice. The leading pathogenetic syndromes in AII are: dehydration, destabilization of the microbiocenosis system and reduction of the protective properties of the intestinal mucosa mucin layer. The article presents the main approaches of evaluation of the dehydration severity and its correction, it shows the place of probiotics in therapeutic tactics and the selection criteria of strains. The most justified in the treatment of dehydration syndrome in children is the use of solutions with reduced osmolarity. Probiotic therapy should begin as early as possible after the onset of the disease and include strains of probiotics recommended by the international community. Cytomucoprotective therapy with the use of gelatin tannate (Adiarin®) has shown its efficacy and safety and can be recommended as part of an integrated pathogenetic therapy of acute intestinal infections in children.

Key words: *acute intestinal infections, diarrhea, dehydration, probiotics, cytomucoprotective therapy, gelatin tannate, Adiarin®.*

For citation: *Ploskireva A.A., Gorelov A.V. Pathogenetic therapy of acute intestinal infections in children: integrated approach // RMJ. Medical Review. 2018. № 8(II). P. 79–82.*

Введение

Острые кишечные инфекции (ОКИ) — группа острых инфекционных заболеваний человека, характеризующихся поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), с развитием диареи как ведущего клинического симптома, эксикоза, интоксикации, абдоминального синдрома; с фекально-оральным механизмом заражения. Этиологическими факторами ОКИ являются патогенные бактерии (шигеллы, сальмонеллы и др.), вирусы (ротавирус, норовирус, аденовирус и др.), простейшие (амебы, криптоспоридии и др.) и грибковые инфекции (грибы рода *Candida*).

Ведущими патогенетическими звеньями при ОКИ являются:

1. Обезвоживание (синдром дегидратации) — синдром, развивающийся на фоне рвоты и диареи и обусловленный потерей организмом жидкости и электролитов Na^+, K^+, Cl^-.
2. Синдром дестабилизации системы микробиоценоза различных биотопов организма человека (дисбиоз) — клинико-лабораторный синдром нарушений функционирования и механизмов взаимодействия в иерархической экосистеме микрофлоры различных биотопов организма человека, проявляющийся развитием клинических симптомов и изменением количественных (смена доминирующего вида) и качественных (изменение состава, свойств) характеристик микрофлоры.

3. Снижение протективных свойств муцинового слоя слизистой оболочки кишки.

В этой связи патогенетическая терапия должна быть направлена на коррекцию данных изменений.

Терапия ОКИ

Синдром дегидратации

Синдром обезвоживания является ведущим патогенетическим синдромом при ОКИ у детей, играющим определяющую роль в тяжести заболевания и угрожающим развитием неблагоприятного исхода. Поэтому особую значимость для практического здравоохранения приобретают оперативность и правильность оценки степени дегидратации у ребенка, больного ОКИ [1].

Развитие синдрома дегидратации требует от врача принятия незамедлительных мер по возмещению потерь жидкости, солей и увеличению буферной емкости крови. Наиболее физиологичной и менее травматичной для ребенка терапевтической тактикой в педиатрической практике является проведение оральной регидратации [2], которую необходимо организовать в как можно более ранние сроки от момента заболевания ребенка и проводить двухэтапно:

- 1-й этап — восполнение водно-электролитных потерь, произошедших до момента обращения за медицинской помощью (назначение суммарного количества жидкости 50–80 мл/кг в течение 6 ч);
- 2-й этап — текущая регидратация, задачей которой является восполнение потерь жидкости и электролитов в ходе течения инфекционного процесса (назначение 80–100 мл/кг жидкости); длительность 2-го этапа — до момента выздоровления или появления показаний для парентеральной коррекции обезвоживания [3].

В настоящее время рекомендованными для оральной регидратации при ОКИ у детей являются растворы со сниженной осмолярностью (245 мОсм/л; 75 мэкв/л натрия и 75 мэкв/л глюкозы). Принципиальным отличием гипоосмолярных формул для оральной регидратации является то, что у предыдущих растворов осмолярность была выше по сравнению с плазмой крови, что не способствовало уменьшению объема каловых масс при диарее и могло приводить к развитию гипернатриемии. В 2001 г. Seokyung Hahn провел метаанализ 15 рандомизированных клинических исследований (РКИ), выполненных в различных странах мира, который показал, что применение растворов для оральной регидратации со сниженной осмолярностью оптимизирует всасывание воды и электролитов в кишечнике в большей степени, чем использование гиперосмолярных растворов, и является безопасным [4].

Применение гипоосмолярных формул входит в рекомендации международного уровня и основывается на многочисленных исследованиях, подтверждающих их безопасность и эффективность, в т. ч. у детей раннего возраста [5–8].

Проведение оральной регидратации наиболее целесообразно с использованием готовых форм растворов, что позволяет избежать ошибок в процессе приготовления растворов и обеспечить *quantum satis* в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Синдром дестабилизации системы микробиоценоза

Применение пробиотических лекарственных средств при ОКИ не вызывает сомнения ввиду необходимости коррекции нарушений микробиоценоза ЖКТ, которые развиваются у большинства пациентов. Применение пробиотиков при ОКИ у детей не только является патогенетически обоснованным, но и относится к самому высокому уровню доказательности — А в соответствии с принципами доказательной медицины [8]. Проведенный в 2010 г. метаанализ, включающий в себя результаты 63 РКИ, показал, что использование пробиотиков достоверно сокращает сроки купирования диареи (в среднем на 24,76 ч) и частоту стула, при этом данные препараты характеризуются высоким профилем безопасности [10].

Помимо положительного влияния на систему микробиоценоза ЖКТ еще одним важным патогенетическим эффектом, позволяющим рекомендовать пробиотики при ОКИ, является их положительное влияние на муциновый слой слизистой оболочки ЖКТ. На фоне течения инфекционного процесса наблюдается изменение физических характеристик данного барьера — снижение вязкости за счет разрушения дисульфидных связей между цистеиновыми мостиками суперструктуры данного геля, что может приводить к транслокации микроорганизмов из просвета кишечника в ткани. Данные процессы развиваются под действием патогенных микроорганизмов, выделяющих ферменты, разрушающие слизь (нейраминидаза, гиалуронидаза, муциназа). Длительное, в т. ч. в постинфекционном периоде, изменение физических свойств муцинового слоя повышает риск развития воспалительных заболеваний кишечника [11]. Микроорганизмы, относящиеся к компонентам нормальной микрофлоры ЖКТ человека, а также продукты их обмена оказывают потенцирующее действие на состояние муцинового слоя посредством целого ряда механизмов, в т. ч. генетических [12, 13].

Современный подход к терапии пробиотиками подразумевает штамм-специфичный подход. Эффекты каждого конкретного штамма, применяемого при ОКИ, должны быть подтверждены в клинических исследованиях [14, 15]. Ошибочным является обобщение эффектов отдельных штаммов и приписывание их генетически обусловленных свойств всему роду, виду или в целом всем пробиотик-содержащим лекарственным средствам, биологически активным добавкам к пище или продукции пищевой промышленности.

Рабочей группой ESPGHAN в 2014 г. на основе анализа систематических обзоров и результатов РКИ опубликован меморандум, в котором к рекомендованным для применения при ОКИ у детей штаммам (несмотря на низкий уровень доказательной базы, по мнению экспертов) отнесены *Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus reuteri* штамм *DSM 17938* (исходный штамм *ATCC 55730*), а также термически инактивированный штамм *Lactobacillus acidophilus LB*. Последний формально к пробиотикам как живым микроорганизмам отнесен быть не может, однако он показал свою эффективность при острых инфекционных гастроэнтеритах у детей [16].

Цитомукопротективная терапия

К числу новых патогенетических подходов к терапии ОКИ относится использование препаратов, обладающих цитомукопротективным действием. Одним из таких препаратов является желатина таннат (Адиарин®). В ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора было проведено исследование цитомукопротективных свойств желатина танната на примере биологической модели (мыши).

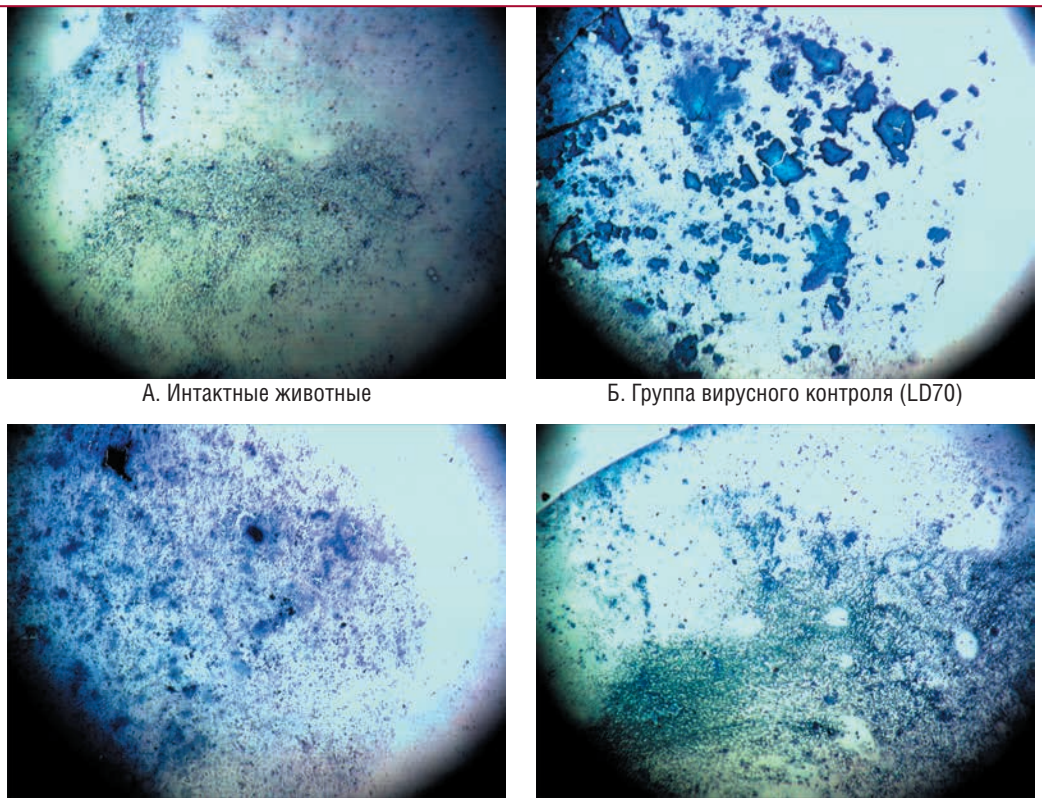

Рис. 1. Отпечатки слизистой оболочки кишечника на стекле на фоне вирусной ОКИ, 7-е сут наблюдения. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×280

В исследовании было показано, что желатина таннат значительно уменьшает выраженность деструкции муцинового слоя, вызванной ОКИ, что свидетельствует о его цитомукопротективных свойствах. Так, анализ отпечатков слизистой оболочки кишки подопытных животных на стекле, выполненных на 7-е сут наблюдения, продемонстрировал наличие выраженной дестабилизации муцинового слоя на фоне вирусной ОКИ у животных опытной группы (рис. 1).

Как видно из рисунка 1, у интактных животных отпечаток является однородным, у животных группы вирусного контроля (LD70), которым не проводилось никаких лечебных мероприятий, отпечаток слизистой оболочки кишечника характеризуется деструкцией муцинового слоя, у животных экспериментальных групп, в терапии которых использовались желатина таннат и диоктаэдрический смектит, отпечатки слизистой оболочки демонстрируют сходные с данными интактных животных результаты (сохранение сплошного характера слизистого слоя), что свидетельствует о наличии цитомукопротективного действия у изучаемых лекарственных средств [17, 18].

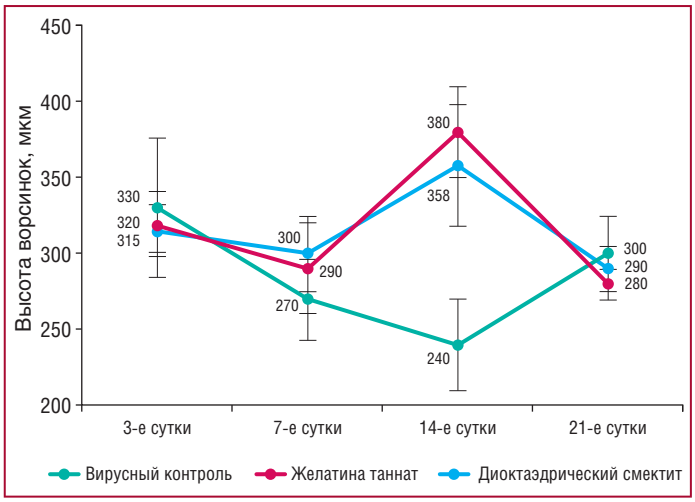

Рис. 2. Высота ворсинок в группах сравнения при динамическом наблюдении на фоне вирусной ОКИ

При проведении морфометрии в данном исследовании были продемонстрированы более быстрое и эффективное восстановление ворсинок и желез мукоцитов (рис. 2), а также сохранение структуры муцинового слоя у подопытных животных, у которых в терапии модельной ОКИ был использован желатина таннат [17].

В ходе проспективного открытого сравнительного РКИ эффективности и безопасности противодиарейного средства желатина танната 250 мг (Адиарин®) у детей, больных ОКИ, по сравнению со стандартной терапией было показано, что начиная со 2 сут болезни (через 24 ч от начала терапии) и до 5-го дня болезни в основной группе (желатина таннат 250 мг) отмечалось достоверное снижение интегрального индекса клинических симптомов — показателя, позволяющего комплексно оценить состояние больного и учитывающего наличие и степень выраженности всех основных клинических проявлений ОКИ у детей. Клиническая эффективность желатина танната выражалась в сокращении сро-

ков и частоты диареи, уменьшении длительности и выраженности лихорадки, купировании симптомов поражения нервной системы и явлений дизурии, достоверно значимом сокращении сроков купирования симптомов эксикоза [18].

В зарубежных клинических исследованиях желатина таннат также доказал свою эффективность, в т. ч. и в педиатрической практике [19, 20]. В частности, в Испании было проведено исследование, включавшее 239 пациентов с ОКИ. В исследование были включены дети в возрасте от 3 мес. до 12 лет, больные ОКИ в течение не более 72 ч и имеющие частый жидкий стул более 3 раз в сутки. Все пациенты были разделены на две группы: основную группу составили дети, в терапии которых наряду с оральной регидратацией применялся желатина таннат (97 детей), группу сравнения – больные, в лечении которых использовалась только оральная регидратация (114 детей). В ходе исследования были получены статистически значимое уменьшение частоты и улучшение характера стула у пациентов основной группы. Индекс уменьшения частоты стула (SDI) через 12 ч терапии снижался на 18% в группе сравнения и *на 60% в основной группе* (различия статистически значимы) [20].

Принцип действия желатина танната заключается в механической защите слизистой оболочки кишечника за счет образования пленки на поверхности слизистой оболочки кишки.

С фармакологической точки зрения данное средство обладает вяжущим, противовоспалительным и цитомукопротективным действием, при этом не оказывая влияния на микрофлору ЖКТ и моторику кишечника, что делает его препаратом выбора у детей, больных ОКИ.

Входящая в состав дубильная кислота (танин) — фенольное соединение растительного происхождения. Водные растворы танина образуют осадки с солями алкалоидов, растворами желатина и белков, солями тяжелых металлов, окислителями и кислотами. Вяжущее действие танина обусловлено способностью осаждать белки с образованием плотных альбуминатов, что при контакте со слизистой оболочкой проявляется образованием пленки. Патоморфологически при этом отмечаются локальный спазм сосудов, уменьшение секреции, уплотнение клеточных мембран, что проявляется снижением интенсивности воспалительного процесса. Действие танина на белки слизистой оболочки обратимо [21].

Проведенные исследования показали, что помимо механического вяжущего эффекта желатина таннат значительно уменьшает выраженность воспалительных процессов в кишке путем ингибирования высвобождения провоспалительных цитокинов: была показана способность подавлять *in vitro* высвобождение интерлейкина-8 и фактора некроза опухоли α из клеток кишечного эпителия, стимулированных липопротеидными комплексами, при этом не оказывая цитотоксического действия на данные клетки [22, 23].

В эксперименте желатина таннат при внесении его в среду эпителиальных клеток клеточной линии Caco-2, представляющих собой морфологические и биохимические аналоги энтероцитов в кишечнике и широко используемых для изучения функции ЖКТ, уменьшал адгезию *E. coli* и инвазию *S. typhimurium* [24].

Было показано, что, в отличие от лоперамида, применение желатина танната более безопасно, т. к. он не оказывает влияния на центральную нервную систему и моторику ЖКТ, не вызывает таких нежелательных явлений, как реактивный запор [25].

Комплексно подойти к патогенетической терапии ОКИ у детей позволяет серия препаратов **Адиарин®:** Адиарин® (желатина таннат), Адиарин® Регидро, Адиарин® Пробио. Первый содержит желатина таннат, оказывающий цитомукопротективное действие; второй является раствором для оральной регидратации, отвечающим всем современным требованиям к составу и осмолярности и в то же время характеризующимся оптимальными органолептическими свойствами, что является принципиально важным для педиатрической практики; а третий представляет собой пробиотический комплекс *Lactobacillus rhamnosus GG* (*LGG*) и *Bifidobacterium lactis* (*BB-12*). Штамм *LGG* рекомендован при ОКИ у детей, а *BB-12* ранее в клинических исследованиях демонстрировал эффективность не только при ОКИ, но и для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи. Основными преимуществами данной серии препаратов являются возможность их использования у пациентов первого года жизни, наличие лекарственных форм, предназначенных для педиатрического применения (оптимальный объем, нейтральный вкус, формы в виде жидкости). Клиническая эффективность и безопасность препаратов Адиарин® доказана исследованиями, проведенными как в нашей стране, так и за рубежом. Данные факты позволяют рассматривать серию препаратов Адиарин® как комплексное решение для коррекции основных патогенетических нарушений при ОКИ у детей начиная с первых дней болезни.

Заключение

Таким образом, комплексная патогенетическая терапия ОКИ у детей должна быть направлена на коррекцию синдромов обезвоживания и дестабилизации системы микробиоценоза, а также на оптимизацию протективных свойств муцинового слоя слизистой оболочки кишки. Наиболее оправданным в терапии синдрома дегидратации у детей является использование растворов со сниженной осмолярностью. Пробиотическая терапия должна начинаться в как можно более ранние сроки от начала заболевания и включать в себя рекомендованные международным сообществом штаммы пробиотиков. Цитомукопротективная терапия с использованием препарата желатина таннат показала эффективность и безопасность и может быть рекомендована в составе комплексной патогенетической терапии ОКИ у детей.

Литература

1. Guarino A., Lo Vecchio A., Захарова И.Н. и др. Тактика ведения детей с острым гастроэнтеритом на догоспитальном этапе: внедрение международных рекомендаций в практику педиатра // РМЖ. Педиатрия. 2014. № 21. С. 1483–1488 [Guarino A., Lo Vecchio A., Zakharova I.N. i dr. Taktika vedeniya detey s ostrym gastroenteritom na dogospital'nom etape: vnedreniye mezhdunarodnykh rekomendatsiy v praktiku pediatra // RMZH. Pediatriya. 2014. № 21. S. 1483–1488 (in Russian)].
2. Sack D.A., Chowdbury A., Euso F.A. Oralregidratation in rotavirus diarrhea: a duble blind comparison of sucrose with glucoseelectrolyte solution // Lancet. 1978. № II. P. 80–82.
3. Горелов А.В., Милютина Л.Н., Усенко Д.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей. Пособие для врачей. М., 2005. 106 с. [Gorelov A.V., Milyutina L.N., Usenko D.V. Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu ostrykh kishechnykh infektsiy u detey. Posobiye dlya vrachey. M., 2005. 106 s. (in Russian)].
4. Hahn S., Kim S., Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration caused by acute diarrhoea in children // Cochrane Database Syst Rev(2). 2002. Vol. 1. CD002847.
5. Multicentre evaluation of reduced-osmolarity oral rehydration salts solution. International Study Group on Reduced-osmolarity ORS solutions // Lancet. 1995. Vol. 345(8945). P. 282–285.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте http://www.rmj.ru