



Комбинированные энтеросорбенты в педиатрической практике: возможности применения и механизмы действия (обзор)

Д.м.н., проф. С.И. ЭРДЕС, к.м.н. Е.М. МУХАМЕТОВА, С.А. РЕВЯКИНА

Представлен обзор данных клинических исследований эффективности комбинированных энтеросорбентов в педиатрической практике. Подробно обсуждаются механизмы действия сорбентов и пребиотиков. Приводятся соответствующие критериям доказательной медицины данные, свидетельствующие о целесообразности применения препаратов в педиатрической практике.

Энтеросорбция – это метод лечения различных заболеваний, основанный на способности энтеросорбентов связывать и выводить из организма различные экзогенные вещества, микроорганизмы и их токсины, эндогенные промежуточные и конечные продукты обмена, способные накапливаться или проникать в полость желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в ходе течения различных заболеваний. Энтеросорбция является составной частью эфферентной терапии (от лат. *effere* – выводить), то есть группы лечебных мероприятий, конечной целью которых является прекращение действия токсинов различного происхождения и их элиминация из организма.

История применения энтеросорбентов восходит к глубокой древности. Еще врачи Древнего Египта, Индии, Греции использовали древесный уголь, глину, растертые туфы, пережженный рог для лечения отравлений, дизентерии, желтух и других заболеваний. Великий Авиценна, возможно, впервые предложил методы энтеросорбции с профилактической целью. В своем Каноне врачебной науки, говоря об искусстве сохранения здоровья, Авиценна из семи постулатов этого искусства на третье место ставил методы очистки организма от излишков. На Руси энтеросорбция относилась к народным средствам лечения. Согласно литературно-историческим ис-

точникам, назначение знахарем березового угля продлило после отравления жизнь Александра Невского. Древесным углем и порошком присыпали раны, толченый уголь давали при поносах. В XVIII веке, когда были открыты сорбционные свойства углей, Санкт-Петербургский ученый Т.Е. Ловиц подвел теоретическую базу под метод энтеросорбции. В период Второй мировой войны адсорбенты на основе лигнина широко применяли для лечения диспепсий у военнослужащих. Кроме этого, лигниновые сорбенты успешно применялись в зоне Чернобыльской аварии [1]. Механизм лечебного действия энтеросорбентов связан с прямым и опосредованным эффектом. Прямое действие сорбентов – это извлечение, фиксация и выведение из ЖКТ бактериальных токсинов, сорбция эндогенных продуктов секреции и гидролиза, биологически активных веществ (нейропептидов, простагландинов, серотонина, гистамина), сорбция патогенных, условно-патогенных микроорганизмов, вирусов и связывание



газов. Опосредованное действие – предотвращение или ослабление токсико-аллергических реакций, профилактика экзотоксикоза, снижение метаболической нагрузки на органы экскреции и детоксикации, коррекция обменных процессов, восстановление целостности и проницаемости слизистых оболочек, улучшение кровоснабжения, стимуляция моторики кишечника [2].

Лечебный эффект энтеросорбента достигается за счет физико-химических свойств сорбирующего вещества. Решающую роль в процессе массопереноса имеет пространство сообщающихся пор, или пористость. Пористость – это свойство твердых тел, характеризующееся наличием пустот между зернами, слоями, кристаллами. Сорбенты могут иметь микропоры, мезопоры и макропоры. Известно, что выбор сорбента с той или иной пористой структурой позволяет влиять на избирательность сорбции тех или иных токсинов и предопределять их терапевтический эффект. Например, микропористые сорбенты максимально эффективны при острых отравлениях, тогда как терапия эндотоксикозов, аллергических, аутоиммунных заболеваний должна быть ориентирована на сорбенты с мезо- и макропористой структурой. Кроме того, вещества с макро- и мезопорами могут фиксировать на своей поверхности возбудителей бактериальной и вирусной природы, тем самым выключая их из патологического процесса [2].

Таким образом, применение энтеросорбции патогенетически обосновано при различной патологии, сопровождающейся интоксикацией. Среди этих состояний в педиатрии наиболее актуальны острые кишечные инфекции и атопический дерматит на фоне пищевой аллергии.

В последние годы среди энтеросорбентов несомненный интерес представляют препараты на основе лигнина. Лигнин гидролизный – природный энтеросорбент, полимер растительного происхождения, являющийся

продуктом переработки древесных хвойных и лиственных пород. Лигнин является одним из основных компонентов древесины, представляет собой сложный неупорядоченный полимер на основе фрагментов фенилпропана с различным числом метоксильных заместителей в ядре и не имеет точного строения. Скелет макромолекулы состоит из трех основных структурных фрагментов – фенилпропановых единиц (гваяцильного, сиригинилового и гидроксифенилпропанового типа), соединенных между собой эфирными, алкил-алкильными, арил-арильными связями.

Характерной особенностью лигнина гидролизного являются уникальные сорбционные свойства, обусловленные наличием развитой внутренней поверхности, а также пористой структуры с преобладанием пор радиусом более 50 нм (до 90% от общего порометрического объема). При этом эффективные радиусы пор в препарате находятся в интервале 100–1000 нм, что характеризует его как макропористый сорбент. Это важное свойство лигнина гидролизного позволяет его использовать в лечебной практике для поглощения токсичных веществ и микроорганизмов, так как для их сорбции микропоры не доступны. Экспериментально установлено, что лигнин гидролизный сорбирует из биологических растворов в значительных количествах холестерин, олигопептиды, мочевины, креатинин и, в меньшей степени, желчные кислоты. Кроме этого, показана сорбционная способность лигнина по отношению к ионам тяжелых металлов (свинца, кадмия, меди) [3].

Также лигнин – источник пищевых волокон. Дефицит пищевых волокон в питании ведет к замедлению кишечной перистальтики, развитию стаза и дискинезии, является одной из причин учащения случаев кишечной непроходимости, аппендицита, геморроя, полипоза кишечника, а также рака его нижних отделов.

Таким образом, лигнин обладает высокой сорбирующей активнос-

тью и большой широтой дезинтоксикационного действия:

- связывает и выводит из организма аллергены, токсины, патогенные бактерии, грибы, лекарственные препараты, яды, соли тяжелых металлов, алкоголь, а также избыток некоторых продуктов обмена веществ, в том числе билирубина, холестерина, мочевины, метаболитов, ответственных за развитие эндогенного токсикоза;
- способствует улучшению перистальтики кишечника и регуляции его моторной функции;
- стимулирует процессы выведения желчи и препятствует развитию застойных явлений в желчной системе;
- обладает доказанным противовирусным действием (ротавирусная инфекция).

Кроме энтеросорбентов в комплексной терапии состояний, сопровождающихся дисбиотическими расстройствами и интоксикацией, в том числе острых кишечных инфекций и атопического дерматита, показана перспективность использования пребиотиков. Пребиотики – частично или полностью неперевариваемые ингредиенты пищи, которые способствуют улучшению здоровья за счет избирательной стимуляции роста и/или метаболической активности одной или нескольких групп бактерий, обитающих в толстой кишке. За последние десятилетия пребиотики прочно вошли в повседневную практику и используются для профилактики и коррекции нарушений кишечного микробиоценоза в составе пищевых продуктов, биологически активных добавок и лекарственных препаратов. Одним из наиболее изученных препаратов с пребиотическим действием является лактулоза – химический изомер лактозы, являющийся синтетическим дисахаридом, состоящим из галактозы и фруктозы [4]. Лактулоза была получена и впервые описана в 1929 г. E. Montgomery и C.S. Hudson под названием «лактокетоза» [5]. Первое медицинское применение

медиа



ние лактулозы (1957) связывают с открытием австрийского педиатра F. Petuely, установившего ее корригирующее действие на микробиоценоз кишечника новорожденных, находящихся на искусственном вскармливании [6]. Он впервые описал бифидогенные свойства лактулозы и показал, что при искусственном вскармливании детей молочной смесью, содержащей 1,2 г / 100 ккал лактулозы при соотношении лактозы к белку 2,5:1, в кишечнике формируется практически чистая культура бифидобактерий, а pH кишечного содержимого снижается [7]. На основании результатов своих исследований F. Petuely назвал лактулозу «бифидус-фактор» (Der Bifidusfactor) и посвятил изучению этого соединения почти 30 лет [8, 9].

В 1975 г. F. Hoffmann и соавт. сообщили об успешной деконтаминации при помощи лактулозы хронических носителей сальмонелл без клинических проявлений [10]. Затем появились сообщения Н.О. Сопн и соавт. об идентичности клинического эффекта лактулозы и неомицина у больных с портосистемной энцефалопатией [11]. В 1980 г. M. Kist сообщил об успешном применении лактулозы у больных сальмонеллезным энтеритом. С этого времени лактулоза стала стандартной терапией при носительстве сальмонелл [12].

К настоящему моменту пребиотический эффект лактулозы доказан в многочисленных исследованиях. В частности, в рандомизированном, двойном слепом контролируемом исследовании на 16 здоровых добровольцах (10 г/день лактулозы в течение 6 недель) было показано достоверное нарастание числа бифидобактерий в толстой кишке, то есть бифидогенный эффект лактулозы [13].

Как синтетический дисахарид, лактулоза в природе не встречается. Человеческий организм не имеет ферментов, способных гидролизовать ее до соответствующих моносахаридов. В связи с этим лактулоза проходит через ЖКТ и достигает толстой кишки

в неизменном виде, практически не всасываясь. В толстой кишке лактулоза является идеальным питательным субстратом для сахаролитических бактерий (бифидо- и лактобактерий), которые быстро растут и размножаются в ее присутствии. Такие потенциально патогенные микроорганизмы, как кишечная палочка, клостридии и сальмонеллы, с трудом метаболизируют лактулозу. В такой ситуации соперничество в утилизации питательных веществ приводит к угнетению протеолитической, потенциально патогенной кишечной микрофлоры, продуцирующей токсины. Таким образом реализуется свойство нормальной кишечной микрофлоры обеспечивать колонизационную резистентность [14]. Лактулоза гидролизуется до органических кислот (уксусная, молочная, пропионовая, масляная), известных как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). Бактериальное превращение лактулозы до КЦЖК вызывает ряд физиологических эффектов в толстой кишке, связанных со снижением показателя pH:

- ускоряется прохождение содержимого по толстой кишке, что уменьшает время воздействия канцерогенов и токсинов на слизистую оболочку кишечника;
- уменьшается активность ферментов (7-альфа-дегидроксилазы, нитроредуктазы, азоредуктазы, бета-глюкуронидазы, уреазы) [15].

Образовавшиеся в просвете толстой кишки КЦЖК подвергаются бета-окислению в митохондриях, поставляя 60–70% энергии, необходимой колоноцитам. Таким образом, КЦЖК являются основным источником энергии, которая необходима для нормального обновления колоноцитов (физиологической регенерации). По степени выраженности трофического эффекта на слизистую оболочку КЦЖК располагаются в следующей последовательности: масляная > пропионовая > уксусная. Антиканцерогенное и противовоспалительное действие КЦЖК

также связано с их способностью регулировать клеточную пролиферацию, то есть стимулировать пролиферацию клеток в нормальных тканях и ингибировать пролиферацию клеток в опухолевых тканях. Кроме того, КЦЖК стимулируют дифференцировку клеток, то есть способствуют образованию полноценных клеток, выполняющих специфическую функцию. Более того, КЦЖК стимулируют апоптоз, то есть гибель клеток, геном которых подвергся мутации [15].

Выявлена четкая корреляционная связь между концентрацией КЦЖК и численностью популяций клебсиелл, протей, шигелл. Синтез КЦЖК – один из важнейших механизмов устойчивости к колонизации клостридий [16].

Последующие исследования установили, что кроме бифидогенных и трофических свойств лактулоза обладает рядом других терапевтически значимых (функциональных) свойств: гипохолестеринемическим свойством, сокращая содержание холестерина в крови и уменьшая риск атеросклероза [17]; увеличивает всасываемость кальция, что важно как для профилактики рахита, так и при лечении остеопороза [18]; обеспечивает противоопухолевую защиту кишечника, то есть характеризуется антиканцерогенным действием, что проявляется в снижении активности специфических фекальных ферментов-канцерогенов [19].

Учитывая высокую значимость энтеросорбции и возможности пребиотиков в лечении различной патологии, российские ученые разработали форму комбинированного энтеросорбента под торговым названием Лактофильтрум® (компания «АВВА РУС») – препарат, содержащий 75% гидролизованного лигнина и 25% лактулозы. Основные фармакологические свойства препарата Лактофильтрум® заключаются в его двойном механизме действия: сорбент нейтрализует патогенные микроорганизмы, ингибирует рост протеолитических бактерий, выводит эндотоксины и газы, а пребиотик



избирательно стимулирует рост сахаролитических бактерий и потенцирует пропульсивную функцию толстой кишки.

Таким образом, сочетание эффективного сорбента и пребиотика позволило производителям создать уникальный по своим возможностям комплекс, объединяющий достоинства лигнина и лактулозы. Препарат не токсичен, не всасывается, полностью выводится из кишечника в течение 24 часов. Лактофильтрум® имеет удобную форму выпуска в виде таблеток.

Недавно появился Лактофильтрум® – Эко, зарегистрированный в Российской Федерации как биологически активная добавка к пище. Лактофильтрум® – Эко также является комбинацией лигнина и лактулозы, но выпускается в виде порошка для приготовления суспензии с приятным вкусом, что позволяет с легкостью давать его маленьким пациентам. Лактофильтрум® рекомендован в комплексной терапии для восстановления нормальной микрофлоры ЖКТ и выведения из него токсинов и аллергенов при:

- дисбактериозе кишечника, возникающем в результате применения антибактериальных препаратов и/или воспалительных изменений, возникающих в стенке кишечника в случае наличия кишечной инфекции различной этиологии, а также при заболеваниях ЖКТ [20–22];
- аллергических заболеваниях кожи.

К настоящему времени проведен ряд исследований с целью определения эффективности комбинированного энтеросорбента Лактофильтрум® в педиатрической практике. Наибольший практический интерес представляют исследования, подтверждающие эффективность препарата Лактофильтрум® при алергодерматозах и дисбактериозе у детей.

В исследовании Н.В. Нагорной и соавт. под наблюдением находились 35 детей с атопическим дерматитом в стадии обострения и дисбиозом кишечника различной степени выраженности. С целью сравнительной оценки эффективности медикаментозной коррекции больные были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, тяжести заболевания. В контрольной группе (12 детей) проводили традиционное комплексное лечение, включающее элиминационную диету с назначением кисломолочных смесей или кисломолочных продуктов, применение антигистаминных и местных средств. Основная группа (23 ребенка) получала идентичное лечение, дополненное комбинированным энтеросорбентом. В результате трехнедельного приема препарата у всех детей статистически достоверно раньше исчезали клинические симптомы атопического дерматита и существенно улучшался состав микрофлоры кишечника по сравнению с детьми из контрольной группы. Катамнестическое наблюдение в течение 2 месяцев за детьми, принимавшими комбинированный энтеросорбент, показало сохранение ремиссии как со стороны кожи, так и пищевого канала [23]. В.А. Ревякиной и соавт. было проведено исследование, в кото-

ром изучалась эффективность энтеросорбентов на основе лигнина в комплексной терапии детей с атопическим дерматитом и бронхиальной астмой. Исследование проводилось в алергологическом диспансерном отделении НЦЗД РАМН. Было обследовано 30 детей с атопическим дерматитом в возрасте от 3 до 15 лет (18 девочек и 12 мальчиков). Степень тяжести определялась с помощью шкалы атопического дерматита SCORAD (англ. scoring of atopic dermatitis). Практически у всех детей (более 70%) имелась сопутствующая патология ЖКТ. Все обследованные пациенты были разделены на две группы. Первая группа в составе комплексной терапии получала энтеросорбент без пребиотика, вторая группа – комбинированный энтеросорбент с лактулозой (Лактофильтрум®). Препараты назначались в течение двух недель за час-полтора до еды. На фоне проводимого лечения среди детей, принимавших энтеросорбенты, отмечалась более выраженная положительная динамика клинических проявлений атопического дерматита. Так, достоверно раньше наступали ремиссия заболевания, купирование кожной симптоматики (гиперемии, сухости кожи). Следует отметить, что на фоне проводимой терапии у больных отмечалась нормализация состояния пищеварительного тракта. У 78,6% детей, страдающих функциональными запорами, на фоне приема комбинированного энтеросорбента нормализовался стул [24].

Таким образом, применение комбинированных энтеросорбентов у детей в составе комплексной терапии заболеваний кожи аллергической природы, а также для коррекции нарушений кишечного микробиоценоза подтверждено клиническими исследованиями. Комбинация энтеросорбента и пребиотика Лактофильтрум® и Лактофильтрум® – Эко может быть использована в терапии алергодерматозов и дисбактериозов в педиатрической практике. ◊

Литература
→ С. 77

NB

Лактофильтрум®: режим дозирования

Лактофильтрум® принимают внутрь, при необходимости – после предварительного измельчения, запивая водой, за час до еды и приема других лекарственных средств.

- ✓ Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 2–3 таблетки 3 раза в день.
- ✓ Детям от 8 до 12 лет – по 1–2 таблетки 3 раза в день.
- ✓ Детям от 3 до 7 лет – по 1 таблетке 3 раза в день.
- ✓ Детям от 1 года до 3 лет – по 1/2 таблетки 3 раза в день.

Средняя продолжительность курса лечения – 2–3 недели.