



Современные подходы к патогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей*

А.В. Горелов, А.А. Плоскирева, Д.В. Усенко

Адрес для переписки: Александр Васильевич Горелов, agorelov_05@mail.ru

Наибольшую опасность для детей, больных острыми кишечными инфекциями, представляет обезвоживание. Терапевтический подход к ведению таких пациентов предусматривает раннее назначение регидратационных растворов для орального применения. Между тем широкое внедрение низкоосмолярных растворов для оральной регидратации не полностью решает проблему быстрого и эффективного купирования синдрома обезвоживания. Одним из инновационных патогенетических подходов к оральной регидратации считается использование комплексного препарата дубильной кислоты (танина) и желатина. Препарат оказывает местное влияние на стенку пищеварительного тракта, уменьшая выраженность воспалительного процесса, что обеспечивает большую безопасность его применения, особенно в педиатрической практике.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции у детей, обезвоживание, танин, желатин

Распространенность острых кишечных инфекций (ОКИ) во всем мире, возможность летальных исходов, особенно в педиатрической практике, диктуют необходимость постоянной оптимизации диагностических

и терапевтических подходов в соответствии с современными научными данными.

Синдромом в патогенезе ОКИ, представляющим наибольшую опасность для детей и требующим неотложных терапевти-

ческих мероприятий, является обезвоживание. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Детского фонда ООН (ЮНИСЕФ), ежегодно около 1,5 млн детей в возрасте до 5 лет умирают в результате обезвоживания, связанного с острой инфекционной диареей. В мире летальность, обусловленная дегидратацией при ОКИ, вторая по значимости в педиатрической практике после острых пневмоний [1]. Эти вопросы находятся в фокусе постоянного внимания практикующих врачей.

Тяжесть ОКИ у детей во многом определяется объемом потери жидкости, причем особое значение приобретает оценка степени дегидратации.

«Золотым стандартом» диагностики обезвоживания считается оценка острой потери веса пациента. Так, эксикозу I степени соответствует потеря до 5% массы тела (до 50 мл/кг жидкости), эксикозу II степени – потеря 6–10% массы тела (60–100 мл/кг), эксикозу III степени – потеря более 10% массы тела (более 100 мл/кг), эксикозу IV степени – потеря более 15% массы тела (более 150 мл/кг).

* Статья опубликована в журнале «Инфекционные болезни». 2013. Т. 11. № 1. С. 87–92.



козу III степени – потеря более 10% массы тела (110–150 мл/кг). Обезвоживание, характеризующееся потерей массы тела более 20%, несовместимо с жизнью [2]. Однако в педиатрической практике истинный вес ребенка до болезни обычно неизвестен, поэтому степень дегидратации оценивают на основе клинических данных. Несвоевременность установления степени обезвоживания у детей, больных ОКИ, увеличивает продолжительность заболевания и повышает риск смерти.

Клинические симптомы обезвоживания у детей традиционно включают оценку общего состояния, характеристику основного заболевания (частота стула, рвоты, высота лихорадки), наличие жажды, вялости, слабости, снижения тургора кожных покровов, западение большого родничка (у детей первого года жизни), состояние слизистых оболочек, сердечно-сосудистой системы (пульс, артериальное и центральное венозное давление), оценку параметров дыхания, диуреза.

По данным проведенных клинических исследований, в ходе которых изучались специфичность и чувствительность различных симптомов обезвоживания (жажда, вялость, частота пульса, параметры дыхания, диурез и др., всего 10 параметров), четырем основным клинически значимыми проявлениями эксикоза у детей, больных ОКИ, признаются увеличение времени наполнения капилляров более 2 секунд, отсутствие слез, сухие слизистые оболочки и степень проявления общих симптомов интоксикации. Клиническая оценка обезвоживания по данным параметрам осуществляется по балльной системе: 0 баллов – отсутствие обезвоживания, 1 балл – легкое обезвоживание (дефицит жидкости менее 5%), 2 балла – умеренное (дефицит 5–9%), более 3 баллов – тяжелое (дефицит более 10%) [3, 4].

Лабораторные методы диагностики также позволяют объек-

тивно оценить тип и степень выраженности эксикоза. Многие специалисты отмечают, что одни из наиболее информативных показателей, отражающих степень дегидратации при ОКИ у детей, – уровень бикарбоната в сыворотке крови и рутинное определение соотношения «гемоглобин/гематокрит». Параметры креатинина, мочевины, а также pH крови и анионов недостаточно информативны [5].

На основании клинико-лабораторных изменений принято выделять три типа обезвоживания у детей – изотонический, гипотонический, гипертонический.

Изотонический тип характеризуется пропорциональной потерей жидкости и электролитов, прежде всего натрия. При этом не отмечается изменения осмотического давления воды во внутри- и внеклеточном пространстве, что затрудняет его определение физическими методами. Такой тип обезвоживания наиболее часто отмечается при ОКИ у детей. Клинически характеризуется вялостью пациента, бледностью кожных покровов, снижением эластичности кожи и тургора, сухостью слизистых, приглушением тонов сердца, умеренным снижением артериального давления.

При гипотоническом обезвоживании отмечается более значительный дефицит электролитов (в частности, натрия), чем жидкости. Этот тип обезвоживания наблюдается в 10–15% случаев при ОКИ у детей. Клинически проявляется нарастающей вялостью, сонливостью, многократной рвотой, выраженной бледностью с синюшным оттенком кожных покровов, мягкими запавшими глазами, снижением температуры тела, снижением артериального давления, олигурией или анурией, атонией и парезом кишечника, возможны тонические или тонико-клонические судороги. Одним из осложнений данного типа эксикоза, связанного с гипонатриемией, является развитие отека головного

Тяжесть острых кишечных инфекций у детей во многом определяется объемом потери жидкости. Терапевтический подход к ведению пациентов, больных ОКИ, предусматривает раннее назначение регидратационных растворов для орального применения.

мозга. При лабораторном обследовании при данном типе эксикоза отмечается повышение гематокрита на 10–12% от возрастных показателей, гиперпротеинемия до 80–82 г/л, признаки метаболического ацидоза.

При гипертоническом типе обезвоживания дефицит жидкости превышает дефицит электролитов. Этот тип характеризуется градиентом осмотического давления жидкости между внутриклеточной и внеклеточной жидкостью в сторону последней, при ОКИ у детей встречается в 10–20% случаев. В отличие от других типов обезвоживания для гипертонического типа наиболее характерны возбуждение, беспокойство, тахикардия, повышение артериального давления, склонность к гипертонусу мышц, судороги.

Дефицит внеклеточной жидкости при изотоническом и гипотоническом типе обезвоживания можно оценить по формуле Рачева как разницу между гематокритом пациента и нормальным значением данного показателя, деленную на 100, минус произведение нормального значения гематокрита, умноженное на массу тела пациента в килограммах, деленную на коэффициент 3 у детей до 1 года или коэффициент 5 у детей старше 1 года и взрослых [6].

Независимо от типа дегидратации основным принципом ведения таких больных является быстрое возмещение потерь жидкости и солей, а также увеличение буферной емкости крови. Терапевтический подход к веде-



нию пациентов, больных ОКИ, предусматривает раннее назначение регидратационных растворов для орального применения. Международная практика применения оральной регидратации, широко внедряемая с 1970-х гг., позволила уменьшить число случаев госпитализации на 50–60% и снизить летальность в педиатрической практике, связанную с ОКИ, на 40–50% [7]. Эффективность оральной регидратационной терапии была доказана не только клиническими исследованиями, но и уменьшением смертности. Так, в 1970-х гг. летальность при ОКИ составляла 4,6 млн пациентов в год во всем мире, а после системного внедрения благодаря ВОЗ в повседневную клиническую практику оральной регидратационной терапии уже в конце 1970-х гг. число смертельных случаев сократилось до 3,3 млн человек в год, с последующим снижением до 2,5 млн детей в год в 1990-е гг. [8]. Первые рекомендации по использованию рисового отвара, кокосового сока и морковного супа как первых формул растворов для оральной регидратации при лечении острой диареи относятся к периоду более 2500 лет назад и принадлежат древнеиндийскому врачу Сушруте [9]. В Европе в 1874 г. Luton впервые обосновал необходимость питья воды для лечения детей, больных ОКИ. С конца 1950-х гг. в различных странах предпринимались попытки разработать наиболее оптимальные формулы растворов для оральной регидратации. Использовать раствор, в состав которого вошли глюкоза, натрий и хлор, впервые предложил доктор Robert A. Phillips. А в начале 1960-х гг. был открыт механизм потенцирования глюкозой всасывания в кишечнике ионов натрия и калия [9]. В нашей стране в 1930–50-х гг. разработкой методов коррекции дегидратации при ОКИ занимались М.С. Маслов (1928, 1945, 1955), В.И. Морев (1937), В.Е. Балабан (1937). Основные принципы оральной регидра-

тации, состав растворов и методы организации помощи больным в нашей стране были разработаны Центральным научно-исследовательским институтом эпидемиологии Министерства здравоохранения СССР под руководством В.И. Покровского [10].

В 1970 г. ВОЗ рекомендовала для оральной регидратации составы с общей осмолярностью 311 ммоль/л. Главный недостаток базовых растворов, предложенных ВОЗ, – отсутствие положительного влияния на диарейный синдром. Поэтому работы по созданию новых современных формул, способных влиять на частоту и объем стула, были продолжены. Одним из направлений стало предложенное в 2004 г. ВОЗ снижение осмолярности растворов для оральной регидратации до 245 ммоль/л, концентрации натрия до 75 ммоль/л и глюкозы до 75 ммоль/л. У предыдущей формулы осмолярность была выше по сравнению с плазмой крови. Это могло способствовать развитию гипернатриемии, не влияло на объем каловых масс при диарее, что особенно актуально у детей первого года жизни [11]. Проведенный в 2001 г. S. Nahn и соавт. метаанализ 15 рандомизированных клинических исследований в различных странах мира показал, что применение растворов с пониженной осмолярностью для оральной регидратации оптимизирует всасывание воды и электролитов в кишечнике по сравнению с использованием гиперосмолярных растворов. Кроме того, эти пациенты реже нуждались в инфузионной терапии, выраженность диарейного синдрома и рвоты у них была меньше, не было зарегистрировано случаев клинически значимой гипонатриемии, за исключением случаев холеры [12]. Вместе с тем следует признать, что широкое внедрение низкоосмолярных растворов для оральной регидратации не полностью решает проблему быстрого и эффективного купирования синдрома обезво-

живания у детей, необходимо разрабатывать и внедрять новые методы терапии данных состояний.

Одним из инновационных патогенетических подходов к оральной регидратации считается использование комплексного препарата дубильной кислоты (танина) и желатина. В зарубежных клинических исследованиях данная лекарственная форма (Tasectan®, Tanagel®) доказала свою эффективность, в том числе в педиатрической практике.

Принцип действия комплекса дубильной кислоты и желатина заключается в механической защите слизистой оболочки кишечника благодаря способности образовывать на ее поверхности пленку. Как следствие, уменьшается выраженность диарейного синдрома.

С фармакологической точки зрения названный комплексный препарат характеризуется вяжущим, противовоспалительным и цитомукопротективным действием, при этом не оказывает влияния на микрофлору желудочно-кишечного тракта и моторику кишечника, что делает его препаратом выбора у детей, больных ОКИ.

Комплекс, входящий в состав препарата, остается неизменным в кислой среде желудка, его основное действие осуществляется в щелочной среде кишечника, где он распадается на компоненты – танин и желатин.

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 образует пленку. Патоморфологически отмечается локальный спазм сосудов, уменьшение секреции, уплотнение клеточных мембран,



снижение интенсивности воспалительного процесса. Действие танина на белки слизистой оболочки обратимо [13].

Танин в качестве монотерапии при приеме внутрь имеет ряд нежелательных эффектов. При пероральном применении он, взаимодействуя с белками слизистой оболочки желудка, способен приводить к появлению таких симптомов, как тошнота и рвота, а в кишечнике подавлять всасывание железа и других металлов. Использование танина в составе комплексов с альбумином (танальбин) или желатином с образованием гидролизных связей предотвращает упомянутые выше отрицательные воздействия, затрагивающие слизистую оболочку желудка или абсорбцию металлов. В ряде исследований влияния танинов на подвижность кишечника отмечено отсутствие эффекта снижения перистальтики кишечника [13, 14].

Проведенные исследования показали, что помимо механического вяжущего эффекта комплекс желатина и танина значительно уменьшает выраженность воспалительных процессов в кишечнике благодаря одновременному действию нескольких медиаторов воспаления, в частности, путем ингибирования высвобождения провоспалительных цитокинов. Например, было показано, что данный лекарственный препарат способен подавлять *in vitro* высвобождение интерлейкина-8 и фактора некроза опухоли альфа из клеток кишечного эпителия, стимулированных липопротеидными комплексами, и не оказывать цитотоксического действия на данные клетки. Наибольший противовоспалительный эффект в экспериментальной модели удалось наблюдать при сочетании комплексного препарата желатина и танина с пребиотиками (инулин) и пробиотиками, в частности лактобактериями *Bacillus clausii* [15, 16].

Как показали экспериментальные работы, комплексный препарат

желатина и танина при внесении в среду эпителиальных клеток клеточной линии Caco-2, представляющих собой морфологические и биохимические аналоги энтероцитов кишечника и широко используемых для изучения функции желудочно-кишечного тракта, способен уменьшать адгезию *Escherichia coli* и инвазию *Salmonella typhimurium* в экспериментальных моделях бактериальных ОКИ [17].

Было показано, что в отличие от лоперамида комплекс желатина и танина более безопасен, поскольку не оказывает влияния на центральную нервную систему и моторику желудочно-кишечного тракта, не вызывает таких нежелательных явлений, как реактивный запор [18].

Оценку клинической эффективности и безопасности данного лекарственного средства проводили как среди взрослых, так и среди детей [19, 20].

Одним из последних сравнительных клинических исследований комплексного препарата желатина и танина у детей стало проведенное в Испании наблюдение за 239 пациентами, больными ОКИ. 28 пациентов были из исследования как не соответствующие критериям включения, анализ эффективности терапии осуществлялся у 211 больных. В исследовании приняли участие дети в возрасте от 3 месяцев до 12 лет, больные ОКИ в течение не более 72 часов и имеющие частый жидкий стул более 3 раз в сутки.

Все пациенты были разделены на две группы: основную составили дети, в терапии которых наряду с оральной регидратацией применялся комплексный препарат желатина и танина (97 детей), группу сравнения – больные, в лечении которых использовалась только оральная регидратация (114 детей).

Средний возраст пациентов в исследовании – 2,3 года в группе сравнения и 2,6 года – в основной группе. Количество детей в возрасте до 2 лет в обеих группах

Комплексный препарат дубильной кислоты (танина) и желатина характеризуется вяжущим, противовоспалительным и цитомукопротективным действием, при этом не оказывает влияния на микрофлору желудочно-кишечного тракта и моторику кишечника, что делает его препаратом выбора у детей, больных острыми кишечными инфекциями.

превышало 50% (59,8 и 54,3% соответственно).

Критерием эффективности терапии был индекс уменьшения частоты стула (SDI), рассчитанный как разница между частотой стула через 12 часов от начала терапии и начальной частотой стула, деленная на начальную частоту стула.

Учитывалась также динамика других клинических симптомов (вес пациента, длительность и степень выраженности лихорадки, рвота, особенности стула и симптомы перитонита/сепсиса). В ходе исследования было получено статистически значимое уменьшение частоты и улучшение характера стула у пациентов основной группы. Другие клинические симптомы, такие как частота рвоты, развитие обезвоживания, динамика веса, наличие гемоколита и симптомы перитонита/сепсиса, не показали статистических различий между этими двумя группами. Индекс уменьшения частоты стула (SDI) через 12 часов терапии снижался на 18% в группе сравнения и на 60% в основной группе, что является статистически значимым различием [20].

Как показало данное клиническое исследование, сочетанная терапия оральной регидратации и лекарственного препарата на основе комплекса желатина и танина имеет преимущество по сравнению с мо-



нотерапией (оральной регидратацией). Каких-либо нежелательных явлений в ходе исследования зарегистрировано не было.

Таким образом, широкое введение в клиническую практику нового метода лечения, основанного

на патогенетически обоснованном местном механическом воздействии, могло бы стать альтернативой существующим методам лечения острой диареи. Комплекс желатина и танина не обладает системным эффектом, оказывает

местное влияние на стенку пищеварительного тракта, уменьшая выраженность воспалительного процесса, что обеспечивает большую безопасность его применения, особенно в педиатрической практике. ☺

Литература

1. The United Nations Children's Fund (UNICEF)/World Health Organization (WHO). 2009. Diarrhoea: Why children are still dying and what can be done, p. 1 (Note: p.1 is identified as p. 9 when reading the PDF version onscreen). ISBN 978-92-806-4462-3 (UNICEF).
2. Горелов А.В., Милютин Л.Н., Усенко Д.В. Лечение острых кишечных инфекций у детей. Практическое руководство для врачей. М., 2006.
3. Gorelick M.H., Shaw K.N., Murphy K.O. Validity and reliability of clinical signs in the diagnosis of dehydration in children // Pediatrics. 1997. Vol. 99. № 5. P. 6.
4. ESPGHAN Report // J. Pediatric Gastroenter. Nutr. 2008. Vol. 46. Suppl. 2. P. 81–122.
5. Куличенко Т.В., Бакрадзе М.Д., Патрушева Ю.С. Острая инфекционная диарея у детей // Педиатрическая фармакология. 2009. Т. 6. № 3. С. 84–88.
6. Рачев Л., Тодоров И. Обмен веществ в детском возрасте // Медицина и физкультура (София). 1962. С. 207–209.
7. Mahalanabis D. Development of an Improved Formulation of oral Regidration Salts (ORS) with Antidiarrhoeal and nutritional Properties: A "Super ORS" // Development of Vaccines Drugs against Diarrhoea. Ed. by J. Holmgren, A. Lindberg, R. Mollmy. 11th Nobel Conference, Stockholm, 1985. Lund, Sweden: Studentlitteratur. 1986. P. 240–256.
8. Chow C.M., Leung A.K., Hon K.L. Acute gastroenteritis: from guidelines to real life // Clin. Exp. Gastroenterol. 2010. № 3. P. 97–112.
9. Ruxin J.N. Magic bullet: the history of oral rehydration therapy // Med. Hist. 1994. Vol. 38. № 4. P. 363–397.
10. Адамов А.К., Ломов Ю.М., Малеев В.В. и др. Холера в СССР в период VII пандемии. М.: Медицина, 2000. 472 с.
11. UNICEF: New formulation of Oral Rehydration Salts (ORS) with reduced osmolarity. Retrieved 2009-02-16.
12. Hahn S., Kim Y., Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhoea in children: systematic review // BMJ. 2001. Vol. 323. № 7304. P. 81–85.
13. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х томах. 12-е изд. М.: Медицина, 1993. С. 382–393.
14. Haslam E. Natural polyphenols (vegetable tannins) as drugs: possible modes of action // J. Nat. Prod. 1996. Vol. 59. № 2. P. 205–215.
15. Miguel Angel, Alonso Cohen, Marco Di Fulvio. Патент EP 2526939 A1. Gelatine tannate and associations thereof for use in the treatment of inflammatory gastrointestinal diseases.
16. Frasca G., Cardile V., Puglia C. et al. Gelatin tannate reduces the proinflammatory effects of lipopolysaccharide in human intestinal epithelial cells // Clin. Exp. Gastroenterol. 2012. Vol. 5. P. 61–67.
17. Meloni M. et al. New insights into the mechanism of action of Gelatine Tanate for Acute diarrhoea, protection against bacterial infection. Presented at the GFHGH Congress, March 2012. Nantes, France.
18. Li S.T., Grossman D.C., Cummings P. Loperamide therapy for acute diarrhea in children: systematic review and meta-analysis // PLoS Med. 2007. Vol. 4. № 3. P. 98.
19. Allegrini A., Costantini M. Gelatine tannate for the treatment of acute diarrhoea in adults // J. Gastrointest Digest Sys. 2012. № 2. P. 110.
20. Esteban Carretero J., Durbán Reguera F., López-Argüeta Alvarez S. et al. A comparative analysis of response to vs. ORS + gelatin tannate pediatric patients with acute diarrhea // Rev. Esp. Enferm. Dig. 2009. Vol. 101. № 1. P. 41–48.

Current pathogenetic treatment of acute enteric infections in children

A.V. Gorelov, A.A. Ploskireva, D.V. Usenko

Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor
(Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance)

Contact person: Alexandr Vasilyevich Gorelov, agorelov_05@mail.ru

Dehydration is the most dangerous symptom of pediatric acute enteric infections. Management of such patients involves early oral rehydration. Meanwhile, widely used low osmolar oral rehydration salts solutions may be an insufficient option for rapid and effective treatment of dehydration. Innovative approach to oral rehydration involves using gelatine tannate complex which is characterized by local anti-inflammatory effects on the intestinal wall and good safety in pediatric patients.

Key words: pediatric acute enteric infections, dehydration, tannin, gelatin