

Чащина С.Е.¹, Старцева Е.В.²

Энтеросорбционная терапия острых кишечных инфекций с инвазивным типом диареи у детей раннего возраста

1 - ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Росздрава, г. Екатеринбург; 2 - МБУ «Детская городская больница №15» г. Екатеринбург

Chashina S.E., Startseva E.V.

Enterosorbption therapy of acute intestinal infections with invazive type of the diarrhea in infants

Резюме

В последние годы не потеряли своей актуальности бактериальные кишечные инфекции у детей раннего возраста. Инфекционные энтероколиты у детей раннего возраста протекают преимущественно в среднетяжелой форме, но зачастую с явлениями гемоколита, а также с продолжительным бактериовыделением. Цель исследования. Определение клинической эффективности энтеросорбционной терапии при бактериальных кишечных инфекциях с инвазивным типом диареи. Включение Мукофалька® (фитосорбента) в патогенетическое лечение 35 детей с бактериальными кишечными инфекциями приводило к сокращению длительности инфекционного токсикоза, диареи и гемоколита. Клиническая эффективность Мукофалька® подтверждена снижением лейкоцитарного индекса интоксикации по Я.Я. Кальф-Калифу и Б.А. Райсу, улучшением копрологических данных.

Ключевые слова: бактериальные кишечные инфекции, дети, гемоколит, фито-сорбент, патогенетическая терапия

Summary

In recent years, have not lost their relevance bacterial intestinal infections in infants. Infectious enterocolitis in infants occur mainly in moderate form, but often with symptoms of hemocolitis and with long bacterioexcretion. The purpose of the study is definition of clinical efficiency of therapy for bacterial enteric infection with invasive type of diarrhea. Turning Mukofalk® (phytosorbents) in pathogenic treatment 45 children with bacterial intestinal infections lead to a reduction duration of infectious toxicity, diarrhea and hemocolitis. Clinical efficiency Mukofalk® confirmed decrease leukocyte index of intoxication by JJ Kalf-Caliph and BA Reys, improvement the coprologyc analyses.

Keywords: bacterial intestinal infections, children, hemocolitis, phytosorbents, pathogenetic therapy

Введение

Несмотря на повсеместный рост в этиологической структуре острых кишечных инфекций (ОКИ) значимости диарей вирусной этиологии, в нашей стране до настоящего времени не потеряли своей актуальности такие бактериальные кишечные инфекции как сальмонеллез, клебеллелез, протез, энтеробактериоз и другие условно-патогенные кишечные инфекции. Введение новых диагностических методик в последние годы позволило установить значение микроорганизмов рода *Campylobacter* spp. как одной из основных причин бактериальных диарей у людей. Бактериальные кишечные инфекции характеризуются частотой их распространения, тяжестью течения, возможностью неблагоприятных исходов, в том числе, длительного бактерио-выделения [1]. Современные бактериальные ОКИ чаще развиваются у детей

раннего возраста и дошкольников, протекают в основном по «инвазивному» типу диарей. Клетками-мишенями для инвазивной диареи являются эпителий желудка, кишечника. Проникновение энтеробактерий в кишечник сопровождается продукцией факторов патогенности, обеспечивающих адгезию, колонизацию и инвазию в эпителиальные клетки кишечника, внедрение возбудителей через собственный слой, фагоцитоз их макрофагами с развитием местных иммунологических, аллергических реакций, дисбактериоза кишечника, с резко выраженным бактериальным воспалительным процессом в толстом кишечнике, сопровождающихся деструкцией слизистой, часто с образованием эрозий и язв. В результате, одним из основных клинических проявлений бактериальных ОКИ является гемоколит. Заболевания обладают широким диапазоном клинических проявлений от легких ки-

шечных дисфункций до тяжелых «дизентериеподобных» форм с возможной генерализацией инфекции [2,3]. От своевременности и адекватности назначения терапии при инвазивных диареях зависят длительность заболевания и исходы. По современным представлениям, терапия у детей должна быть комплексной и этапной с индивидуальным подходом к выбору препаратов с учетом этиологии, тяжести, фазы и клинической формы болезни, возраста ребенка и состояния макроорганизма к моменту заболевания. Учитывая рост лекарственной резистентности сальмонелл, кампилобактеров, клебсиелл к широкоприменяемым антибактериальным препаратам (налиндиксовая кислота, гентамицин, амикацин, цефалоспорины II поколения), а также возрастные ограничения в отношении эффективных антибиотиков (фторхинолоны, рифаксимин), одним из важных методов этиопатогенетической терапии инвазивных диарей является энтеросорбция. В многочисленных клинических исследованиях установлено, что при ОКИ инвазивного типа диарей (шигеллез, сальмонеллез и др.), в патогенезе которых особое значение имеют адгезия, цитотоксическое действие возбудителей и эндотоксикоз, энтеросорбенты, в отличие от антибактериальных препаратов, оказывают быстрый и выраженный дезинтоксикационный, гипотермический и антидиарейный клинический эффект [4–6]. При этом за счет сорбции и элиминации из кишечника конкурентной патогенной и условно-патогенной микрофлоры (УПМ) энтеросорбенты не оказывают отрицательного воздействия на микробиоценоз кишечника. Большой интерес представляют фитосорбенты – естественные растительные препараты (пищевые волокна). Пищевые волокна являются натуральными сорбентами, которые давно применяются в клинической практике в качестве лекарственных препаратов [6]. Один из таких препаратов – псиллиум (Мукофальк®) является источником уникальных пищевых волокон, состоящих из трех фракций: фракция А (около 25%) – нерастворимая в щелочной среде и неферментируемая бактериями, являясь своего рода балластным веществом (наполнителем), обеспечивает нормализацию моторики кишечника. Активная, частично ферментируемая бактериями, гель-образующая фракция В (55–65%) формирует матрикс, связывающий энтеротоксины и желчные кислоты. Фракция С (не более 20%) – вязкая, но быстро ферментируемая – обладает выраженными пребиотическими свойствами. Прямое обволакивающее и защитное действие на слизистую оболочку кишечника, связывание микробных токсинов, продуктов метаболизма в тонкой и толстой кишке и пребиотическое действие с образованием короткоцепочечных жирных кислот (прежде всего бутирата) обеспечивает противовоспалительный эффект псиллиума (Мукофальк®). В частности, было показано, что псиллиум достоверно уменьшает частоту рецидивов при неспецифическом язвенном колите [7]. Одним из механизмов действия псиллиума является выраженное снижение pH в просвете кишечника (до 3,6), при котором отмечается торможение роста патогенных микроорганизмов [8]. Согласно многочисленным исследованиям рост сальмонелл прекращается в течение двух дней при

уровне pH < 4,5. Второй механизм действия заключается в непосредственной адсорбции патогенных микроорганизмов. Наличие у псиллиума противовоспалительного и пребиотического действия существенно повышает его возможности в патогенетической терапии кишечных инфекций «инвазивного» типа.

Целью настоящей исследования явилось изучение эффективности псил-лиума (Мукофальк®) в комплексной терапии острых кишечных инфекций с инвазивным типом диарей у детей раннего возраста.

Материалы и методы

Работа осуществлена на кафедре детских инфекционных болезней и клинической иммунологии УГМА в инфекционных отделениях МБУ «Детская городская больница №15» г. Екатеринбург (главный врач – Ю.А. Макарова). Проведено клиническое наблюдение за 80 детьми в возрасте от 1 года до 3 лет с клиническими проявлениями инфекционного энтероколита с инвазивным типом диарей. В дизайн исследования вошли две группы пациентов: основная группа (n=35), в которой дети получали псиллиум (Мукофальк®), в контрольной группе (n=45) энтеросорбция проводилась диоктаэдрическим смектитом. Мукофальк® назначался по ½ порошка 2 раза в сутки в стационаре. Мукофальк® использовали в виде геля (препарат растворяли в 75–100 мл воды и выставляли в течение 30–40 мин, образовавшееся желе давали детям с ложки), дети старше 2 лет принимали препарат в виде раствора, приготовленного ex tempore согласно инструкции.

После выписки из стационара за детьми основной и контрольной групп проводилось диспансерное наблюдение. Курс Мукофальк® был продолжен в течение 14 дней в стандартной дозировке (1/2 пакета 2 раза в сутки). Через месяц после выписки было проведено контрольное бактериологическое исследование кала у детей обеих групп.

Критериями исключения исследования являлись возраст до 1 года, легкая форма заболевания, непереносимость компонентов препарата. У родителей детей основной группы перед проведением лечения было получено информированное согласие на участие в исследовании.

В результате проведенных общепринятых диагностических мероприятий установлены клинические диагнозы: в основной группе сальмонеллез составил 17% случаев и кампилобактериоз – 83%, в контрольной группе в 11,1% диагностирован энтероколит, вызванный условно-патогенной микрофлорой (klebsiella, citrobacter, E. Coli с гемолитическими свойствами), в 88,9% – сальмонеллез. В среднетяжелой форме заболевание протекало в 80,0% у детей 1-й и в 75,6% – 2-й группы (p>0,05). Тяжесть состояния детей при поступлении в стационар в обеих группах была обусловлена интоксикационным синдромом (74,3% и 42,5%), эксикозом I степени (31,4% и 12,5%), гемоколитом (82,9% и 42,2%). Из анамнеза жизни установлено, что 18 детей (51,4%) основной группы и 21 ребенок из контрольной группы (46,7%) болели острой кишечной инфекцией на первом году жизни.

В ходе динамического наблюдения оценивались частота регистрации, интенсивность и длительность как общинфекционного синдрома так и местного воспалительного процесса с явлениями гемоколита. Интенсивность общинфекционного синдрома оценивалась не только по клиническим проявлениям, но и на основании лейкоцитарного индекса по Я.Я. Кальф-Калифу и Б.А. Рейсу (ЛНИ по КК и ЛНИр). Обследование детей через месяц после выписки из стационара позволило выявить удельный вес формирования бактерионосительства в сравниваемых группах. Кроме того, велся дневник наблюдения родителей. Статистическая обработка проведена с помощью пакета статистических программ «Statistica for Windows 6.0», Excel.

Результаты и обсуждение

Начальная клиническая картина заболевания в основной и контрольной группах носила схожий характер: в обеих группах отмечались острое начало, лихорадка, рвота и диарея, снижение аппетита, вялость, бледность и мраморность кожного покрова, снижение диуреза, а также примеси крови в стуле (табл. 1).

В обеих группах преобладал стул энтероколитного характера (I - 53,3%, II - 48%), что подтверждалось копрологическим исследованием. Гемоколит наблюдался у 29 детей основной группы и 19 - контрольной группы. Следует отметить, что при кампилобактериозе практически у всех детей отмечали гемоколит.

Больным обеих групп проводилась этиотропная те-

рапия, преимущественно цефтриаксоном (66% и 40%) и, реже - амикацином (11,5% и 18%). Патогенетическая терапия включала в себя регидратацию, дезинтоксикацию (77% и 78%) и энтеросорбцию (100%).

Включение Мукофалька® в патогенетическую терапию инвазивных диарей позволило сократить длительность интоксикационного синдрома на 2,7 дня, лихорадки на 4,3 дня, диарей - 10,5 дней и гемоколита на 1,1 дня (табл. 2).

Общие показатели крови и лейкоцитарный индекс интоксикации по Кальф-Калифу и Рейсу в нашем случае свидетельствовали о легкой степени интоксикационного синдрома. Снижение показателей индексов на фоне приема сорбентов в обеих группах совпадало с исчезновением клинических признаков интоксикации (табл. 3).

Следует отметить, что у детей в основной группе самый длительный срок гемоколита составил 5 дней, а в контрольной группе - 10 дней (Рис. 1).

В дневниках наблюдения родители отметили, что у детей, получавших Мукофальк®, уже на третий день лечения в стуле исчезали слизь и зелень. В контрольной же группе детей патологические примеси в стуле сохранялись в отдельных случаях более 10 дней (Рис. 2).

Копрологическое исследование, проводимое детям при поступлении, позволило выявить не только признаки воспаления, характерные для инфекционных энтероколитов (слизь, лейкоциты, единичные эритроциты), но и дисбаланс микрофлоры кишечника за счет увеличения йодофильных бактерий и дрожжей. На фоне лечения, в

Таблица 1. Частота клинических симптомов в начальном периоде ОКИ с инвазивным типом диарей

Симптомы	Основная группа (n = 35) (%)	Контрольная группа (n = 45) (%)	P
Лихорадка	94,3	95	>0,05
Снижение аппетита	93,0	80,0	>0,05
Вялость	100	79,2	>0,05
Бледность	94,2	91,7	>0,05
Мраморность	51,4	58,3	>0,05
Снижение диуреза	12,5	20,8	>0,05
Рвота	14,3	62,5	<0,05
Диарея	100	97,3	>0,05
Гемоколит	82,9	42,2	<0,05

Таблица 2. Продолжительность клинических проявлений ОКИ с инвазивным типом диарей при терапии Мукофальком®

Симптомы	Основная группа (M±m) Сутки	Контрольная группа (M±m) Сутки
Лихорадка интенсивность	38,5±0,14	37,9±0,2
Лихорадка длительность	1,034±0,12*	5,35±0,15
Интоксикационный синдром	2,6±0,31*	5,3±0,3
Диарея	2,3±0,2*	12,8±0,3
Гемоколит	1,7±0,1	2,8±0,15
Рвота	1,13±0,05*	3,52±0,12
Метеоризм	2,8±0,1*	7,1±0,13

* - P<0,05

Таблица 3. Динамические изменения общих показателей крови и лейкоцитарного индекса интоксикации у наблюдаемых пациентов

Показатели	До лечения		После лечения		P ₁	P ₂
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа		
Эритроциты	4,63±0,05	4,58±0,13	4,08±0,06	4,75±0,17	>0,05	>0,05
Гемоглобин	122,01±1,14	110,4±3,65	124,8±1,09	102,9±9,7	>0,05	>0,05
Лейкоциты	9,73±0,5	9,25±0,69	8,81±0,42	9,03±0,76	>0,05	>0,05
Эозинофилы	0,171±0,04	0,291±0,27	0,178±0,03	0,20±0,05	>0,05	>0,05
Нейтрофилы	4,41±0,48	4,34±0,48	3,25±0,30	2,73±0,59	>0,05	>0,05
Лимфоциты	4,19±0,31	3,94±0,51	4,55±0,26	4,42±0,54	>0,05	>0,05
Моноциты	0,72±0,04	0,63±0,05	0,86±0,09	0,55±0,07	>0,05	>0,05
СОЭ	20,57±1,76	13,5±3,69	8,86±0,68	8,36±0,94	<0,05	>0,05
ЛНИ по КК	0,9798 ± 0,08	0,91 ± 0,08	0,513 ± 0,01	0,4 ± 0,01	<0,05	<0,05
ЛНИр	0,8658 ± 0,07	0,94 ± 0,1	0,580 ± 0,02	0,45 ± 0,01	<0,05	<0,05

P₁ – достоверность показателей до и после лечения у больных группы 1.

P₂ достоверность показателей до и после лечения у больных группы 2

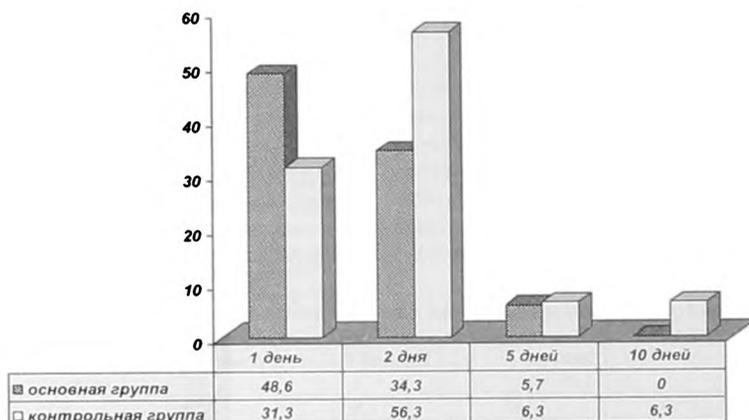


Рис.1. Продолжительность гемоколита у детей в основной и контрольной группах

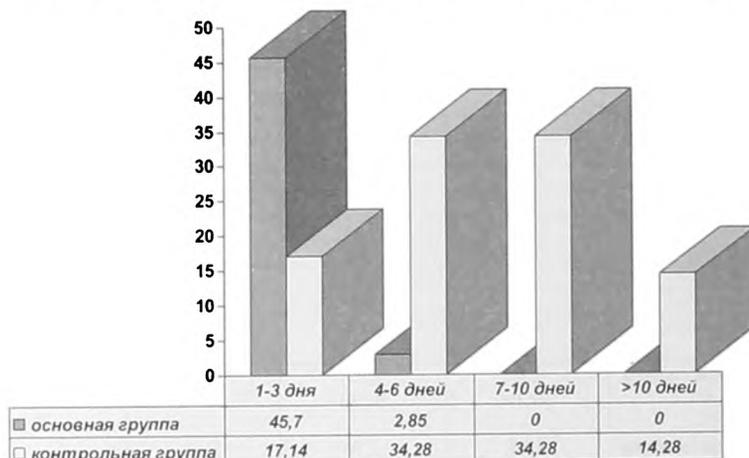


Рис. 2. Наличие патологических примесей в стуле у детей основной и контрольной групп.

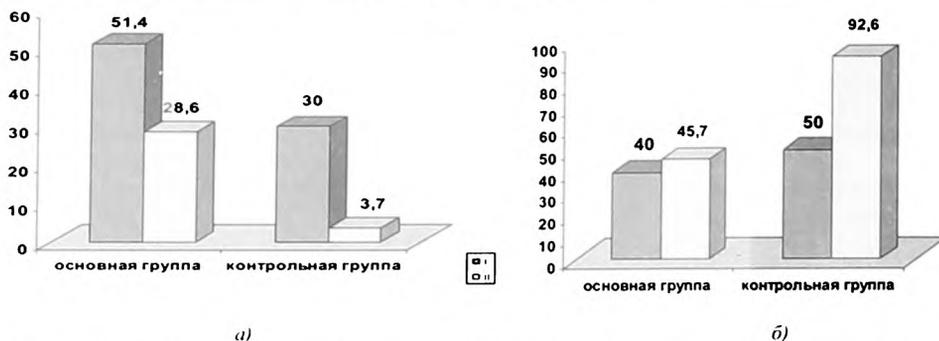


Рис. 3. Динамика копрологических показателей воспаления (а) и нарушений микрофлоры кишечника (б) через 7 сут. лечения. (I – анализ в день госпитализации, II – на 7 день лечения)

обеих исследуемых группах отмечено значительное уменьшение признаков воспаления, но в то же время, сохранение нарушений микробиоценоза кишечника у детей основной группы и нарастание дисбиотических явлений у детей контрольной группы (Рис. 3). Пробиотическое действие псиллума (Мукофальк®) с образованием короткоцепочечных жирных кислот препятствовало более грубым нарушениям биоценоза кишечника, которые, как правило, сопровождают течение острых кишечных инфекций.

При наблюдении за детьми после выписки из стационара в обеих группах не наблюдались эпизоды ухудшения самочувствия, снижения аппетита, ухудшения стула, что свидетельствовало о полном клиническом выздоровлении. При этом у 10 детей контрольной группы (18%) и у 2 основной группы (5,7%) продолжалось бактерионосительство сальмонелл. в основном *Salm. D. Enteritidis*.

Известно, что в уничтожении возбудителя участвуют как гуморальные, так и клеточные звенья иммунитета. Гуморальный иммунитет при сальмонеллезе обеспечивает нейтрализацию эндотоксина бактерий, в элиминации возбудителей принимают участие макрофаги, специфические антитела, популяции клеток, обладающие клеточной цитотоксичностью, в частности натуральные киллеры [9]. У трех детей контрольной группы, в связи с выведением сальмонелл от 3 до 6 месяцев, проведено исследование иммунного статуса (табл. 4)

Как следует из результатов обследования выраженных сдвигов в иммунном статусе пациентов не обнаружено, и все-таки у двух детей снижены показатели иммуноглобулинов (IgG) и НК-клеток, у третьего ребенка низкая активность моноцитарного фагоцитоза и не достаточна бактерицидная активность. И только проведение курса виферона способствовало санации у этих пациентов. У

Таблица 4. Показатели иммунограмм у детей с длительным бактерионосительством

Показатели	Максим I, II	Л. Георгий С. I, II	Анна М., II	Референтные значения
Лейкоциты $10^9/\text{л}$	12,80	7,90	8,70	5,70 – 9,44
Лимфоциты $10^9/\text{л}$	8,67	3,56	5,71	2,44 – 4,98
Моноциты $10^9/\text{л}$	0,77	0,29	0,59	0,11 – 0,79
Гранулоциты $10^9/\text{л}$	3,37	4,05	2,40	2,26 – 4,82
IgA г/л	0,60	0,2	0,3	0,25 – 1,01
IgM г/л	0,70	0,40	0,5	0,47 – 1,33
IgG г/л	2,10	3,10	5,5	5,39 – 11,73
ЦИК (Ед)	30	16	48	21,95 – 81,75
В-лимф. $10^9/\text{л}$	1,50	0,79	0,56	0,40 – 1,40
T-лимф. $10^9/\text{л}$	6,80	2,55	4,01	2,80 – 4,00
T-хелперы $10^9/\text{л}$	5,05	1,99	2,11	1,20 – 2,00
T-цитотокс. $10^9/\text{л}$	0,97	0,43	1,89	1,10 – 1,90
НК-клетки $10^9/\text{л}$	0,19	0,06	1,14	0,33 – 0,65
НСТ спонт. %	14	46	10	9,98 – 27,22
НСТ стим. %	19	68	10	24,00 – 80,00
Бактерицидная % активность	45,7	43,6	7,3	
Активность фагоцитоза (моноциты) $10^9/\text{л}$	0,71	0,27	0,93	
%	92,10	91,20	63,70	
Активность фагоцитоза (нейтрофилы) $10^9/\text{л}$	3,15	3,70	3,43	
%	93,60	91,30	93,70	

двух детей основной группы бактерионосительство было острым, так как бактериовыделение прекратилось через месяц после выздоровления без иммуномоделирующей терапии.

Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость Мукофалька® в патогенетическом лечении детей раннего возраста, больных бактериальными кишечными инфекциями с инвазивным типом диарей. Установлены сокращение длительности инфекционного токсикоза, диарей и гемоколита. Благодаря способности уникальных пищевых волокон фитосорбента к цитомукопротекции, поглощению токсических продуктов, образующихся и синтезируемых в кишечнике, восстановле-

нию перистальтики кишечника, у больных сокращается длительность интоксикационного синдрома и местного кишечного процесса. Пребиотическое действие Мукофалька®, снижение pH содержимого кишечника, непосредственная адсорбция патогенов ускоряют санацию организма и восстановление микрофлоры кишечника. ■

Чащина С.Е. – к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней и клинической иммунологии ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Росздрава, г. Екатеринбург; Старцева Е.В. – заведующая инфекционным отделением МБУ «Детская городская больница №15» г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Чащина Софья Евгеньевна, 620141 г. Екатеринбург, ул. Пехотинцев, 18 – 243, т. 8-912-234-83-91, Электронный адрес – chaschina.51@mail.ru

Литература:

- 1 Структура тяжелых форм острых кишечных инфекций у детей / В.Ф. Мензаиров, И.Г. Гришкин, О.Г. Мохова и др. // Материалы I Всероссийского ежегодного конгресса по инфекционным болезням.-М.-2009.- С.136-137.
- 2 Клинические особенности кампилобактериоза у детей, современные подходы к диагностике и терапии. / О.В. Тихомирова., Л.В. Лачкова., А.С. Кветная, М.П. Грудинин // Инфекционные болезни.- 2004.- Т.2.- №4.- С.59-63
- 3 Горелов А.В. Клинические проявления кампилобактериоза у детей / А.В. Горелов, Н.В. Воротынцева. // Эпидемиология и инфекционные болезни.-1997.- №3.- С.37-40
- 4 Мазанкова Л.Н. Совершенствование патогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей / Л.Н. Мазанкова., А.А. Павлова // Детские инфекции.-2006 - № 4. - С. 67-69.
- 5 Роль энтеросорбентов в составе комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей / А.А. Новокшенов, Н.В. Соколова, Т.С. Ларина, Т.В. Бережкова. // Практика педиатра. – 2008. - №5. С. 20-26.
6. Ситкин С.И. Пищевые волокна в клинической практике. Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH. - 2009. – 24 с.
7. Ello Martin JA, Roe LS, Ledikwe JH, et al. Dietary energy density in the treatment of obesity: a year long trial comparing 2 weight-loss diets. Am J Clin Nutr 2007; 85: 1465-1477
8. Е.В. Полевая, Т.Я. Вахитов, С.И. Ситкин. Энтеросорбционные свойства псил-лиума (Мукофалька®) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях.// Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. - 2011.- №2.- С. 35-39
9. Детские инфекционные болезни. Руководство. Часть I. Под редакцией В.В. Фомина, Э.А. Кашубы, М.О. Гаспарян, С.Н. Козловой, О.П. Ковтун, А.У. Сабитова. Екатеринбург. – 2000.- С. 78-90