

Н.Г. Соболева<sup>1</sup>, Н.Х. Тхакушинова<sup>2</sup><sup>1</sup> Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар<sup>2</sup> Специализированная клиническая детская инфекционная больница, Краснодар

## Подходы к комбинированной терапии острых кишечных инфекций у детей

### Контактная информация:

Соболева Наталья Геннадьевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела клинической и экспериментальной иммунологии ЦНИЛ Кубанского государственного медицинского университета

Адрес: 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4, тел.: (861) 262-90-19, e-mail: natalia.soboleva@rambler.ru

Статья поступила: 17.04.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

В статье обсуждаются результаты комбинированной терапии острых кишечных инфекций у детей с применением лактулозы и панкреатина в пребиотической дозировке. Показаны преимущества комбинированного лечения — значительное сокращение сроков купирования симптомов заболевания и выздоровления детей.

**Ключевые слова:** дети, острые кишечные инфекции, лактулоза, панкреатин.

102

Среди инфекционных заболеваний детского возраста наиболее распространенными (после острых респираторных вирусных заболеваний) являются острые кишечные инфекции (ОКИ). По данным экспертов ВОЗ, ежегодно в мире от ОКИ и их осложнений умирают более 5 млн детей. Не менее актуальна эта проблема и для Российской Федерации. Ежегодно на территории России, только по официальным данным, регистрируется около 0,5 млн ОКИ у детей, большая часть которых приходится на пациентов раннего возраста [1–4].

В патогенезе кишечной инфекции особое место занимает нарушение состава микрофлоры кишечника, регистрируемое у 95–97% больных [5]. Являясь одной из мощнейших естественных защитных систем организма, нормальная микробиота кишечника выполняет

также и ряд других, не менее важных, функций: трофическую, энергетическую, стимуляцию перистальтики кишечника, участие в дифференцировке и регенерации тканей, поддержание ионного гомеостаза, участие в процессах полостного пищеварения, синтез витаминов В, К, обмен веществ и др. [6, 7]. Вместе с тем количественно и качественно измененная микробиота кишечника становится источником интоксикации и сенсибилизации, потенцирует патологические процессы в кишечнике, снижает темпы репаративных процессов, представляет собой одно из ключевых звеньев в цепи хронизации заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Проведенные ранее исследования показали, что развивающийся при ОКИ дисбактериоз утяжеляет течение инфекции, способствуя формированию стойкой

N.G. Soboleva<sup>1</sup>, N.Kh. Tkakushinova<sup>2</sup><sup>1</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar<sup>2</sup> Specialized Clinical Children's Infectious Diseases Hospital, Krasnodar

## Approaches to combined therapy of acute intestinal infections in children

The results of combined therapy of acute intestinal infections in children with lactulose and pancreatine in prebiotic dose are discussed in this article. Authors showed advantages of combined treatment: significant shortening of terms of symptoms stopping and children's recovery.

**Key words:** children, acute intestinal infections, lactulose, pancreatine.



диареи, снижает эффективность проводимой терапии [1, 2, 4, 5]. Известно, что у детей с ОКИ, успешно пролеченных по поводу токсикоза и эксикоза, не происходит восстановления функций кишечной микробиоты. Это, в свою очередь, повышает риск развития дистрофий, а также летальных исходов от повторных ОКИ или острых респираторных инфекций [1, 7].

Особое место в комплексной терапии ОКИ занимает своевременная и эффективная коррекция дисбиотических нарушений. Для этого традиционно используют про- и пребиотические препараты. Первые представляют собой живые микроорганизмы (различные виды лакто- и бифидобактерий, *Enterococcus faecium*), вторые — неперевариваемые пищевые ингредиенты, оказывающие избирательное влияние на рост и/или активность ограниченного числа бактерий в кишечнике.

В настоящее время существует большое количество пребиотических препаратов, пищевых добавок, продуктов, обогащенных пребиотиками. Среди наиболее эффективных препаратов с пребиотическим эффектом, применяемых для коррекции дисбиоза, являются препараты лактулозы. Лактулоза — дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы, отсутствует в молоке (женском или коровьем), однако в небольших количествах может образовываться при нагревании молока до температуры кипения. Лактулоза не переваривается ферментами ЖКТ, ферментируется лакто- и бифидобактериями и служит им субстратом для энергетического и пластического обмена. Благодаря этому она способствует их росту, а также нормализации состава микрофлоры, увеличению объема биомассы и каловых масс, что определяет ее слабительный эффект. Помимо этого, показаны антиканцерогенная активность лактулозы и ее угнетающее действие на сальмонелл [8, 9].

Наиболее известным препаратом лактулозы является Дюфалак, который в стандартных дозах широко используется как слабительное средство. При этом возрастает объем каловых масс за счет высоких адсорбционных свойств препарата и ускоряется кишечный транзит. Пребиотический эффект при применении препарата в стандартной дозировке незначителен [8]. С пребиотической целью детям лактулозу назначают в низких дозах (по 1,5–2,5 мл 2 раза в день в течение 3–6 нед). Дозу подбирают индивидуально с тем, чтобы не вызывать слабительного эффекта.

Нередко перенесенная ОКИ приводит к экзокринной дисфункции поджелудочной железы, которая может быть следствием снижения выработки ферментов поджелудочной железой. Вследствие нарушения функции экзокринного аппарата поджелудочной железы, приводящей к мальдигестии, часто развивается нарушение всасывания пищевых веществ (мальабсорбция) [10–12]. Известно, что поджелудочная железа обладает большими компенсаторными возможностями, и нарушения панкреатической секреции проявляются лишь при тяжелом поражении железы. Среди клинических проявлений внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у детей отмечают: понос, метеоризм, боли в животе, стеаторея, тошнота, периодически — рвота, нередко — снижение аппетита, общая слабость, поху-

дение, снижение физической активности, отставание в росте (при тяжелых формах) [10, 12]. При выявлении симптомов, свидетельствующих об экзокринной недостаточности поджелудочной железы, необходимо как можно раньше (до развития мальабсорбции) начать заместительную терапию панкреатическими ферментами с учетом степени экзокринной недостаточности поджелудочной железы [10, 12]. Лечение панкреатической недостаточности прежде всего направлено на ликвидацию нарушений переваривания жиров, белков и углеводов, включает специальную высококалорийную диету и заместительную терапию ферментами. Некоторые традиционно используемые педиатрами ферментные препараты обладают определенными технологическими и фармакологическими недостатками, а также низкой активностью в 12-перстной кишке. Препараты для заместительной терапии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у детей должны:

- содержать липазу, расщепляющую липиды и обеспечивающую энергетический баланс организма;
- быть устойчивыми к соляной кислоте (панкреатическая липаза неустойчива в кислой среде);
- быстро смешиваться с химусом и транспортироваться в двенадцатиперстную кишку (процесс расщепления липидов осуществляется в течение 1–1,5 ч);
- обладать максимумом действия при pH 5–7;
- иметь хорошую переносимость и не быть токсичными [10, 12].

Несмотря на то, что в арсенале врача существует много ферментных препаратов поджелудочной железы, не всегда можно обеспечить адекватную заместительную терапию, особенно у больных с хронической панкреатической недостаточностью [10]. Назначая тот или иной препарат, врач прежде всего должен учитывать его состав и иметь сведения об активности его компонентов. В Российской Федерации зарегистрировано большое количество ферментных препаратов в виде микротаблеток, капсул, драже, таблеток, порошков, гранул, выбор которых для лечения конкретного ребенка представляет определенные трудности.

Нами изучены терапевтическая эффективность и переносимость панкреатического фермента (Креон) у детей с нарушениями пищеварения на фоне относительной экзокринной недостаточности поджелудочной железы, возникшей вследствие ОКИ, и лактулозы, назначаемой с пребиотической целью.

Под наблюдением были 60 детей, больных ОКИ, в возрасте от 6 мес до 6 лет, лечившихся в стационаре специализированной детской инфекционной больницы г. Краснодара. С учетом различий в комплексной терапии острой диареи все наблюдавшиеся были распределены на 3 группы. В 1-ю группу было включено 20 детей, которые на фоне традиционной терапии ОКИ, включавшей диету, пероральную регидратацию, сорбентные препараты (смектит диоктаэдрический, Энтеросгель), получали лактулозу (Дюфалак) в пребиотической дозировке (1,5–3 мл). 2-ю группу составили 20 пациентов, получавших, помимо стандартных препаратов, минимикросферический панкреатин и лактулозу в пребиотической дозировке. В группу сравнения (3-я группа) вошли



20 детей, лечившихся диетой, пероральной регидратацией, сорбентными препаратами (смектит диоктаэдрический, Энтеросгель).

Диагноз и степень тяжести течения ОКИ устанавливали на основании утвержденного Минздравом РФ пособия для врачей «Диагностика и лечение ОКИ у детей» [13]. При анализе структуры дисбиотических нарушений по степени их выраженности пользовались отраслевым стандартом «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (утвержден приказом № 231 Минздрава РФ от 09.06.2003) [14].

Для оценки эффективности изучаемых препаратов в восстановлении микробиоценоза кишечника у 30 детей (по 10 пациентов из каждой группы) была изучена микрофлора толстой кишки по методике Р.В. Эпштейн-Литвак и Ф.Л. Вильшанской [6]. Исследования проведены в динамике — до начала приема препаратов (1–3 сут) и после его окончания (14–15 день). Эффективность терапии оценивали по следующим критериям:

- хороший эффект — при исчезновении симптомов болезни в течение 1–3 дней от начала терапии;
- удовлетворительный — при уменьшении выраженности основных симптомов болезни в течении 1–3 дней от начала лечения с последующим выздоровлением без назначения дополнительных препаратов;
- отсутствие эффекта — при нарастании тяжести болезни, потребовавшей применения других средств.

Статистический анализ результатов наблюдения выполнен с применением программы BIOSTATISTICA 4.03.

Количественные показатели представлены в виде средней арифметической  $\pm$  стандартное отклонение, а также в виде медианы. Оценка различий средних количественных показателей для выборок с нормальным распределением выполнена с помощью *t*-критерия Стьюдента, а для рядов с непараметрическим распределением — критерия Манна–Уитни. Значимость различий относительных величин оценивали с применением критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Анализ клинических наблюдений позволил установить, что заболевание протекало преимущественно по типу «водянистой» диареи, в форме гастроэнтерита — у 68% детей, энтерита — у 28%. Течение ОКИ у всех было гладким, легкие формы заболевания зарегистрированы у 45% больных, среднетяжелые — у 55% детей. Большинство больных (70%) госпитализировались в стационар в первые 2 дня заболевания. Начало заболевания у 92% детей было острым. У 23% больных первым симптомом заболевания стало появление жидкого стула, у 17% — рвоты, у 60% отмечалось сочетание этих симптомов. У 27% больных повысилась температура до субфебрильных цифр, у 5% — выше 39,5°C. Дети жаловались на снижение аппетита, слабость, вялость, 1/3 пациентов (37%) — на боли в животе и урчание. Частота стула уже в 1-е сутки заболевания составила от 4–6 (у 55%) до 10–12 раз (у 23%). В большинстве случаев стул был жидкий, без патологических примесей. Тяжелой формы заболевания не выявлено. Как видно из таблицы, группы пациентов

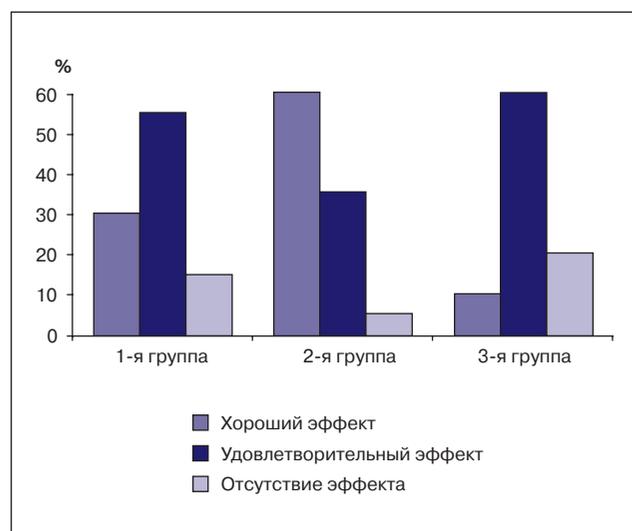
**Таблица.** Характеристика пациентов в сравниваемых группах

Параметр	Число больных		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа
<b>Возраст</b>			
< 1 года	7 (35)	7 (35)	4 (20)
1–3 года	5 (25)	4 (20)	8 (40)
> 3 лет	8 (40)	9 (45)	8 (40)
<b>Клинические формы ОКИ</b>			
гастроэнтерит	13 (65)	13 (65)	15 (75)
гастроэнтероколит	2 (10)	–	–
энтерит	5 (25)	7 (35)	5 (25)
<b>Тяжесть течения ОКИ</b>			
легкая	8 (40)	10 (50)	9 (45)
среднетяжелая	12 (60)	10 (50)	11 (55)
<b>Сроки госпитализации</b>			
1 сут	9 (45)	7 (25)	5 (25)
2 сут	7 (35)	7 (35)	7 (35)
≥ 3 сут	4 (20)	6 (30)	8 (40)

*Примечание.*  
В скобках указан %.



**Рис.** Оценка клинической эффективности лечения ОКИ у детей в сравниваемых группах



были сопоставимы по возрасту, клиническим формам ОКИ, тяжести течения инфекции, срокам госпитализации (от начала заболевания) в стационар.

Сопоставление динамики клинических симптомов ОКИ позволило установить, что включение в терапию детей основной группы Креона и лактулозы с первых дней заболевания сопровождалось более быстрым купированием гастроинтестинальных симптомов. Наиболее выраженный клинический эффект наблюдался в группе пациентов, получавших сочетание лактулозы с минимикросферическим панкреатином (2-я группа). Длительность диареи в этой группе была меньше ( $4,2 \pm 0,2$  сут), чем у пациентов 1-й ( $5,6 \pm 0,5$  сут) и 3-й ( $6,2 \pm 0,5$  сут;  $p < 0,01$ ) групп. У больных, получавших пребиотический препарат, наблюдалось также более быстрое прекращение метеоризма: в среднем на  $4,4 \pm 0,3$  сут в 1-й группе,  $3,8 \pm 0,5$  сут — во 2-й и  $5,1 \pm 0,4$  сут — в контрольной группе, получавшей только энтеросорбенты. Нами не выявлено влияния лактулозы и панкреатина на сроки купирования симптомов инфекционного токсикоза и рвоты.

Необходимо отметить хорошую переносимость препаратов, а также отсутствие каких-либо негативных побочных, в том числе аллергических, реакций. При комплексной оценке клинической эффективности терапии установлено, что наибольшая частота выраженного эффекта от лечения наблюдалась в группе больных, получавших минимикросферический панкреатин в комбинации с лактулозой (см. рис.). В то же время при включении в традиционную терапию только лактулозы отмечено повышение клинической эффективности на 20%. Отсутствие клинического эффекта от проводимого лечения к концу 3-х сут реже всего наблюдалось в группе детей, получавших комбинацию ферментотерапии с пребиотиком (у 1 больного). В группе сравнения число таких детей было значительно больше — 4.

Сравнительная оценка состояния микрофлоры толстой кишки на фоне терапии проведена у 30 пациентов

# Эффективная терапия нарушений пищеварения

# Креон®



ООО «Эбботт Продактс»  
119334, г. Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5  
Тел.: (495) 411-6911  
Факс (495) 411-6910  
[www.abbott-products.ru](http://www.abbott-products.ru); [www.gastrosite.ru](http://www.gastrosite.ru)



(по 10 в каждой группе). Установлено, что в остром периоде ОКИ у 100% больных развиваются дисбиотические нарушения различной степени выраженности. Снижение уровня лактобактерий отмечено у 63% детей, содержания бифидобактерий — у 80%, нормальной кишечной палочки — у 67%. Напротив, увеличение уровня кишечной палочки с измененной ферментативной активностью зафиксировано у 33%, гемолизирующей *Escherichia coli* — у 23%, рост условно патогенных микроорганизмов — у 17%, золотистого стафилококка — у 37%, дрожжевых грибов — у 23% детей.

Характер дисбиотических нарушений до начала лечения существенно не различался между группами (единственным отличием было в 2 раза большее число детей со сниженным уровнем лактобактерий во 2-й группе). Использование лактулозы при ОКИ способствовало улучшению микробиологического состава, в том числе восстановлению нормального уровня бифидобактерий — у 6 и нормальной кишечной палочки — также у 6 пациентов. Положительные изменения в составе облигатной микрофлоры способствовали элиминации *E. coli* с измененной ферментативной активностью у 6 пациентов, *Staphylococcus aureus* — у всех больных этой группы, а также уменьшению уровня дрожжевых грибов — у 6 детей. Еще больший эффект достигнут при совместном использовании минимикросферического панкреатина и лактулозы: дефицит бифидобактерий был ликвидирован у 9 больных, нормализация уровня *E. coli* отмечена у 10 детей. Кроме того, зафиксирована полная элиминация условно-патогенных бактерий (клебсиелла, цитробактер) и *S. aureus*.

Наименьшие положительные изменения в составе толстокишечной микрофлоры наблюдались у пациентов,

лечившихся традиционно: у 9 детей сохранялся дефицит лакто- и бифидобактерий, не изменялся уровень нормальной кишечной палочки, с той же частотой обнаруживались дрожжевые грибы и *S. aureus*.

В ходе исследования установлено, что выраженность дисбиотических нарушений в остром периоде заболевания в сравниваемых группах существенно не различалась — преобладала II и III степень дисбактериоза. На фоне терапии лактулозой с первых дней ОКИ, восстановление нормальной микрофлоры отмечено у 8 больных, а в комплексе с минимикросферическим панкреатином у 10. Среди получавших лактулозу после окончания лечения не выявлено ни одного пациента с III степенью дисбактериоза. В то же время в группе сравнения выраженность нарушений микробиоценоза не изменялась: дисбактериоз III степени отмечен у 8 детей, II степени — у 7; случаев восстановления зубиоза не было.

Таким образом, включение в комплексную терапию ОКИ у детей в возрасте от 6 мес до 6 лет лактулозы (Дюфалак) в пребиотической дозировке в сочетании с Креоном в возрастных дозировках курсом не менее 14 сут повышает эффективность лечения и способствует сокращению длительности диарейного синдрома и метеоризма. Использование лактулозы в остром периоде ОКИ у детей (как в виде монотерапии, так и в сочетании с минимикросферическим панкреатином) положительно влияет на микроэкологию толстой кишки, обеспечивая восстановление нормального уровня бифидобактерий, повышение уровня нормальной кишечной палочки, а также элиминацию условно-патогенных микроорганизмов. Для обеспечения полноценного восстановления микробного состава кишечника наиболее целесообразно совместное использование лактулозы и минимикросферического панкреатина.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горелов А. В. Изучение острых кишечных инфекций у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 1999; 2: 41–45.
2. Горелов А. В. Диагностика и комплексная терапия острых кишечных инфекций у детей. Учебно-методическое пособие. — Москва, 1999: 44.
3. Зайцева И. А. Этиотропная терапия острых кишечных инфекций у детей. Учебно-методическое пособие. — Саратов, 2001: 6.
4. Коровина Н. А. Новые возможности применения ферментных препаратов у детей с синдромом мальдигестии // Трудный пациент. — 2007; 2: 54–58.
5. Максимов В. И., Родман В. Е., Бондаренко В. М. Лактулоза и микроэкология толстой кишки // Журн. микробиологии. — 1998; 5: 101–107.
6. Раздьяконова И. В. Вирусные диареи у детей: особенности клинической картины и тактика диетической коррекции // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (1): 98–103.
7. Покровский В. И. Проблемы внутрибольничных инфекций // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 1996; 2: 4.
8. Учайкин В. Ф. Решенные и нерешенные проблемы инфекционной патологии у детей // Детские инфекции. — 2003; 4: 3–7.
9. Учайкин В. Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М.: ГЭОТАР-Мед. — 2001: 46.
10. Шабалов Н. П. Детские болезни. — Санкт-Петербург — ПИТЕР, 2000: 463.
11. Воробьев А. А. Дисбактериозы у детей. Учебно-методическое пособие. — Москва, 1998: 34–35.
12. Шульдяков А. А. Дисбактериоз кишечника. Учебно-методическое пособие. — Саратов, 2000: 21.
13. Salminen S., Salminen E. Lactulose lactic acid bacteria intestinal microecology and mucosal protection // Scand. J. Gastroenterol. — 1997; 222: 45–48.
14. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника (утвержден Приказом № 231 Минздрава РФ от 09.06.2003).
15. Милютин Л. Н., Горелов А. В., Воротынцева Н. В. Диагностика и лечение ОКИ у детей. — М., 1999: 49.

