

О.И. Ныркова<sup>1</sup>, Л.А. Алексеева<sup>2</sup>, М.К. Бехтерева<sup>1</sup>, Т.В. Бессонова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургская государственная педиатрическая академия

<sup>2</sup> НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург

## Роль энтеросорбции в терапии бактериальных диарей у детей

### Контактная информация:

Ныркова Ольга Ивановна, кандидат медицинских наук, врач-инфекционист высшей категории, научный сотрудник отдела кишечных инфекций НИИ детских инфекций

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, тел.: (812) 234-52-30, e-mail: nirkova\_oi@mail.ru

Статья поступила: 30.03.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

*Изучена клинико-лабораторная эффективность природного энтеросорбента Фильтрум-СТИ в терапии острых бактериальных диарей у пациентов в возрасте от 1 года до 14 лет. Установлен выраженный дезинтоксикационный эффект препарата, отражающийся динамикой общеинфекционного синдрома и сроками нормализации лабораторных маркеров эндотоксикоза. Показана протективная активность энтеросорбента в отношении облигатной микрофлоры кишечника.*

**Ключевые слова:** дети, бактериальные кишечные инфекции, эндотоксикоз, энтеросорбция.

Инфекционные диареи относятся к числу проблем, не теряющих своей актуальности. Это большая группа инфекций, распространенных повсеместно, заболеваемость которыми остается на стабильно высоком уровне. По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется около 2 млрд случаев острых кишечных инфекций (ОКИ), в том числе среди населения экономически развитых стран [1, 2]. Отражением мировых тенденций является эпидемиологическая ситуация в России. Согласно статистическим данным, в РФ заболеваемость ОКИ непрерывно растет, обуславливая ежегодный прирост в структуре установленных и неустановленных ОКИ на 7 и 6%, соответственно [3]. Медико-социальная значимость проблемы определяется преимущественным вовлечением в эпидемический процесс детского населения, высокой частотой регистрации осложненных форм и потенци-

альным риском развития жизнеугрожающих состояний, определяющих показатели детской смертности в развивающихся странах.

Как и в прежние годы, значительная роль в этиологии кишечных инфекций у детей принадлежит бактериальным агентам. Ведущую позицию среди них занимают возбудители инвазивных диарей. Так, по данным НИИ детских инфекций, бактериальная природа ОКИ регистрируется у 36% госпитализированных детей. При этом значительная доля принадлежит возбудителям сальмонеллеза, кампилобактериоза и шигеллеза.

Современное течение ОКИ характеризуется преобладанием среднетяжелых и тяжелых форм заболевания [4]. Утяжеление характера инфекционного процесса, в первую очередь, наблюдается при бактериальной этиологии заболевания и обусловлено как измене-

O.I. Nyrkova<sup>1</sup>, L.A. Alekseyeva<sup>2</sup>, M.K. Bekhtereva<sup>1</sup>, T.V. Bessonova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Academy

<sup>2</sup> Scientific Institute of Children's Infections, St. Petersburg

## The role of enterosorbption in treatment of bacterial diarrhea in children

*Authors studied clinical and laboratory efficacy of natural enterosorbate Filtrum-STI in treatment of acute bacterial diarrhea in patients 1–14 years old. The drug has significant detoxication effect resulting in the dynamics of infection syndrome and terms of endotoxemic laboratory markers normalization. This sorbate has protective effect on obligatory micro flora of intestine.*

**Key words:** children, bacterial intestinal infections, endotoxemic, enterosorbption.

нием генно-фенотипических свойств возбудителя, так и возрастающей микробной антибиотикорезистентностью. Кроме того, течение основного процесса нередко усугубляет лекарственная ятрогения, возникающая в результате недостаточно обоснованного (этиологией заболевания, формой тяжести, возрастом и состоянием преморбидного фона ребенка) использования антибактериальных препаратов, что нередко ведет к развитию нежелательных реакций и серьезных осложнений. В связи с этим в последние годы меняется точка зрения на антибактериальную терапию ОКИ у детей, вырабатываются строгие показания к ее использованию, с другой стороны — целенаправленно совершенствуются принципы патогенетической терапии.

Один из ведущих синдромов, развивающийся в дебюте бактериальной диареи, — интоксикационный. Иницирующая роль в развитии интоксикации принадлежит возбудителю инфекции, продуктам его жизнедеятельности и лизиса, в частности эндотоксину липополисахаридной природы [5]. Биологические эффекты липополисахарида определяют развитие воспалительных реакций с выделением медиаторов воспаления, биологически активных веществ, эндогенных метаболитов, обуславливающих тканевые и внутрисосудистые повреждения. Эндотоксиновая агрессия и последующий каскад иммунопатологических реакций ведет к избыточному накоплению токсинов и метаболитов в жидких средах организма и развитию синдрома эндогенной интоксикации [6, 7]. В условиях эндотоксикоза резко возрастает нагрузка на печень, почки, кишечник, легкие, кожу. Учитывая, что желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является входными воротами и основным местом локализации инфекционного процесса, роль его как системы детоксикации значительно возрастает.

Особая роль в патогенезе инфекционных поражений ЖКТ принадлежит нарушению состава микробиоты кишечника. При бактериальных кишечных инфекциях создаются условия для микрoэкологических нарушений, активации условно-патогенной флоры, развития сопутствующего бактериального процесса. Именно эти причины наряду с неоправданным назначением антибиотиков играют определяющую роль в формировании реконвалесцентного бактериовыделения, распространенность которого в последние годы значительно возросла.

Принципы терапии острых кишечных инфекций у детей постоянно совершенствуются. Среди существующих методов патогенетической терапии приоритетное значение в острый период ОКИ принадлежит дезинтоксикационным мероприятиям. Наряду с обязательной регидратацией оправдано использование энтеросорбентов в связи с их способностью связывать патологические продукты обмена непосредственно в очаге воспаления, обеспечивая тем самым дезинтоксикационный эффект. Кроме того, некоторые энтеросорбенты оказывают цитопротективный эффект, положительно влияют на состояние микробиоценоза кишечника.

Целью настоящего исследования стало изучение клинической эффективности энтеросорбента Фильтрум-СТИ в терапии бактериальных кишечных инфекций у детей и его влияния на лабораторные маркеры эндотоксикоза и микробиоценоза кишечника.

Под наблюдением в отделении кишечных инфекций НИИ детских инфекций (Санкт-Петербург) находилось 50 детей в возрасте от 1 года до 14 лет с бактериальной природой ОКИ. Верификация возбудителей проводилась стандартными бактериологическими методами: посев испражнений на селективные среды, серологические методы (РНГА с эритроцитарным сальмонеллезным и дизентерийным диагностикумами производства Государственного унитарного предприятия по производству бактериальных препаратов им. Г. Н. Габричевского, Москва). Оценка качественного и количественного состава аэробной и анаэробной микрофлоры толстого кишечника в динамике заболевания проводилась по методу В. Н. Красноголовца (1989).

Клиническая эффективность терапии оценивалась по темпу обратного развития основных синдромов острого периода ОКИ (продолжительность лихорадки, интоксикации, местных проявлений бактериальной диареи).

Лабораторный мониторинг проводился в динамике исследования и включал:

- определение концентрации веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в плазме крови и эритроцитах по методу, предложенному М. Я. Малаховой, с предварительным осаждением крупномолекулярных веществ плазмы крови и эритроцитов раствором трихлоруксусной кислоты и регистрацией спектральной характеристики водного раствора супернатанта при различных длинах волн на спектрофотометре [8];
- расчет коэффициента распределения по соотношению ВНСММ плазмы крови и ВНСММ эритроцитов;
- исследование уровня сывороточного альбумина с помощью сертифицированных наборов «Клини Тест-Ал» (Эко-Сервис, Россия).

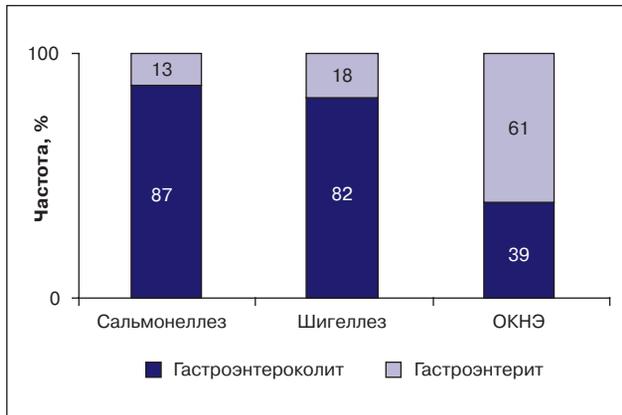
В качестве нормальных значений ВНСММ плазмы, ВНСММ эритроцитов, индекса распределения были приняты средние показатели здоровых детей, не имеющих острой соматической или инфекционной патологии, а также хронических заболеваний или их обострений в течение 3 месяцев до проводимого обследования [9].

Все пациенты получали комплексное лечение, включающее антибактериальную и патогенетическую терапию. Антибактериальная терапия назначалась с учетом чувствительности циркулирующих возбудителей кишечных инфекций: цефалоспорины III генерации (цефотаксим) или аминогликозиды II–III генерации (нетромицин, амикацин). Курс этиотропного лечения составил 7 дней. Патогенетические мероприятия включали диетическую коррекцию, регидратационную терапию, заместительную ферментотерапию, пробиотики.

В соответствии с задачами исследования методом случайной выборки сформировано 2 группы детей, сопоставимых по возрасту, этиологии и тяжести заболевания: в 1-й группе ( $n = 30$ ) детям был назначен энтеросорбент Фильтрум-СТИ (ОАО «АВВА РУС», Россия) в составе комплексной терапии, во 2-й ( $n = 20$ ) — без его назначения.

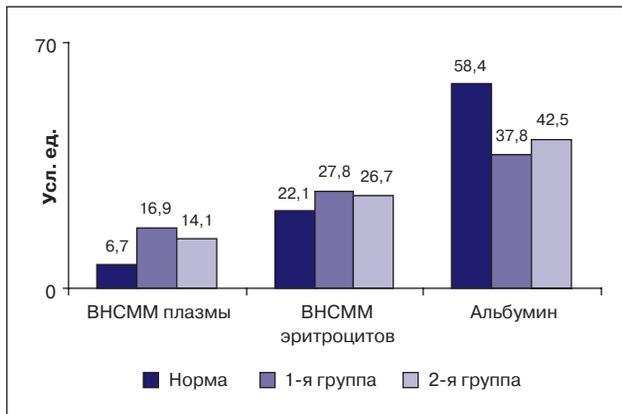
В качестве активного вещества 1 таблетка препарата содержит 0,4 г лигнина гидролизного (в пересчете на 100% вещество). Энтеросорбент назначали с момента поступления ребенка в стационар из расчета 0,07 г

**Рис. 1.** Характеристика поражения ЖКТ у обследованных детей



Примечание. ОКНЭ — острые кишечные инфекции неустановленной этиологии.

**Рис. 2.** Исходные показатели эндогенной интоксикации в сравниваемых группах



Примечание. ВНСММ — вещества низкой и средней молекулярной массы.

на 1 кг массы в сутки через 1–1,5 ч после приема пищи:

- в возрасте от 1 до 3 лет — по 1/2–1 таблетке 3 раза в день;
  - в возрасте от 4 до 7 лет — по 1–1,5 таблетки 3 раза в день;
  - детям старше 7 лет — по 2 таблетки 3–4 раза в день.
- Курс лечения составил 5 дней.

Этиология заболевания установлена у 62% пациентов. В структуре верифицированных кишечных инфекций преобладали сальмонеллез (49%) и бактериальная дизентерия (35%). В равных долях регистрировались кампилобактериоз, кишечный иерсиниоз, эшерихиоз (по 3%). Условно-патогенная этиология ОКИ наблюдалась в 7% случаев.

У подавляющего большинства детей (80%) зафиксирована среднетяжелая форма ОКИ, у 14% — тяжелая, у 6% — легкая форма инфекции.

Все пациенты поступали на стационарное лечение в первые трое суток от начала заболевания с общепатогенным синдромом и симптомами поражения

ЖКТ. Лихорадка зарегистрирована у 100% детей и лишь у 38% — не выше 38,5°C. Интоксикационный синдром характеризовался вялостью, гиподинамией (92%), анорексией (94%), упорной рвотой (88%); более половины детей жаловались на головную боль (52%). У 38% при первичном осмотре зарегистрированы проявления токсикоза с экзикозом, 2 (4%) ребенка поступили в отделение реанимации и интенсивной терапии с признаками инфекционно-токсического шока.

Клиническая оценка местных симптомов включала анализ характера и частоты стула, наличие в испражнениях патологических примесей (слизи, зелени, крови), интенсивность болевого синдрома, выраженность метеоризма и явлений дистального колита. Изменения характера испражнений наблюдались у всех пациентов и характеризовались жидким (84%) или разжиженным (16%) стулом с визуализацией патологических примесей в 68% случаев. У 8 (16%) детей с момента поступления в стационар регистрировался гемоколит. Частота стула у 46% детей не превышала 3 раз в сутки, и лишь у 30% — более 5 раз в сутки. Ведущий клинический синдром среди обследованных детей — гастроэнтероколит (70%). Наибольшая частота указанного синдрома наблюдалась у детей с сальмонеллезом и бактериальной дизентерией (рис. 1).

Абдоминальная симптоматика характеризовалась выраженным болевым синдромом (72%), метеоризмом (70%), болезненностью при пальпации по ходу кишечника (80%). Показатели гемограммы у подавляющего большинства больных отражали бактериальную природу инфекции и характеризовались лейкоцитозом (44%), нейтрофилизом с палочкоядерным сдвигом (92%), ускоренным СОЭ (38%).

Исследование биохимических маркеров эндотоксикоза показало исходное (при поступлении) повышение показателей ВНСММ в плазме в обеих группах детей, превышающее нормальные значения в 1,5–2 раза (рис. 2). При этом уровень ВНСММ в эритроцитах оставался на верхней границе нормы, что свидетельствовало о компенсированном характере эндотоксикоза за счет адекватной сорбционной способности эритроцитов.

Лишь у одного ребенка с проявлениями инфекционно-токсического шока показатели ВНСММ отражали декомпенсированный характер эндотоксикоза, составляя концентрацию в плазме крови 36,1 условных единиц (УЕ), в эритроцитах — 36,5 УЕ, при коэффициенте распределения 0,99 (норма до 0,4) [9].

Сниженный уровень альбумина, регистрируемый в острый период диарей, отражал катаболическую направленность обменных процессов, являясь, по сути, дополнительным субстратом эндогенных метаболитов в генезе эндотоксикоза.

Кроме того, наблюдалась прямая зависимость уровня маркеров эндотоксикоза от тяжести течения инфекционного процесса. При тяжелых формах ОКИ показатели ВНСММ плазмы превышали нормальные значения в 3,5 раза ( $23,2 \pm 3,0$  УЕ), при среднетяжелом — в 2,3 раза по сравнению с нормой ( $15,3 \pm 2,6$  УЕ). Это соотносится и с клиническими данными выраженности интоксикационного синдрома при данной этиологии заболевания.

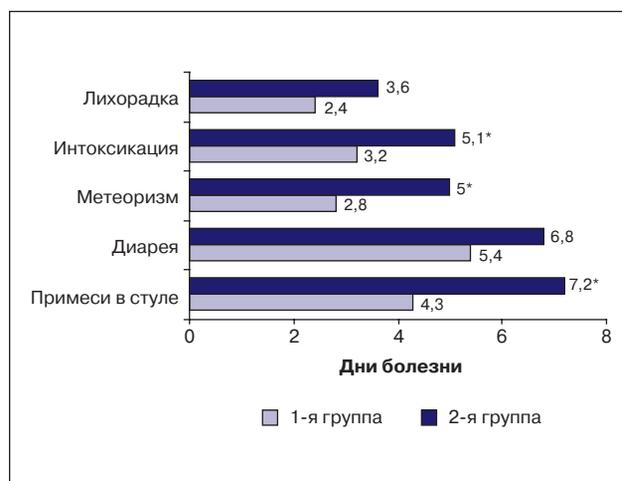
Коэффициент распределения, составляющий при тяжелом течении бактериальной диареи  $0,8 \pm 0,8$ , свидетельствовал о субкомпенсированном состоянии систем детоксикации.

При сравнительном анализе течения бактериальных ОКИ выявлена зависимость продолжительности основных проявлений заболевания от варианта патогенетической терапии. Включение в комплексную терапию лигнина гидролизного способствовало достоверному сокращению длительности интоксикационного синдрома и отчетливой тенденции к сокращению длительности лихорадочного периода (рис. 3).

Отмечено положительное влияние препарата на продолжительность местного синдрома, что характеризовалось быстрым купированием метеоризма и диарейного синдрома, тогда как при отсутствии энтеросорбции данные симптомы регистрировались дольше. Визуализация патологических примесей в стуле на фоне энтеросорбционной терапии значимо сокращалась.

Динамика копроцитограммы отражала положительный эффект энтеросорбента на течение колитного синдрома. Так, после курса терапии лигнином гидролизным купирование местных воспалительных явлений толстой кишки наблюдалось у 80% больных с синдромом гастроэнтероколита, тогда как в группе сравнения в эти же сроки положительная динамика колитного синдрома отмечалась лишь в 40% случаев.

**Рис. 3.** Динамика клинических проявлений бактериальных диарей в зависимости от проводимой терапии



Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению с показателем в 1-й группе.

Исследование показателей, характеризующих синдром эндогенной интоксикации, показало, что назначение энтеросорбента в комплексном лечении ОКИ способствует нормализации ВНСММ в плазме и коэффициента распределения уже к 5-му дню терапии, составляя в среднем

## ОТРАВЛЕНИЕ? СКРУТИЛО ЖИВОТ?

со вкусом *Сафари* всё быстро пройдет!



## Филтрум®-Сафари

жевательные пастилки для детей  
со вкусом лесной ягоды

все лучшее от Филтрума®!

Энтеросорбент Филтрум® выводит патогенную микрофлору и токсины

- Отравления различной этиологии
- Диарея путешественника
- Острые вирусные и бактериальные кишечные инфекции
- Ротавирусная инфекция

АВВА РУС

[www.filtrum.ru](http://www.filtrum.ru)

**Таблица 1.** Динамика маркеров эндогенной интоксикации у детей с бактериальной диареей

Показатели эндотоксикоза	1-я группа (n = 30)		2-я группа (n = 20)	
	исходно	после терапии	исходно	после терапии
ВНСММ плазмы (УЕ)	16,9 ± 2,1	9,0 ± 1,9	14,5 ± 2,0	13,6 ± 1,1
ВНСММ эритроцитов (УЕ)	27,8 ± 1,6	25,7 ± 1,5	26,7 ± 1,3	26,8 ± 0,6
Коэффициент распределения	0,60 ± 0,81	0,35 ± 0,63	0,53 ± 0,74	0,50 ± 0,42
Сывороточный альбумин, г/л	37,8 ± 3,5	43,4 ± 2,9	42,5 ± 3,7	42,5 ± 3,2

Примечание. ВНСММ — вещества низкой и средней молекулярной массы.

9,01 ± 1,9 УЕ и 0,35 ± 0,6, соответственно (табл. 1). В то же время количество связанных с эритроцитами ВНСММ снижается значительно в меньшей степени, в отдельных случаях наблюдается возрастание их уровня, что указывает на продолжающийся процесс дезинтоксикации. Индивидуальная оценка маркеров эндотоксикоза установила, что полная лабораторная эффективность достигнута у 77% детей, получавших энтеросорбент, у 23% — наблюдалось существенное снижение уровня ВНСММ плазмы в эти сроки исследования.

При отсутствии энтеросорбции в сравниваемой группе пациентов содержание ВНСММ плазмы остается повышенным (см. табл. 1), в ряде случаев продолжается его дальнейший рост, что свидетельствует о поступлении из кишечника токсичных продуктов. Лишь у 15% детей с исходно умеренным повышением ВНСММ в плазме наблюдалась нормализация значений в эти сроки исследования.

Изучение состояния просветной микрофлоры толстой кишки показало, что в острый период заболевания у всех обследованных имели место микробиологические нарушения толстой кишки.

У подавляющего большинства детей (68%) выявлялся дисбиоз II степени, показатели которого характеризовались, в основном, угнетением роста нормальной кишечной палочки и активацией *Escherichia coli* с измененными свойствами. При этом состояние анаэробной флоры было достаточно скомпенсированным и характеризова-

лось умеренно сниженным количеством бифидо- и лактобактерий относительно здоровых детей (рис. 4). Кроме того, у 36% больных регистрировался рост грибов рода *Candida* ( $10^5$ – $10^6$ /г), превышая допустимые значения в 1,5–2 раза.

Декомпенсированные изменения микробиоценоза толстой кишки (III степень) зарегистрированы только у 4 (8%) пациентов, когда наряду с этиологически значимым агентом выявлялись другие условно-патогенные микроорганизмы в ассоциации или монокультуре (*Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter*, *Candida albicans*, *Proteus vulgaris*). В этой группе больных изменения облигатной флоры кишечника характеризовались резким снижением или дефицитом бифидо- и лактобактерий и подавлением роста нормальной кишечной палочки.

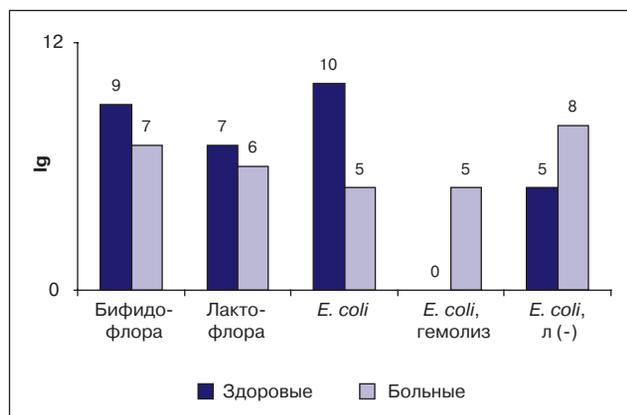
Как показали исследования, при использовании энтеросорбента ни в одном случае не наблюдалось усугубления дисбиотических нарушений, напротив, выявлена тенденция к более быстрому восстановлению облигатной микрофлоры толстой кишки (табл. 2). Так, характеристика количественного состава представителей анаэробного и аэробного звеньев микробиоценоза показала нарастание микробного числа бифидобактерий и процентного содержания нормальной кишечной палочки после курса терапии с включением энтеросорбента. В то же время содержание лактофлоры к периоду ранней реконвалесценции не изменялось по сравнению с исходным значением.

При оценке качественного состава микробного пейзажа толстой кишки установлено значительное сокращение роста кишечной палочки с измененными ферментативными свойствами, а также представителей резидентной микрофлоры — *P. vulgaris*, *C. albicans*.

В группе сравнения количественные показатели облигатной флоры толстой кишки к периоду реконвалесценции не приближались к величинам здоровых детей, а в ряде случаев, напротив, имели тенденцию к стойкому снижению. Вместе с тем, сохранялся достоверно повышенный уровень гемолитической кишечной палочки и грибов рода *Candida*, что, вероятно, обусловлено отсутствием конкурентного влияния со стороны представителей анаэробной микрофлоры и более продолжительной персистенцией возбудителя.

В целом, динамика клинических проявлений заболевания и лабораторных показателей эндогенной интоксикации позволяет оценить эффективность энтеросорбента

**Рис. 4.** Состояние микробиоценоза толстой кишки в острый период заболевания у обследованных детей



**Таблица 2.** Характеристика состояния микрофлоры в просвете толстой кишки у детей с ОКИ на фоне терапии Фильтрум-СТИ и в группе сравнения

Состав кишечной микрофлоры	Норма	1-я группа		2-я группа	
		исходно	после терапии	исходно	после терапии
<i>E. coli</i> , %	< 10	5	7	5	5
<i>E. coli</i> , гемолиз (+), %	0	5	2	5	7*
<i>E. coli</i> , лактоза (-), %	до 5	8	6	7	10*
Бифидобактерии, lg	> 8	< 6	< 7	< 6	< 6
Лактобактерии, lg	> 6	< 5	< 5	< 6	< 5
Грибы рода <i>Candida</i> , lg	< 3	> 5	> 3	> 5	> 5

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению с показателем в 1-й группе.

в терапии бактериальных ОКИ как «очень хорошую» у 63% детей, как «хорошую» — у 37%, когда при отсутствии жалоб и ненарушенном самочувствии наблюдались копроцитологические изменения, и лабораторные показатели не достигали нормальных значений. Ни в одном случае не отмечалось отрицательных эффектов терапии.

У пациентов группы сравнения, не получавших при комплексном лечении энтеросорбента, к периоду ранней реконвалесценции «очень хороший» и «хороший» результат терапии наблюдался только у 15 и 25% детей, соответственно. В большинстве случаев (60%) сохранялись клинические проявления основного заболевания за счет течения кишечного синдрома (боли в животе, метеоризм, неустойчивый характер стула), воспалительных изменений копроцитограммы (40%). Несмотря на отсутствие клинических признаков интоксикации, лабораторные пока-

затели эндотоксикоза превышали нормальные значения у 90% реконвалесцентов группы сравнения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение энтеросорбента Фильтрум-СТИ в лечении бактериальных диарей у детей существенно повышает эффективность их терапии, сокращая длительность клинических проявлений заболевания, обеспечивает высокий дезинтоксикационный эффект, снижает колонизационную активность условно-патогенных возбудителей просветной микрофлоры кишечника у реконвалесцентов ОКИ. Это позволяет рассматривать энтеросорбент как средство неспецифического этиопатогенетического воздействия, что обосновывает необходимость его раннего включения в схему комплексной терапии инфекционных диарей.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Speelman P. Acute diarrheal illness — a global perspective the management of acute diarrhea: current controversies and best practice / Materials of satellite symposium. 9 United European Gastroenterology Week. — Amsterdam, 2001.
2. Wingate D. Introduction: dogma, doubt and diarrhea the management of acute diarrhea: current controversies and best practice / Materials of satellite symposium. 9 United European Gastroenterology Week. — Amsterdam, 2001.
3. Онищенко Г.Г. Проект постановления «О профилактике острых кишечных инфекций», 2010. — URL: <http://www.rosпотребнадзор.ru>
4. Покровский В.И., Малеев В.В. Актуальные вопросы терапии и профилактики в условиях эволюции инфекционных заболеваний // Инфекционные болезни. — 2003; 1 (1): 6–8.
5. Рябиченко Е.В., Веткова Л.Г., Бондаренко В.М. Молекулярные аспекты повреждающего действия бактериальных липопо-

- лисахаридов // Микробиология, эпидемиология и иммунология. — 2004; 3: 98–105.
6. Полазян Н.М. Клинико-патогенетическое значение бактериальных токсинов в развитии особенностей течения острых кишечных инфекций. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2009. — 45 с.
7. Маржохова М.Ю., Башиева М.А. Содержание веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови, эритроцитах и моче у больных острой дизентерией Флекснера // Инфекционные болезни. — 2008; 6 (2): 33–36.
8. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации: Пособие для врачей. — СПб., 1995. — 28 с.
9. Алексеева Л.А., Бессонова Т.В., Тихомирова О.В. и др. Лабораторная оценка тяжести интоксикационного синдрома при бактериальных инфекциях у детей // Клиническая лабораторная диагностика. — 2006; 6: 35–40.