

Сравнительная эффективность энтеросорбентов при диарее у детей

П.А.Щербаков^{1,2}, В.А.Петухов²

¹Научный центр здоровья детей РАМН, Москва;

²Российский государственный медицинский университет, Москва

В статье приведены данные сравнительного анализа сорбционной активности различных адсорбентов в условиях *in vitro*. Показатели сорбционной активности фиксировались через 1, 2, 3 и 24 ч путем определения концентрации свободного эндотоксина *Salmonella abortus th.* с помощью LAL-теста, после этого высчитывалась сорбционная емкость. Как показали проведенные исследования, из представленных энтеросорбентов наибольшей скоростью поглощения эндотоксина и сорбционной емкостью обладает диоктаэдрический смектит. На основании проведенного исследования можно говорить, что диоктаэдрический смектит обладает самым широким набором основных и дополнительных свойств, позволяющим ей быть эффективным компонентом оптимальных схем, используемых для лечения диареи.

Ключевые слова: диоктаэдрический смектит, диарея, синдром раздраженного кишечника, энтеросорбент

Comparative efficacy of enterosorbents in children with diarrhea

P.L.Sherbakov^{1,2}, V.A.Petukhov²

¹Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²Russian State Medical University, Moscow

The article presents data of comparative analysis of different adsorbents sorption activity *in vitro*. The sorption capacity was calculated after determination of sorption activity indices in 1, 2, 3 and 24 hours by means of definition of concentration of free endotoxin of *Salmonella abortus th.* using LAL-test. The study has shown that the dioctaedric smectit had maximal speed of endotoxin uptake and sorption capacity among other presented enterosorbents. Based on the study, it is safe to say, that dioctaedric smectit has a widest spectrum of the basic and additional properties, which allows it to be effective component of the optimal schemes for the treatment of diarrhea.

Key words: dioctaedric smectit, diarrhea, irritable bowel syndrome, enterosorbent

Блезни органов пищеварения с каждым годом все чаще становятся предметом внимания как гастроэнтерологов, так и педиатров и терапевтов. Число детей с гастроэнтерологической патологией увеличивается и в настоящее время превышает 14 000 на 100 000 детского населения, в то время как еще в 2003 г., по данным Минздравсоцразвития России, их было менее 12 000 на 100 000 детского населения. Кроме физического страдания, гастроэнтерологические заболевания, особенно при поражении кишечника, становятся причиной и социального дискомфорта, последствия которого бывают даже более тяжелыми, чем органическое поражение кишки.

Желудочно-кишечный тракт представляет собой поверхность, площадь которой превышает несколько квадратных километров. Эта огромная территория стоит на пути между организмом и огромным количеством чужеродных веществ и микроорганизмов. Быстрое обновление эпителия желудочно-кишечного тракта, мощный кислотный барьер желудка,

высокоактивные ферменты кишечника, слизистый барьер, создаваемый в тонкой и толстой кишке, являются эффективными защитными факторами от внешнего воздействия. Этот комплекс защитных механизмов и реакций, к сожалению, не всегда справляется с агрессивным внешним воздействием, особенно если это воздействие бывает комплексным и наряду с агрессивными микроорганизмами на слизистую оболочку воздействуют различные токсины (в том числе никотин, алкоголь, некоторые химические красители и пищевые добавки). Но только воздействие внешних, пусть и агрессивных факторов, не вызывало бы столь серьезных повреждений без наличия внутренних причин, способствующих повреждению кишечника. К ним относятся врожденные аномалии и пороки развития почек, нарушения ферментной системы кишечника при синдромах нарушенного кишечного всасывания, воздействие эндотоксинов при воспалительных процессах, протекающих в других органах и системах. Под воздействием этих факторов происходит повреждение эпителия, ослабевают связи между энтероцитами, нарушается образование слизи, происходит физическое повреждение эпителиальных клеток. В результате этих процессов нарушается механизм реабсорбции жидкости в толстой кишке и, как следствие, появляются диарея и сопровождающая ее флатуленция [1, 2].

Для корреспонденции:

Щербаков Петр Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения эндоскопии, заместитель директора по лечебной и научной работе Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Моносовский проспект, 2/62

Телефон: (095) 935-6400

Статья поступила 02.02.2005 г., принята к печати 14.08.2005 г.

Одним из наглядных клинических примеров такого воздействия агрессивных факторов является развитие антибиотикоассоциированной диареи. Открытие и внедрение в клиническую практику антибиотиков произвело революцию в борьбе со многими болезнями. Однако при приеме антибиотиков у 3–12% пациентов могут появляться различные побочные реакции в виде кожной сыпи, зуда, тошноты или даже рвоты [3]. В более тяжелых случаях развивается поражение внутренних органов и систем – гемолитическая анемия, тромбоцитопения, энцефало- или нефропатия, лекарственный гепатит. Одной из актуальных проблем клинической медицины является развитие у пациентов на фоне применения антимикробных препаратов антибиотикоассоциированных диарей (ААД). По данным различных авторов, частота развития ААД у госпитализированных пациентов, в зависимости от их профиля, класса используемых препаратов и действия predisposing факторов может варьировать от 3 до 29% [4]. Антибиотикоассоциированную диарею особенно часто вызывают клиндамицин, ампициллин, пенициллин, цефалоспорины, тетрациклин, эритромицин [5, 6]. При этом способ приема антибиотика особой роли не играет. Так, при их приеме внутрь происходит местное воздействие антибиотика непосредственно на слизистую оболочку тонкой кишки. При парентеральном введении антибиотика воздействуют на микробиоценоз кишечника, выделяясь со слюной, желчью, секретами тонкой и толстой кишок. Симптомы ААД у большинства больных

обычно появляются во время лечения, а у 30% – спустя 1–10 дней после его прекращения. Непосредственным этиологическим фактором ААД большинство исследователей считают клостридии, в частности *Clostridium difficile* [7]. Среди взрослого населения уровень его носительства составляет 2–3%. Условиями размножения *C. difficile* являются анаэробная среда и угнетение роста нормальной флоры кишечника. Клинические проявления ААД варьируют от легкой диареи до тяжелого псевдомембранозного колита. Последний представляет собой острое заболевание кишечника, развивающееся как осложнение антибактериальной терапии [8]. В связи с антибиотикотерапией отмечено появление новых форм заболевания (патоморфоз), вызываемых условно патогенными бактериями и изменившими свойства представителями нормальной флоры (*E. coli*). Все это свидетельствует о наличии обратной связи – влияния микрофлоры на организм.

Следует помнить, что помимо антибиотиков и другие лекарственные препараты способны вызывать микробиологические нарушения. Это и наркотические и местноанестезирующие вещества, рвотные, обволакивающие, адсорбирующие, слабительные, отхаркивающие, желчегонные и другие средства, изменяющие моторику и образование слизи. Все эти агрессивные факторы могут воздействовать не только непосредственно на эпителий кишечника, но и на микрофлору, обитающую в кишке и вносящую огромный вклад в процесс переработки и утилизации непереварен-

СМЕКТА

АДСОРБЕНТ + ЦИТОМУКОПРОТЕКТОР

При диарее СМЕКТА для быстрого эффекта

- ✓ Эффективна при диарее любого генеза
- ✓ Назначается с первых дней жизни
- ✓ Входит в российские стандарты лечения диарей у детей

 **IPSEN**
Innovation for potent care

Россия – 109147 Москва – ул. Таганская, 19
Тел. +7 (095) 258 5400 – Факс +7 (095) 258 5401

ных остатков пищи. Нарушение баланса между патогенными и непатогенными микроорганизмами, обитающими в кишечнике, может привести к развитию дисбиотических реакций, что, в свою очередь, влечет за собой появление метеоризма и диареи. Потенциальными дисбиотическими агентами могут быть некоторые психотропные препараты, соли тяжелых металлов, некоторые антигистаминные препараты, лекарства, содержащие эфирные масла, красители, отбельные антисептики, противоопухолевые средства, способные ингибировать рост различных представителей нормальной микрофлоры. Различные иммуномодулирующие агенты, изменяя общий и локальный иммунный ответ макроорганизма, также способны нарушать нормальные взаимоотношения хозяина и его микрофлоры. Нарушение микророзкологии кишечника приводит к ряду существенных расстройств гомеостаза. Дисбактериоз сопровождается значительным снижением бактерицидной активности сыворотки крови и активности лизоцима. Отмечается функциональная неполноценность Т-клеточного звена иммунитета, снижение относительного количества Т-лимфоцитов в сочетании с дисферментемией, а также изменения в системе фагоцитоза. Страдает и гуморальный иммунитет: выявляется дисиммуноглобулинемия, чаще всего регистрируется дефицит иммуноглобулина А.

Дисбактериоз приводит к расстройствам ферментативной и всасывающей функции кишечника. При хронизации патологии доминируют синдром нарушенного кишечного всасывания, непереносимость ди- и моносахаридов, различных пищевых продуктов (белков коровьего молока, глютенa и пр.).

Можно констатировать, что следствием дисбактериоза тонкой кишки являются разнообразные метаболические нарушения, клинические проявления которых выдвигаются на передний план. Это состояние в последнее десятилетие выделено в синдром контаминированной тонкой кишки (*bacterial overgrowth syndrome*), проявляющийся дефектом всасывания широкого круга веществ (углеводов, воды, электролитов, витаминов, минералов).

Расщепление жирных кислот бактериями вызывает образование большого количества жирных кислот в полости кишечника, что обуславливает развитие стеатореи. Неабсорбированные жирные кислоты образуют в тонкой кишке нерастворимые кальциевые и магниевые мыла, снижая тем самым всасывание кальция и магния.

Нарушается и абсорбция углеводов, которые подвергаются кислому брожению и метановому гниению. Это способствует появлению в полости кишки огромного количества дрожжевых грибов. В результате бактериальной ферментации неабсорбированных углеводов увеличивается количество выделяющихся с калом жирных кислот, усугубляется стеаторея.

Кроме того, причина развития диареи может быть и не связана с каким-либо органическим процессом в организме или нарушением баланса микрофлоры. В частности, развитие синдрома раздраженного кишечника также может стать причиной появления неустойчивого стула. Синдром раздраженного кишечника представляет собой комплекс функциональных нарушений работы кишечника. При развитии синдрома с преобладанием диареи больные часто жалуются на

интерметирующее нарушение стула, длящееся в течение нескольких недель, а иногда и нескольких лет. При этом диарея часто проявляется только по утрам. После трех-четырехкратного отхождения неоформленных каловых масс состояние больного остается удовлетворительным в течение всего дня. Именно этим во многом и объясняется то, что большинство пациентов не обращаются к врачу. Больные зачастую относят свой недуг к индивидуальным особенностям организма, «привыкают» к своеобразному режиму утреннего многократного разжиженного стула и не обращаются за медицинской помощью, так как их состояние в течение длительного времени сохраняется неизменным. В то же время постоянная диарея может приводить к большому выделению клетками эпителия слизистой оболочки кишечника слизи. Вместе со слизью в просвет кишечника зачастую выделяются и различные микроэлементы – натрий, хлор, бикарбонаты, увеличивается потеря воды, снижается активность ферментов (инвертазы). Все это может со временем приводить к формированию органического поражения слизистой оболочки кишечника.

Лечение диареи и метеоризма должно быть комплексным. В первую очередь необходимо нейтрализовать причину, вызвавшую эти состояния. При недостаточности ферментной активности следует использовать заместительную ферментную терапию. При развитии антибиотикоассоциированной диареи следует исключить прием вызвавших диарею препаратов. Для восстановления микророзкологического баланса усилия должны проводиться двумя параллельными путями. С одной стороны, необходимо избавить организм от избыточного количества патогенных микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности – разного рода шлаков и токсинов. При выраженной степени дисбиоза целесообразно назначение бактериофагов, прицельно воздействующих на определенные микроорганизмы. При менее выраженной степени дисбиоза, которая чаще встречается при хеликобактериозе и после эрадикационной терапии, необходимо нейтрализовать патологическое воздействие шлаков и токсинов микроорганизмов. Лечение синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи основывается на назначении диеты с исключением продуктов, содержащих большое количество грубых растительных волокон, бобовых, продуктов, вызывающих бродильные процессы. Лекарственная терапия основывается на назначении традиционной фитотерапии (черемуха, лапчатка, черника), препаратов, ингибирующих моторику кишечника (лоперамид), а также адсорбентов.

В настоящее время существует достаточно большое количество различных, высокоактивных адсорбентов: диоктаэдрический смектит (Смекта, Beaufour Ipsen Industrie, Франция), Фильтрум, Лактофильтрум, Полифепан, активированный уголь, Полисорб, Энтеросгель. С целью сравнения их сорбционной активности на кафедре факультетской хирургии Российского государственного медицинского университета в рамках программы по изучению синдрома кишечной недостаточности в хирургии было проведено специальное исследование по изучению сорбционной емкости различных энтеросорбентов. Сравнение препаратов проводилось *in vitro*, с соблюдением одинаковых экспериментальных условий: равное количество адсорбентов помеща-

Сравнительная эффективность энтеросорбентов при диарее у детей

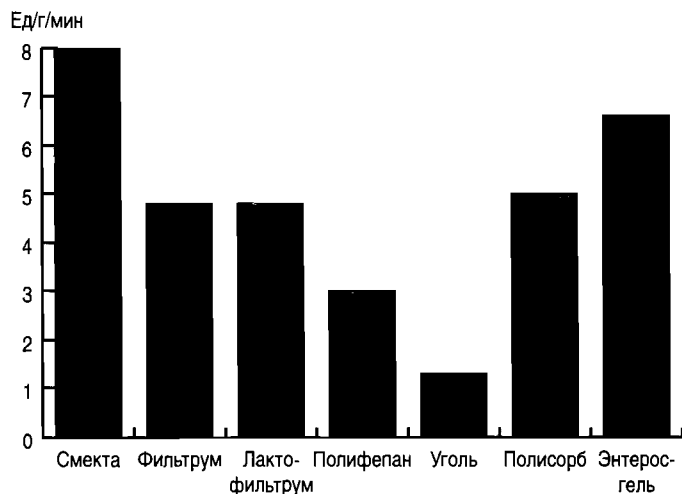


Рис. 1 Скорость поглощения эндотоксина различными сорбентами (1-й час сорбции).

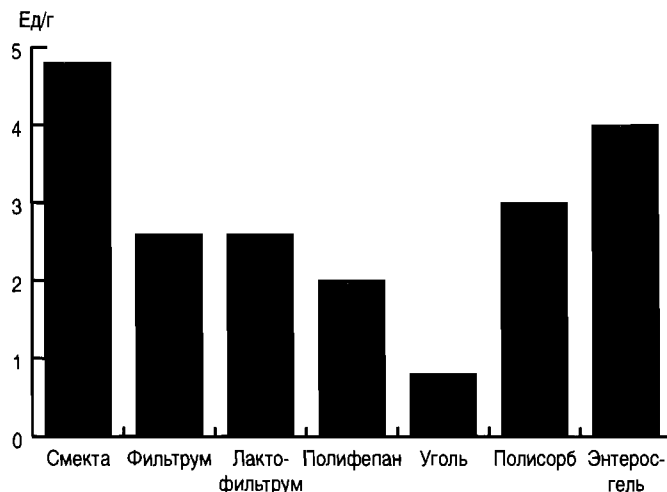


Рис. 3. Сорбционная емкость энтеросорбента (1-й час сорбции).

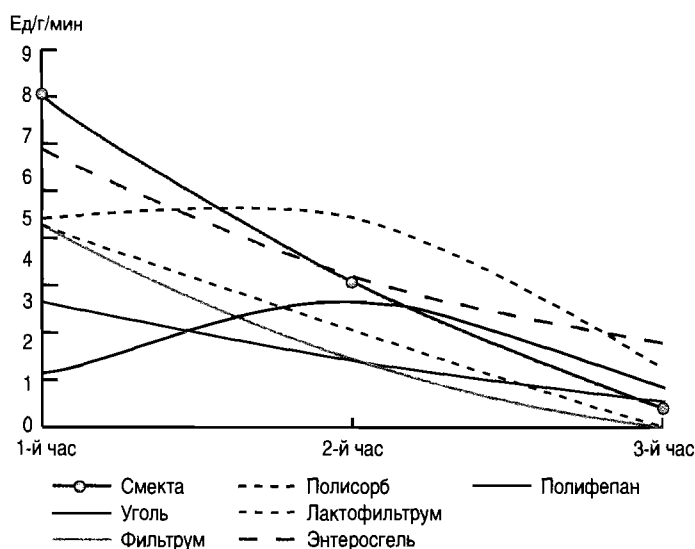


Рис. 2. Динамика скорости поглощения эндотоксина за 1–3 часы сорбции.

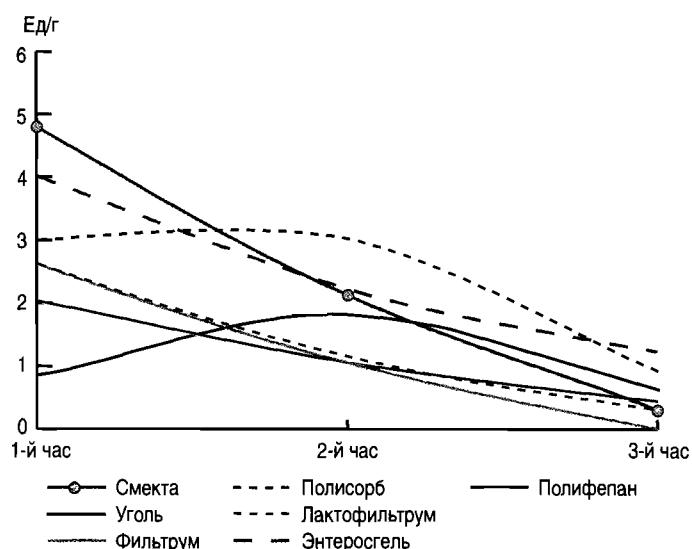


Рис. 4. Динамика сорбционной емкости за 1–3 часы сорбции.

лось в депирогенизированную пробирку, в которую добавлялось строго определенное (равное для всех адсорбентов) количество раствора эндотоксина *Salmonella abortus th*. Показатели сорбционной активности фиксировались через 1, 2, 3 и 24 ч путем определения концентрации свободного эндотоксина с помощью LAL-теста. После этого высчитывалась сорбционная емкость. Как показали проведенные исследования, из представленных энтеросорбентов наибольшей скоростью поглощения эндотоксина обладает Смекта (рис. 1, 2), сохраняя лидирующее положение в течение 1 ч. Второе и третье место по скорости поглощения разделили между собой Энтеросгель и Полисорб. При этом широко распространенные сорбенты, такие как Полифепан и активированный уголь, не показали удовлетворительных результатов и заняли предпоследнее и последнее место соответственно.

При анализе сорбционной емкости энтеросорбентов, которая определялась как отношение концентрации токсина после сорбции к объему сорбента, было наглядно показано, что Смекта несколько опережает Энтеросгель, занимая и в

этой сравнительной группе лидирующую позицию (рис. 3, 4). Причем эти значения сохранились и при анализе средней суточной сорбционной емкости препарата (рис. 5).

Таким образом, на основании проведенного исследования, можно говорить, что Смекта (диоктаэдрический смектит) обладает самым широким набором основных и дополнительных свойств, позволяющим ей быть эффективным компонентом оптимальных схем, используемых для лечения диареи. Субъединицы смектита, объединяясь между собой, покрывают значительную часть поверхности слизистой оболочки кишки. При этом проявляется тройное воздействие препарата на кишку. На пластинах препарата осаждаются простые ионы, соляная кислота, газы. Между пластинами собираются небольшие молекулы различных химических препаратов, желчные кислоты, на периферии препарата осаждаются крупные молекулы и бактерии.

Смекта – это единственный на сегодняшний день в России представитель класса сорбентов-цитомукопротекторов. Преимуществом Смекты перед другими энтеросорбентами является комплексный механизм ее действия.

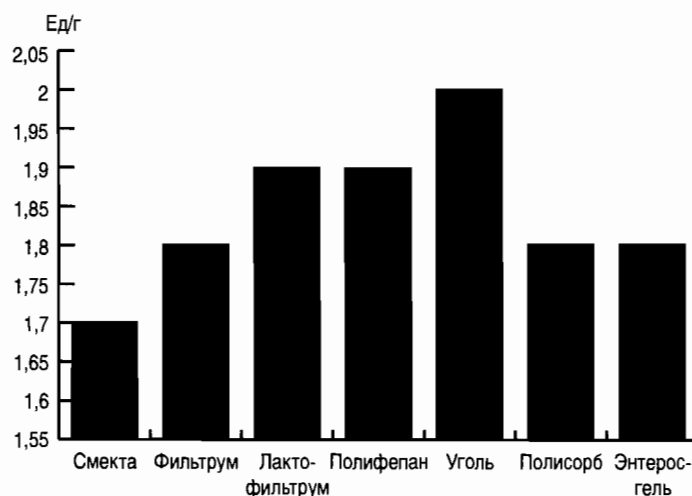


Рис. 5. Сорбционная емкость энтеросорбента за 24 часа сорбции.

В связи с высокой текучестью, обволакивающей способностью, обусловленными листовидной структурой, смектит обладает высокой сорбционной способностью. При этом он способен фиксировать на себе и выводить патогенные микроорганизмы (шигеллы Зоне, сальмонеллы, кампилобактеры, холерные вибрионы) и ротавирусы, их токсины и метаболиты, а также желчные кислоты, кишечные газы, неперева- ренные углеводы.

Смекта проникает в слизистый (муциновый) слой кишечника, взаимодействует с гликокаликсом, увеличивает образование защитного желеобразного слоя и улучшает его качество. Это позволяет Смекте защищать слизистую кишки

от различных раздражителей, в том числе ионов водорода, энтеробактерий и их токсинов.

Препарат стандартизирован и производится по стандартам GMP, имеет хорошую совместимость с внутренней средой организма, высокий профиль безопасности, поскольку не метаболизируется в желудочно-кишечном тракте и количественно выводится из последнего естественным путем.

Таким образом, использование высокоактивных адсорбентов в клинической практике позволит не только избавить больного от физического страдания, но и снимет психоэмоциональный дисбаланс, развивающийся на фоне нарушения работы кишечника.

Литература

1. Шендеров Б.А. Антимикробные препараты и нормальная микрофлора. Проблемы и возможные пути их решения. Антибиотики и химиотер 1988; 12: 921–6.
2. Finland M. Hospital epidemiology: antibiotic usage and control. In: van der Waaij D., Verhoef J., eds. New Criteria for Antibiotic Therapy. Amsterdam; 1979; 253–67.
3. Навашин С.М. Введение. РМЖ 1997; 5(21): 1–3.
4. McFarland L.V., Mulligan M.E., Kwok R.Y., Stamm W.E. Nosocomial acquisition of Clostridium difficile in infection. N Engl J Med 1989; 320: 204–10.
5. Taylor M., Ajayi F., Almond M. Enterocolitis caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Lancet 1993; 342: 804.
6. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002; 346: 334–9.
7. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Антибиотикоассоциированная диарея и псевдомембранозный колит. Консилиум медикум 2002; 4(6): 12–7.
8. Григорьева Г.А. Ассоциированная с лечением антибиотиками диарея и псевдомембранозный колит (диагностика и лечение). Тер. арх. 2001; (8): 75–8.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Исходы гиперчувствительности дыхательных путей к гистамину и постнагрузочного бронхоспазма в детстве, протекающих асимптоматически, у взрослых

Результаты исследований, посвященных клиническим исходам во взрослом периоде бессимптомной гиперчувствительности дыхательных путей (ГДП) к гистамину или постнагрузочного бронхоспазма (ПБ), выявленного в детском возрасте, противоречивы. В связи с этим, датскими исследователями были проанализированы данные 12-летнего проспективного наблюдения разнородной популяции детей в возрасте от 7 до 17 лет, которые на момент обследования не страдали бронхиальной астмой. Всем детям было проведено определение ГДП к гистамину, ПБ, исследование функции внешнего дыхания и чувствительности к аэроаллергенам.

Из 281 участника исследования у 58 (22%) была выявлена ГДП к гистамину, у 33 (12%) имелся ПБ, а 82 (29%) – ГДП к гистамину и/или ПБ. К завершению исследования у 37,9% пациентов, имевших ГДП к гистамину, и 30% пациентов с ПБ развилась бронхиальная астма, по сравнению с только 5% пациентов, у которых результаты этих исследований были отрицательными. Значимыми факторами риска развития бронхиальной астмы у пациентов с ГДП к гистамину были наличие бронхиальной астмы у родителей (вероятность успешного исхода [ВУИ], 12,6; 95% доверительный интервал [ДИ], 1,5–108,5), наличие домашних животных (ВУИ, 6,0; 95% ДИ, 1,2–19,6), а также наличие дерматита и/или ринита в детстве (ВУИ, 2,2; 95% ДИ, 1,1–5,1). Для пациентов с ПБ факторов риска развития бронхиальной астмы выявлено не было.

Таким образом, бессимптомные ГДП к гистамину и ПБ предшествуют последующему развитию бронхиальной астмы во взрослом периоде, а генетическая предрасположенность к бронхиальной астме, наличие домашних животных и сопутствующий дерматит или ринит повышают риск развития астмы у пациентов с ГДП к гистамину.

Источник: Porsbjerg C., von Linstow M.L., Ulrik C.S., et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005; 95(2): 137–42.