

Сорбционная и цитомукопротективная терапия острых кишечных инфекций

А. В. Горелов^{1,2}, А. А. Плоскирева¹

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России

Цель исследования: анализ эффективности современных подходов к сорбционной и цитомукопротективной терапии острых кишечных инфекций (ОКИ).

Дизайн: ретроспективный сравнительный анализ (этап 1) и проспективное, рандомизированное, открытое, сравнительное, наблюдательное клиническое исследование (этап 2).

Материалы и методы. На первом этапе сравнивались эффективность подходов к сорбционной терапии (диоктаэдрический смектит, полиметилсилоксана полигидрат, кремния диоксид коллоидный, лигнин гидролизный, каолин) у 123 детей с ОКИ в возрасте от 6 месяцев до 12 лет. Вторым этапом была оценка эффективности добавления комплексного препарата желатина танната к базисной терапии у 50 детей с ОКИ того же возраста.

Результаты. Самые высокие показатели клинической эффективности получены для диоктаэдрического смектита, самые низкие — для каолина. Выявлена обратная линейная зависимость между сорбционной емкостью препарата и его эффективностью (коэффициент достоверности аппроксимации — 0,96).

Дополнительное применение желатина танната снижало медиану клинической эффективности (срок выздоровления 50% пациентов) с 2,8 до 1,7 суток и статистически значимо уменьшало интегральный индекс клинических симптомов.

Заключение. Оптимальное соотношение сорбционной емкости и эффективности позволяет отнести диоктаэдрический смектит к препаратам выбора при ОКИ. Включение в схему комплексной терапии ОКИ желатина танната сокращает сроки и выраженность диареи и синдрома обезвоживания.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, сорбенты, диоктаэдрический смектит, цитомукопротективная терапия.

Adsorbents and Cyto- and Mucoprotective Agents Used to Treat Acute Intestinal Infections

A. V. Gorelov^{1,2}, A. A. Ploskireva¹

¹ Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance, Moscow

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

Study Objective: To analyze the effectiveness of currently used approaches that use adsorbents and cyto- and mucoprotective agents to treat acute intestinal infections (AII).

Study Design: This study consisted of a retrospective comparative analysis (stage 1) and a prospective, randomized, open-label, comparative, observational clinical study (stage 2).

Materials and Methods: At stage 1, different approaches to using adsorbents (dioctahedral smectite, polymethylsiloxane polyhydrate, colloidal silicon dioxide, lignin hydrolysed, and kaolin) were compared in terms of their effectiveness in 123 pediatric patients, 6 months to 12 years of age, who had AII.

The study's second stage included an efficacy assessment of adding gelatin tannate, a combination product, to background treatment in 50 age-matched pediatric patients with AII.

Study Results: Dioctahedral smectite showed the highest clinical effectiveness, and kaolin was clinically the least effective. In this study, a reverse linear relationship was established between the drug's absorption capacity and its effectiveness (coefficient of determination 0.96). Adding gelatin tannate reduced the median clinical effectiveness (time to recovery of 50% of patients) from 2.8 to 1.7 days and significantly reduced an integral index of clinical symptoms.

Conclusion: An optimal combination of absorption capacity and clinical effectiveness makes dioctahedral smectite one of the most recommended medications for patients with AII. Gelatin tannate, added to a combination treatment regimen for AII, reduces the duration and intensity of diarrhea and dehydration.

Keywords: acute intestinal infections, adsorbents, dioctahedral smectite, cyto- and mucoprotective agents.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) до настоящего времени сохраняют значимость в структуре инфекционной патологии. В Российской Федерации в 2015 г. заболеваемость ОКИ, вызванными установленными бактериальными и вирусными возбудителями, а также пищевыми токсикоинфекциями установленной этиологии, составила 168,14 случая на 100 000 населения, при этом в педиатрической практике данный показатель был значительно выше — 837,77 случая. Для ОКИ неустановленной этиологии за указанный период, по данным Роспотребнадзора, показатель заболеваемости был 346,42 случая на

100 000 населения, а среди детей до 14 лет включительно — 1272,28 случая [4].

Распространенность ОКИ во всем мире, возможность развития летальных исходов, особенно в педиатрической практике, диктуют необходимость оптимизировать терапевтические подходы в соответствии с современными научными данными.

В настоящее время общепризнанна высокая клиническая эффективность раннего назначения пациентам с ОКИ препаратов, обладающих сорбционным действием, что было доказано в клинических исследованиях [2]. При этом данная группа лекарственных средств демонстрирует положительные тера-

Горелов Александр Васильевич — д. м. н., профессор, руководитель клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора»; профессор кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: stie@rcr.ru

Плоскирева Антонина Александровна — к. м. н., доцент, старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора». 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. E-mail: antonina@ploskireva.com

пептические эффекты при ОКИ различной этиологии. Наиболее перспективным направлением в совершенствовании терапии ОКИ является использование средств, обладающих цитомукопротективным действием. Ранее данные эффекты были описаны для диоктаэдрического смектита [1, 8, 13, 14].

В настоящее время разработан комплексный препарат дубильной кислоты (танина) и желатина — желатина таннат, обладающий цитомукопротективным действием в отношении слизистой оболочки кишечника благодаря своей способности образовывать на ее поверхности пленку, что позволяет уменьшить повреждение слизистой оболочки ЖКТ возбудителями ОКИ [7, 11, 12]. За рубежом данная лекарственная композиция продемонстрировала свою эффективность в доклинических и клинических исследованиях, в том числе в педиатрической практике [6, 10, 15].

Цель исследования: анализ эффективности современных подходов к сорбционной и цитомукопротективной терапии ОКИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в два этапа. Первым этапом был сравнительный анализ клинической эффективности разных подходов к сорбционной терапии, проведенный ретроспективно на основе данных о 123 пациентах в возрасте от 6 месяцев до 12 лет, госпитализированных с ОКИ в детскую инфекционную больницу № 5 г. Москвы (главный врач — Е. В. Власов) в 2009–2011 гг. Для лечения этих пациентов использовались различные препараты: диоктаэдрический смектит (26 больных), полиметилсилоксана полигидрат (25 пациентов), кремния диоксид коллоидный (22 ребенка), лигнин гидролизный (20 детей) и каолин (30 пациентов).

Вторым этапом исследования являлась оценка эффективности комплексного препарата желатина таннат, которая проводилась в ходе проспективного, рандомизированного, открытого, сравнительного, наблюдательного клинического исследования. В нем приняли участие 50 детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет, больных ОКИ и госпитализированных в Мытищинскую городскую клиническую больницу (главный врач — В. А. Янин). Пациенты были рандомизированы на две группы. В *основной группе* в составе комплексной терапии дети получали желатина таннат (режим дозирования: дети до 3 лет — по 1 пакетик с интервалом 4–6 часов до исчезновения симптомов диареи, не более 6 пакетиков в сутки; дети от 3 до 12 лет — по 1–2 пакетика, в зависимости от степени выраженности диареи, с интервалом 4–6 часов до исчезновения симптомов диареи) и диоктаэдрический смектит в возрастных дозах. В *группе сравнения* больным назначали стандартную терапию, сорбционная составляющая была представлена диоктаэдрическим смектитом. Рандомизация осуществлялась путем чередования отнесения пациентов к той или иной группе в порядке поступления больных в стационар. В основную группу были включены 24 пациента в возрасте от 6 месяцев до 12 лет 3 месяцев, в группу сравнения — 26 детей в возрасте от 7 лет до 11 лет 5 месяцев. Перед началом терапии группы были сопоставимы между собой по всем основным характеристикам (пол, возраст, этиология основного заболевания, отягощенность преморбидного фона).

Базисная терапия в обеих группах включала в себя сорбенты, средства для оральной/парентеральной регидратации, антибактериальную/противовирусную терапию по показаниям, пробиотики, а также симптоматическую терапию по показаниям (жаропонижающие лекарственные средства, ферментные, антигистаминные препараты и др.).

Назначение препаратов осуществлялось в соответствии с рекомендованными возрастными дозами и схемами, указанными в инструкциях по применению.

Клиническую оценку эффективности терапии проводили по динамике интегрального индекса клинических симптомов (ИИКС) [3]; длительности субъективных жалоб пациентов и клинических проявлений ОКИ (диарея, интоксикация, повышенная температура, рвота, обезвоживание, боли в животе, метеоризм); доле пациентов с развившимися осложнениями (патология сердечно-сосудистой системы, бактериальные осложнения, инфекции мочевыводящих путей, патология поджелудочной железы и гепатобилиарной системы); динамике лабораторных показателей и частоте развития нежелательных явлений на фоне лечения, а также на основании расчета медианы клинической эффективности (срока выздоровления 50% пациентов).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы Microsoft Excel и включала в себя определение процентного выражения ряда показателей, среднего арифметического (M) и стандартной ошибки среднего арифметического (m). Для оценки статистической значимости различий между показателями использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из ключевых клинических проявлений ОКИ является диарейный синдром. В ходе первой части исследования была проведена оценка динамики купирования данного синдрома у пациентов, в терапии которых использовались различные сорбенты (рис. 1).

Наиболее быстро диарея купировалась при применении диоктаэдрического смектита — медиана клинической эффективности достигла 2,8 суток. Это подтверждает данные, полученные ранее в плацебо-контролируемом исследовании, где медиана его клинической эффективности составила 68,2 часа [9].

Сравнительный анализ медиан клинической эффективности различных сорбентов показал минимальные значения медианы (т. е. наиболее высокие показатели клиниче-

Рис. 1. Динамика купирования диарейного синдрома при использовании различных препаратов сорбционного действия, %.
Примечание. Перпендикулярами указаны медианы клинической эффективности

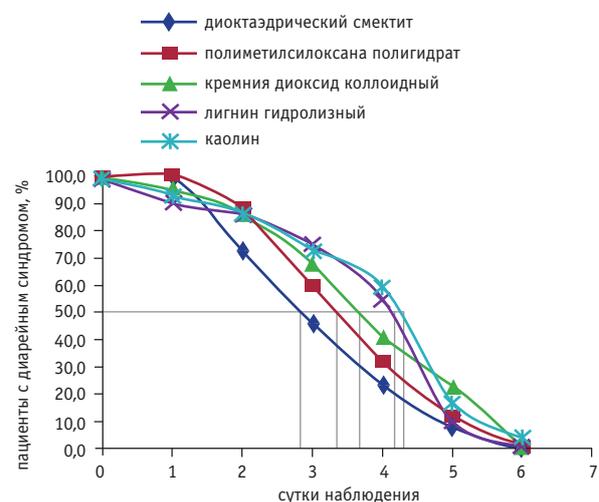


Рис. 2. Медианы клинической эффективности различных препаратов сорбционного действия, сутки



ской эффективности по купированию диарейного синдрома) у диоктаэдрического смектита (рис. 2).

В рассматриваемой группе препаратов был проведен расчет среднего арифметического, медианы и стандартного отклонения для показателя медианы клинической эффективности. Среднее арифметическое составило 3,7 суток, стандартное отклонение — 0,61 суток. Медиана пришлась на 3,6 суток, а двойное стандартное отклонение (2SD) составило 1,23 суток. Это позволило в нашем исследовании выделить препараты с приемлемой клинической эффективностью, не выходящие за уровень 2SD (лигнин гидролизный, кремния диоксид коллоидный, полиметил-силоксана полигидрат), с высоким уровнем эффективности (диоктаэдрический смектит) и с низким уровнем эффективности (каолин).

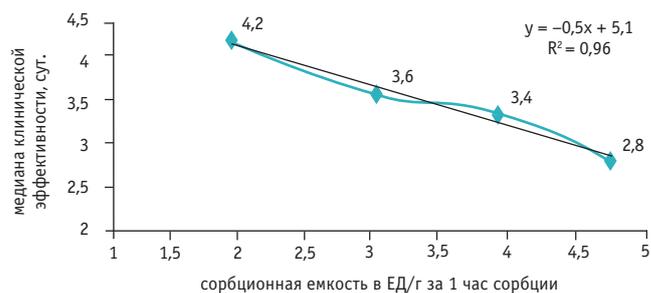
После исследования сорбционной емкости различных сорбентов [5] и получения данных по клинической эффективности изучалась их взаимосвязь (рис. 3).

Была получена обратная линейная зависимость с высоким уровнем статистической значимости (коэффициент достоверности аппроксимации — 0,96) между сорбционной емкостью препарата и его клинической эффективностью: чем выше сорбционная емкость, тем меньше медиана клинической эффективности сорбента и, следовательно, тем выше его клиническая эффективность. Таким образом, установление зависимости между сорбционной емкостью сорбента и его клинической эффективностью позволяет не только определить препараты для терапии ОКИ из числа существующих лекарственных средств, но и заранее предсказать клиническую эффективность создаваемых препаратов.

Патогенетически оправданным является совершенствование терапевтических подходов при ОКИ в направлении обеспечения цитомукопротекции. Известно, что, помимо сорбционных свойств, диоктаэдрический смектит обладает цитомукопротективным эффектом в отношении слизистой оболочки ЖКТ. Усиление цитомукопротективного действия возможно при назначении в составе комплексной терапии желатина танната, эффекты которого показаны в зарубежных исследованиях [10, 11, 15]. При изучении клинической эффективности желатина танната в составе комплексной терапии ОКИ у детей нами получены следующие результаты.

Основным показателем эффективности терапии был ИИКС [3]. В ходе клинического наблюдения со 2-го дня болезни (через 24 часа от начала терапии) и до 5-го дня болезни (4-х суток терапии) в основной группе отмечалось статистически значимо более выраженное снижение данного показателя (рис. 4). Значения ИИКС, находящиеся в пределах от 0% до 35%, свидетельствуют о легкой форме заболевания, от 36% до 70% — о среднетяжелой, а 71% и более — о тяжелой форме болезни.

Рис. 3. Зависимость клинической эффективности от сорбционной емкости препарат, сутки



Как видно из рисунка 4, суммарная оценка ИИКС в основной группе начиная со 2-го дня болезни (1-х суток терапии) уже указывала на легкие проявления ОКИ, тогда как в группе сравнения на 2-й день болезни она продолжала оставаться в зоне значимой, относящихся к среднетяжелым проявлениям заболевания.

Динамика купирования диарейного синдрома показала большую клиническую эффективность комплексной терапии ОКИ у детей с использованием желатина танната и сорбционного препарата, чем терапии только сорбционным препаратом: медиана клинической эффективности при применении только диоктаэдрического смектита составила 2,8 суток, а в группе, где использовались желатина таннат и диоктаэдрический смектит, — 1,7 суток (рис. 5).

В целом динамика нормализации показателей стула у больных основной группы была более благоприятной: статистически значимо большую выраженность имело уменьшение частоты жидкого стула (рис. 6). На 3-й день болезни (2-е сутки лечения) у пациентов основной группы высокая частота стула (10 раз в сутки и более) не фиксировалась, в то время как в группе сравнения она сохранялась у 30,8% детей ($p < 0,01$). Аналогичная картина наблюдалась на 4-й день болезни (3-и сутки лечения) ($p < 0,05$).

Начиная с 3-го дня болезни (2-х суток лечения) ни в одной из групп не было зарегистрировано рвоты у пациентов. На 2-е сутки болезни (1-е сутки лечения) статистически значимых различий по данному клиническому проявлению между группами получено не было.

Через 24 часа с момента начала лечения сухость кожных покровов (как один из маркеров синдрома обезвоживания) отмечалась у 52,4% пациентов основной группы и у 80,8%

Рис. 4. Динамика средних значений интегрального индекса клинических симптомов (ИИКС) в сравниваемых группах, %

* $P < 0,05$

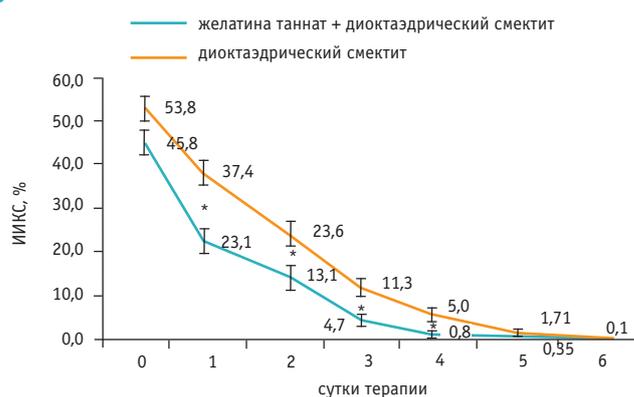
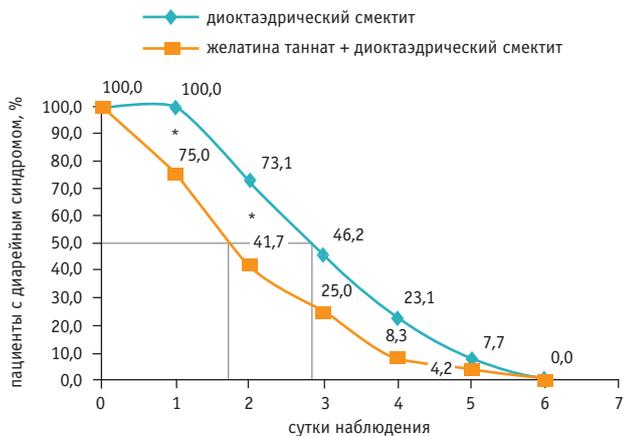


Рис. 5. Динамика купирования диарейного синдрома в сравниваемых группах, %.

* $P < 0,05$.

Примечание. Перпендикулярами указаны медианы клинической эффективности



детей в группе сравнения ($p < 0,05$). Это нашло отражение в динамике купирования эксикоза ко 2-м суткам лечения: отсутствие эксикоза было зафиксировано у большинства (66,7%) пациентов основной группы и у 26,9% больных группы сравнения ($p < 0,01$). В структуре эксикоза в группах также были получены статистически значимые различия. Так, на 2-е сутки болезни (1-е сутки лечения) у пациентов основной группы эксикоз II степени не наблюдался, в то время как в группе сравнения он был зафиксирован у 19,2% больных ($p < 0,01$).

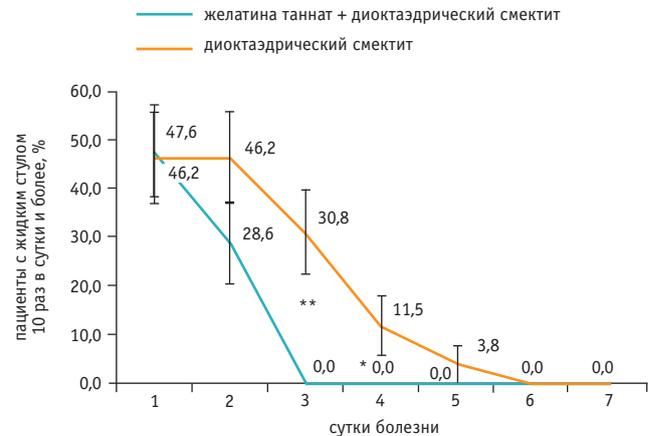
Поражение нервной системы оценивалось комплексно: учитывались изменения активности ребенка, нарушения сна и эмоционального статуса. В основной группе было получено статистически значимо более быстрое купирование симптомов поражения нервной системы (нормализация активности ребенка, показателей сна и эмоционального статуса) ($p < 0,05$).

Статистически значимых различий по динамике лихорадочной реакции, интоксикационного синдрома, метеоризма,

Рис. 6. Доли детей, имеющих жидкий стул с частотой 10 раз в сутки и более, от общего числа детей в группах в динамике, %.

* $P < 0,05$.

** $P < 0,01$



большей в животе в группах получено не было. Нежелательных явлений в основной группе и группе сравнения не выявлено. Ситуации, требующие отмены исследуемой терапии, не регистрировались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптимальное соотношение сорбционной емкости и клинической эффективности продемонстрировал энтеросорбент диоктаэдрический смектит, что позволяет отнести его к препаратам выбора при острых кишечных инфекциях (ОКИ). Препаратами с приемлемым уровнем клинической эффективности являются лигнин гидролизный, кремния диоксид коллоидный, полиметилсилоксана полигидрат. Каолин можно отнести к лекарственным средствам с низким уровнем клинической эффективности при ОКИ.

Включение в схему комплексной терапии желатина танната позволяет сократить сроки и выраженность диарейного синдрома и синдрома обезвоживания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горелов А. В. Современные подходы к стартовой терапии острых кишечных инфекций у детей // *Вопр. соврем. педиатрии*. 2003. Т. 2. № 3. С. 17–20.
2. Горелов А. В. Терапия острых кишечных инфекций у детей в современных условиях // *Вопр. соврем. педиатрии*. 2004. Т. 3. № 4. С. 72–78.
3. Горелов А. В., Горелова Е. А., Плоскирев А. Е., Плоскирева А. А. Способ оценки степени тяжести острых кишечных инфекций у детей. Патент на изобретение RU 2525050 С1. М., 2012. 12 с.
4. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь — декабрь 2015 года (по данным формы № 1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). URL: http://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=5525 (дата обращения — 10.02.2016).
5. Щербakov П. Л., Петухов В. А. Сравнительная эффективность энтеросорбентов при диарее у детей // *Вопр. соврем. педиатрии*. 2005. Т. 4. № 4. С. 86–90.
6. Allegrini A., Costantini M. Gelatine tannate for the treatment of acute diarrhoea in adults // *J. Gastrointest. Digest. Sys.* 2012. N 2. P. 110.
7. Cohen M. A. A., Di F. M. Gelatine tannate and associations thereof for use in the treatment of inflammatory gastrointestinal diseases. Patent EP 2526939 A1. Paris, 2012. 23 p.

8. Droy M. T., Fauchere J. I., Moyen E. N. Morphological lesions of intestinal mucosa in *Campylobacter jejuni* infection: protective effect of smectite and erythromycin // *Gastroenterology*. 1985. Vol. 88. N 5. P. 1369.
9. Dupont C., Foo J. L., Garnier P., Moore N. et al.; Peru and Malaysia Diosmectite Study Groups. Oral diosmectite reduces stool output and diarrhea duration in children with acute watery diarrhea // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. Vol. 7. N 4. P. 456–462.
10. Esteban Carretero J., Durbán Reguera F., López-Argüeta Alvarez S., López Montes J. A comparative analysis of response to vs. ORS + gelatin tannate pediatric patients with acute diarrhea // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2009. Vol. 101. N 1. P. 41–48.
11. Frasca G., Cardile V., Puglia C., Bonina 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.
12. Haslam E. Natural polyphenols (vegetable tannins) as drugs: possible modes of action // *J. Nat. Prod.* 1996. Vol. 59. N 2. P. 205–215.
13. Navetat H., Espinasse J. Infection par le Rotavirus chez le veau: effet protecteur de la smectite // *Bull. Acad. Vet. de France*. 1987. Vol. 60. P. 55–61.
14. Rey C. Rotavirus viral diarrhoea. The advantages of Smectite // *Intern. Rev. Pediatr.* 1989. Vol. 196. P. 26–30.
15. Ruszczynski M., Urbańska M., Szajewska H. Gelatin tannate for treating acute gastroenteritis: a systematic review // *Ann. Gastroenterol.* 2014. Vol. 27. N 2. P. 121–124.

Библиографическая ссылка:

Горелов А. В., Плоскирева А. А. Сорбционная и цитомукопротективная терапия острых кишечных инфекций // *Доктор.Ру*. 2016. № 6 (123). С. 20–23.