



УДК 616.34-008.314.4+615.246.8]-053.2

ЮЛИШ Е.И.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

АНТИСЕКРЕТОРНАЯ ТЕРАПИЯ ДИАРЕЙ У ДЕТЕЙ

Резюме. В работе представлены современные данные о распространенности, причинах, основных патогенетических механизмах острых диарей у детей. Рассмотрены направленные терапевтические подходы к контролю секреторных диарей, новые патогенетические средства для их лечения.

Ключевые слова: диареи, дети, лечение.

Острые диарейные заболевания занимают второе место в мире как по распространенности, так и по уровню летальности, уступая только острым респираторным инфекциям. Уровень заболеваемости острыми кишечными инфекциями у детей в 2,5–3 раза выше, чем у взрослых, при этом более половины регистрируемых случаев инфекционных диарей приходится на долю детей раннего возраста [1]. Многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют, что диарея является актуальной проблемой не только для развивающихся, но и для экономически развитых стран. Например, в США ежегодно регистрируется более 100 миллионов случаев острых диарей, что составляет 25 % всех госпитализаций [2], а у 5 тысяч заболевание оканчивается летально. В Европе ежегодно регистрируется от 0,5 до 1,9 эпизода инфекционных диарей у каждого ребенка младше 3 лет [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (информационный бюллетень № 330, 2009), диарея является второй по значимости причиной смерти среди детей в возрасте до 5 лет. Ежегодно в мире отмечается до двух миллиардов случаев заболевания диареей, и около 5 миллионов детей ежегодно умирают от кишечных инфекций и их осложнений [4]. У детей инфекционная диарея по-прежнему является одной из основных причин смертности, причем не только в развивающихся странах [5].

Под диареей подразумевают появление жидкого стула или увеличение его частоты [6]. У взрослых под понятием «диарея» понимают учащенное (более 2–3 раз в сутки) опорожнение кишечника с выделением жидких или кашицеобразных испражнений, иногда с появлением патологических примесей в виде слизи или крови. У детей, находящихся на грудном вскармливании, особенно на первом году жизни, частота стула в норме может быть более 7–8 раз, а

диареей в этом возрасте следует считать учащение стула свыше 10 раз в сутки с увеличением общего суточного количества кала до 5–10 г/кг/сут. Следует отметить, что у детей в трехлетнем возрасте масса кала почти соответствует норме взрослого человека — около 100 г/сут, а диареей считается его масса 200 г/сут и более. Кроме того, признаком диареи является более высокое содержание воды в кале — при твердом или оформленном стуле оно составляет 60–75 %, при диарее — 85–95 %. В клинической практике для определения диареи используется понятие «неоформленный или жидкий стул чаще, чем обычно для конкретного человека». При этом частый оформленный стул обычно не является диареей, как и неоформленный, пастообразный стул детей, находящийся на грудном вскармливании.

Диарея может иметь инфекционное и неинфекционное происхождение. Наиболее часто, особенно в детском возрасте, причинами диареи являются инфекции — вирусные, бактериальные, протозойные. Диареи, не связанные с кишечными инфекциями, встречаются при отравлении металлами, грибами, при соматических заболеваниях желудочно-кишечного тракта, хирургической патологии, например при остром аппендиците.

В детском возрасте, особенно у детей раннего и дошкольного возраста, ведущее место причин среди диареи занимают кишечные инфекции вирусной этиологии. По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется до 180 миллионов диарейных заболеваний вирусной этиологии. Ведущее место в этиологии вирусных диарей занимают рота- и норовирусы [7]. Молекулярно-генетическое разнообразие ви-

© Юлиш Е.И., 2014

© «Здоровье ребенка», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

русов, формирование нестойкого, типоспецифического иммунитета, частое бессимптомное течение инфекции у взрослого населения способствуют сохранению ведущего места вирусных диарей в общей структуре острых кишечных инфекций у детей [8, 9]. В последние годы значимо возросла роль ротавируса в развитии диареи у детей [10, 11]. Ротавирусная инфекция — ведущая причина тяжелого, обезвоживающего гастроэнтерита у детей, приводящая к трети всех случаев госпитализаций по поводу диареи и 500 000 смертельных исходов в год во всем мире. Практически все дети в индустриальных и развивающихся странах бывают инфицированы ротавирусами к возрасту 3–5 лет.

На сегодняшний день существует несколько классификаций инфекционных диарей, однако наиболее удобна для клинической практики классификация, рекомендованная ВОЗ, предусматривающая разделение по основному механизму развития диарейного синдрома и косвенно учитывающая объем необходимых терапевтических вмешательств. В соответствии с современными представлениями выделяют секреторные, гиперосмолярные, экссудативные и комбинированные типы диарей.

Секреторные диареи обусловлены прямой стимуляцией секреции (цАМФ-зависимой) воды и электролитов в просвет тонкой и/или толстой кишки при действии секреторных агентов. К числу последних могут быть отнесены бактериальные токсины (холерный, сальмонеллезный, кишечной палочки, шигелл и др.), вирусы, простагландины, некоторые интестинальные пептиды и биоамины. Для секреторной диареи характерно не только увеличение кишечной секреции, но и уменьшение всасывания жидкости и электролитов, что сопровождается водянистым многократным стулом большого объема, в силу чего у детей достаточно быстро развивается обезвоживание. Секреторные диареи в основном сопровождаются поражением тонкого кишечника с развитием клинической картины энтерита: обильный водянистый стул без патологических примесей, наличие остатков непереваренной пищи. Тяжесть состояния определяется степенью дегидратации.

Заболевания с секреторным типом диареи характеризуются:

- отсутствием в дебюте заболевания признаков интоксикации (в том числе лихорадки);
- отсутствием болей в животе (больные чаще отмечают чувство дискомфорта в животе, неприятные ощущения и т.д.);
- появлением жидкого водянистого стула большого объема;
- в течение первых 24–36 ч от момента заболевания объем испражнений при каждой последующей дефекации увеличивается;
- стул не имеет неприятного зловонного запаха;
- рвота появляется без предшествующей тошноты;
- быстро развиваются признаки обезвоживания.

Гиперосмолярный тип диареи характеризуется развитием функциональной ферментопатии, что сопровождается нарушением всасывания питательных веществ в тонкой кишке и повышением осмотического давления содержимого кишечника. В результате в кишечнике нарушается механизм реабсорбции жидкости, что сопровождается развитием диарейного синдрома. Хотя считается, что данный тип диареи развивается при ограниченном круге инфекционных заболеваний, он имеет более широкое распространение.

Клинически гиперосмолярные диареи характеризуются:

- умеренным объемом стула за одну дефекацию;
- императивным характером позывов к дефекации;
- кратностью дефекаций в течение суток, не превышающей, как правило, 5 раз;
- зловонным, пенистым стулом, содержащим остатки непереваренной пищи;
- слабо выраженными болями в животе либо их отсутствием;
- непродолжительностью диарейного синдрома, который ограничивается 3–5 днями, хотя в отдельных случаях может приобретать и хронический характер.

Данный тип диареи у детей младшего возраста может приводить к развитию выраженного обезвоживания.

Экссудативный тип диареи вызывается в тех случаях, когда возбудители с инвазивными свойствами (шигеллы, энтероинвазивные штаммы кишечной палочки, амебы) вызывают развитие воспалительной реакции в слизистой оболочке толстой кишки с выраженным усилением моторики кишечника. Для заболеваний с экссудативным типом диареи характерны:


- наличие интоксикации, выраженность которой зависит от интенсивности воспалительного процесса в кишечнике;
- спастические боли в животе, на высоте которых появляются позывы к дефекации;
- кратность дефекаций в течение суток может достигать 20 и более раз;
- в течение первых 24–36 ч каждая последующая дефекация обычно менее обильная, чем предыдущая;
- появление в стуле патологических примесей (слизь, кровь);
- частое развитие тенезмов и ложных позывов;
- определение болезненной при пальпации сигмовидной кишки при объективном осмотре.

Наиболее часто в инфекционной практике регистрируется комбинированный тип диареи, для которого характерны признаки секреторной и экссудативной диареи, что обусловлено тем, что возбудители не только обладают инвазивными свойствами, но и вырабатывают различные типы энтеротоксинов (сальмонеллы, кампилобактер, клостридии).

Основные принципы терапии острых инфекционных диарей у детей предполагают целенаправленное воздействие в первую очередь на макроорганизм, обуславливающее коррекцию возникших водно-электролитных расстройств, а также элиминацию возбудителя. При этом не следует забывать, что более 70 % всех инфекционных диарей у детей вызываются вирусными агентами [12, 13], когда антибактериальная терапия не только не показана, но и наносит значительный вред макроорганизму [14]. При проведении патогенетической терапии ведущие специалисты считают абсолютно доказанной эффективность таких методов лечения, как регидратация и диетотерапия. Принципы и методы проведения регидратации при диареях у детей, в том числе пероральной, достаточно хорошо известны: им посвящены многочисленные рекомендации, как международные, так и отечественные [6, 15–21].

Вместе с тем регидратация является в первую очередь заместительным и корригирующим, хотя и первостепенным методом лечения детей с диарейным синдромом, позволяющим восстановить состояние больных с нарушениями водного и электролитного обмена. Среди препаратов, узко направленных на ликвидацию ведущего синдрома заболевания — диареи, хорошо известен лоперамид и его аналоги. Механизм его действия заключается в снижении тонуса и моторики гладкой мускулатуры кишечника, по-видимому, за счет связывания с опиоидными рецепторами в стенке кишечника, а также в ингибировании высвобождения ацетилхолина и простагландинов, результатом чего становится снижение перистальтики кишечника [22]. Применение препарата ограничено возрастом детей — не раньше шестилетнего возраста, а также, что очень важно, угнетением перистальтики кишечника, которое может, с одной стороны, усилить интоксикацию за счет накопления эндотоксинов в просвете кишечника, с другой — смазывать клиническую картину при острой хирургической патологии брюшной полости. Кроме того, следует учитывать, что применение лоперамида может способствовать развитию токсической дилатации кишечника, ассоциированной с инфекционным колитом, а также пролонгирует носительство кишечных патогенов. Также считается, что не следует применять лоперамид у пациентов с температурой выше 38,5 °С, при инвазивной диарее, выраженной интоксикации. В связи с этим использование лоперамида при диареях у детей ограничено.

Гидрасек. Контроль секреции – контроль диареи



- Гидрасек — скорая помощь в лечении диарей. Начало действия через 30 мин после приема
- Гидрасек — клиническое улучшение диареи уже в первые сутки
- Показан с 3-месячного возраста

Указания на использование антидиарейных препаратов как «средств, останавливающих понос» и избыточное выделение жидкости с калом, встречались более пяти тысяч лет назад: еще за 3000 лет до нашей эры при поносе в Древнем Шумере применялся опиум, в Индии — берберин, в Китае — кодеин, усиливающий спастическую моторику кишечника с торможением его пропульсивных сокращений и повышением тонуса кишечника и сфинктеров, уменьшением секреции воды и солей.

В последние годы разрабатываются подходы направленного действия на слизистую кишечника, способного купировать нарушения в энтероцитах и препятствовать развитию диареи, в частности секреторной, для которой пусковым механизмом развития является гиперсекреция воды и электролитов энтероцитами без воспалительного процесса в кишечнике [23].

Главной причиной повышенной интестинальной секреции являются энтеротоксины, способные вызывать изменения секреторной функции энтероцитов путем нарушения структуры плотных межклеточных контактов и энтероцитарного взаимодействия с нервными, иммунными и эндокринными факторами. В итоге вазоактивный интестинальный полипептид связывает рецепторы на базолатеральной мембране эпителиальных клеток и стимулирует внутриклеточный путь аденилатциклазы — цАМФ [24, 25]. Интернейроны распространяют секреторные эффекты в тонкой и толстой кишке в дистальном направлении [26].

Энтероциты, энкефалин и энкефалиназа регулируют баланс жидкости в организме: молодые энтероциты выделяют жидкость, старые ее поглощают. Вирусы и бактерии выделяют токсины, которые стимулируют гиперсекрецию жидкости молодыми энтероцитами и разрушают старые энтероциты, тем самым нарушая адсорбцию жидкости. Энкефалиназа регулирует работу энкефалина, который удерживает энтероциты от избыточной секреции.

В связи с полученными данными о патологических биохимических изменениях в энтероцитах, определяющих развитие секреторного компонента диареи при кишечных инфекциях, в настоящее время проводится интенсивный поиск оптимального антисекреторного препарата, ингибирующего

процессы секреции непосредственно в энтероцитах [27]. В этом плане успешным явилось создание уникального препарата — рацекадотрила, ингибирующего фермент энкефалиназу и способствующего потенцированию эндогенных энкефалинов в

процессы секреции непосредственно в энтероцитах [27]. В этом плане успешным явилось создание уникального препарата — рацекадотрила, ингибирующего фермент энкефалиназу и способствующего потенцированию эндогенных энкефалинов в

кишечнике, в результате чего значительно возрастает проабсорбтивная активность [28, 29]. Инактивируя фермент энкефалиназу, рацекадотрил предохраняет от разрушения эндогенные энкефалины, которые являются естественными ингибиторами моторики кишечника и секреции. Улучшая биологическую активность нейропептидов на уровне дельта-опиатных рецепторов, рацекадотрил уменьшает объем водно-электролитных выбросов в просвет кишечника. Мощное антидиарейное действие рацекадотрила отличается селективностью по отношению к кишечной гиперсекреции и снижению реабсорбции электролитов, характерных для диареи. При этом наблюдается резкое уменьшение потерь жидкости и электролитов в просвет кишечника без нарушения прохождения пищи, что продемонстрировано в многочисленных клинических исследованиях и в ходе постмаркетингового мониторинга после использования препарата миллионами пациентов [30].

Получены данные о высокой эффективности рацекадотрила как средства, уменьшающего частоту стула и массу фекалий, не вызывающего запоров и безопасного для детей [31, 32].

В рандомизированном (со скрытым отнесением участников к той или иной группе) слепом (для больных, врачей, исследователей, оценивающих клинические исходы, и статистиков) плацебо-контролируемом испытании эффективности рацекадотрила в сочетании с регидратацией, проведенном в клиниках Южной Америки среди 135 детей в возрасте от 3 до 5 месяцев с водянистой диареей, отмечавшейся на протяжении 5 суток, в сравнении с группой детей, получавших регидратационную терапию в сочетании с плацебо, выявлено значимое уменьшение в течение 48 часов терапии частоты стула, его объема и количества на фоне более быстрого выздоровления [33]. В аналогичном исследовании отмечено, что при использовании рацекадотрила диарея прекращается в течение 24–48 часов [34].

При приеме внутрь рацекадотрил быстро всасывается. Его фармакологическое действие по ингибированию энкефалиназы плазмы начинается через 30 минут. Биодоступность рацекадотрила не изменяется при приеме пищи, но пиковая активность наступает позже примерно на полтора часа. Рацекадотрил быстро проявляет противодиарейное действие, без влияния на продолжительность кишечного транзита. Применяется в качестве дополнительного средства в терапии острой диареи у детей старше 3 месяцев.

В Украине зарегистрирован препарат Гидрасек, в состав которого входит рацекадотрил. При использовании Гидрасека у детей с диареей начиная с 3-месячного возраста наблюдается быстрое снижение частоты дефекаций и объема стула уже в первые сутки. Гидрасек влияет только на патологическую гиперсекрецию, при этом базальная (физиологическая) секреция сохраняется. Перистальтика кишечника при лечении Гидрасеком не нарушается.

Профиль безопасности Гидрасека сравним с плацебо, что доказано клиническими исследованиями высокого уровня доказательности у более чем 2 тысяч детей.

В Украине Гидрасек зарегистрирован в трех формах выпуска: саше для детей 10 и 30 мг, капсулы для взрослых 100 мг. Детям доза Гидрасека назначается из расчета 1,5 мг/кг массы тела через каждые 8 часов. Содержимое пакетика добавляют в молоко или смесь. Перед приемом содержимое 1 саше растворяют в 5–10 мл жидкости. Взрослым лечение начинают с приема 100 мг 3 раза в день до исчезновения диареи. Дневная доза препарата не должна превышать 400 мг. **Критерием эффективности терапии является достижение двукратного, нормального по консистенции стула.**

Список литературы

1. Малов В.А., Горобченко А.Н. Острые инфекционные диарейные заболевания // *Лечащий врач*. — 2005. — № 2.
2. Вовк Е.И. Острая диарея во внегоспитальной медицинской практике // *Лечащий врач*. — 2006. — № 5.
3. Guarino A., Albano F., Ashkenazi S., Gendrel D., Hoekstra J.H., Shamir R., Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2008. — Vol. 46, Suppl. 2. — 81-122.
4. Бехтерева М.К., Волохова О.А., Вахнина А.В. Антибактериальная терапия инфекционных диарей у детей // *Лечащий врач*. — 2013. — № 8.
5. Casburn-Jones A.C., Farthing M.J.G. Management of infectious diarrhoea // *Gut*. — 2004. — 53 (2). — 296-305; Hachette T.F., Farina D. Infectious diarrhoea: when to test and when to treat // *CMAJ*. — 2011. — 183. — 339-344.
6. Кривоустов С.П. Инфекционная диарея: проблемно-ориентированный подход в педиатрии // *Детский доктор*. — 2010. — № 3. — С. 5-10.
7. Новокшионов А.А., Соколова Н.В., Бережкова Т.В., Сахарова А.А. Клиническая эффективность нового энтеросорбента в комплексной терапии острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей // *Лечащий врач*. — 2009. — № 7.
8. Tran A. et al. Prevalence of Rotavirus, Adenovirus, Norovirus and Astrovirus Infections and Co-infections Among Hospitalized Children in Northern France // *J. Clin. Microbiol.* — 2010. — Vol. 26, № 1. — P. 26-30.
9. Ushijima H. Diagnosis and molecular epidemiology of viral gastroenteritis in the past, present and future // *Uirusu*. — 2009. — Vol. 59, № 1. — P. 75-90.
10. Anderson E.J. Prevention and treatment of viral diarrhea in pediatrics // *E.J. Anderson // Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* — 2010. — Vol. 8, № 2. — P. 205-217.
11. Полянская Н.А., Белан Ю.Б. Моно- и микст-варианты ротавирусной инфекции у детей. Особенности катамнеза // *Лечащий врач*. — 2011. — № 8.
12. Генне Н.А., Горелов А.В., Дронов И.А. Проблемы антибактериальной терапии при кишечных инфекциях у детей // *Медицинский совет*. — 2011. — № 5. — С. 22-26.
13. Мазанкова Л.Н., Ильина Н.О. Современные аспекты диагностики и лечения острых кишечных инфекций у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2007. — № 2. — С. 4-10.
14. American Academy of Pediatrics // Pickering L.K., ed. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. — Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics.
15. Новокшионов А.А., Соколова Н.В., Ларина Т.С., Бережкова Т.В. Роль энтеросорбентов в составе комплексной терапии ОКИ у детей // *Практика педиатра*. — 2008. — № 05. — С. 20-26.

16. Учайкин В.Ф., Новокшионов А.А., Мазанкова Л.Н., Соколова Н.В. Острые кишечные инфекции у детей (диагностика, классификация, лечение). — М., 2003.

17. Ello Martin J.A., Roe L.S., Ledikwe J.H. 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.

18. Nguyen T.V., Le P.V., Le C.H., Weintraub A. Antibiotic resistance in diarrheagenic *Escherichia coli* and *Shigella* strains isolated from children in Hanoi, Vietnam // *Antimicrob. Agents. Chemother.* — 2005. — 49 (2). — 816-819.

19. Kirchgatterer A., Knoflach P. Natural therapy instead of chemistry? Probiotics in gastroenterology // *Acta. Med. Austriaca.* — 2004. — 31(1). — 13-17.

20. Benson A.B., Ajani J.A., Catalano R.B. et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — 15, 22 (14). — 2918-2926.

21. Sentongo T.A. The use of oral rehydration solutions in children and adults // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2004. — 6 (4). — 307-313.

22. Шептулин А.А. Синдром диареи и возможности применения различных форм Имодиума в его лечении // *РМЖ.* — 2001. — № 2.

23. Новокшионов А.А., Учайкин В.Ф., Соколова Н.В. Этиопатогенетическая терапия острых кишечных инфекций у детей на современном этапе // *Лечащий врач.* — 2010. — № 1.

24. Beubler E., Horina G. 5-HT₂ and 5-HT₃ receptor subtypes mediate cholera toxin-induced intestinal fluid secretion in the rat // *Gastroenterology.* — 1990. — 99. — 83-89.

25. Casburn-Jones A.C., Farthing M.J.G. Management of infections diarrhea // *Gut.* — 2004. — 53. — 296-305.

26. Anwar-Bruni D.M., Hogan S.E., Schwartz D.A. et al. Atovaquone is effective treatment for the symptoms of gastrointestinal

microsporidiosis in HIV-1 infected patients // *AIDS.* — 1996. — 10. — 619-23.

27. Farthing M.J.G., Casburn-Jones A., Banks M.R. Getting control of intestinal secretion: thoughts for 2003 // *Dig. Liv. Dis.* — 2003. — 35. — 378-85.

28. Farthing M.J.G. Dehydration and rehydration in children // Arnaud M.J. (ed). *Hydration throughout life.* — Paris: John Libbey Eurotext, 1998. — 159-73.

29. Taylor D.N., Sanchez J.L., Candler W. et al. Treatment of traveler's diarrhoea: ciprofloxacin plus loperamide compared with ciprofloxacin alone. A placebo randomized control trial // *Ann. Intern. Med.* — 1991. — 114. — 731-39.

30. Шварц Ж.-Ш., Лекомт Ж.-М. Новая форма введения рацекадотрила / Описание изобретения к евразийскому патенту «Spectrophotometric determination of famciclovir and racecadotril» // *Asian Journal of Chemistry.* — 2005. — Vol. 17, № 3. — P. 2043-2045.

31. Cassuto J., Jodal M., Tuttle R. et al. 5-Hydroxytryptamine and cholera secretion. Physiological and pharmacological studies in cats and rats // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1982. — 17. — 695-703.

32. Salam I., Katelaris P., Leigh-Smith S. et al. A randomized placebo-controlled trial of single dose ciprofloxacin in treatment of traveler's diarrhea // *Lancet.* — 1994. — 344. — 1537-39.

33. Salazar-Lindo E., Santisteban-Ponce J., Chea-Woo E., Gutierrez M. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — 343. — 463-7.

34. World Health Organization. *The World Health Report 1999. Making a Difference.* — Geneva: World Health Organization, 1999. — 41. (<http://www.who.int/whr/1999/en/pdf/whr99.pdf>)

Получено 06.05.14 ■

Юліш Є.І.

Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького

АНТИСЕКРЕТОРНА ТЕРАПІЯ ДІАРЕЙ У ДІТЕЙ

Резюме. У роботі представлені сучасні дані про поширеність, причини, основні патогенетичні механізми гострих діарей у дітей. Розглянуто спрямовані терапевтичні підходи до контролю секреторних діарей, нові патогенетичні засоби для їх лікування.

Ключові слова: діареї, діти, лікування.

Yulish Ye.I.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Donetsk, Ukraine

ANTISECRETORY TREATMENT OF DIARRHEA IN CHILDREN

Summary. The paper presents the current data on the incidence, causes, major pathogenetic mechanisms of acute diarrhea in children. The authors considered therapeutic approaches to the control of secretory diarrhea, new pathogenetic agents for its treatment.

Key words: diarrhea, children, treatment.