

Совершенствование тактики биоценозсберегающей терапии при применении антибиотиков у детей с острыми кишечными инфекциями

Л. Н. МАЗАНКОВА¹, А. А. КОРСУНСКИЙ², А. П. ПРОДЕУС³, М. Д. АРДАТСКАЯ⁴, С. Г. ПЕРЛОВСКАЯ²

¹ ФГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, кафедра детских инфекционных болезней, Москва, РФ,

² ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ,

³ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,

⁴ ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ, Москва

Проведено клиническое и микробиологическое обследование с применением метода газожидкостной хроматографии (ГЖХ) с определением короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) у 50 детей в возрасте от 3-х до 67 месяцев с ОКИ, получавших антибактериальную (АБ) терапию. Биоценозсберегающая функция исследовалась на фоне применения противодиарейного средства Желатина танната (Адиарин), механизм действия которого основан на образовании на поверхности слизистой кишечника защитной пленки, препятствующей потере жидкости организмом и абсорбции микробных токсинов. В группе сравнения дети (20 пациентов) получали АБ, сорбенты, пробиотики. В результате исследования доказан клинический эффект Желатина танната, заключающийся в сокращении сроков нормализации стула и интоксикации на 2 дня, а также получены данные о пробиотическом эффекте препарата, аналогичном применению пробиотиков в группе сравнения, что расширяет показания к применению Желатина танната для профилактики антибиотикоассоциированных диарей.

Ключевые слова: биоценозсберегающая терапия, антибиотики (АБ), острые кишечные инфекции (ОКИ), короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), дети, Желатина таннат

Для цитирования: Л. Н. Мазанкова, А. А. Корсунский, А. П. Продеус, М. Д. Ардатская, С. Г. Перловская. Совершенствование тактики биоценозсберегающей терапии при применении антибиотиков у детей с острыми кишечными инфекциями. Детские инфекции. 2017. 16(3):41-49. DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-3-41-49

Tactics of Biocenosis-saving Therapy by use Antibiotics in Children with Acute Intestinal Infections

L. N. Mazankova¹, A. A. Korsunsky², A. P. Prodeus³, M. D. Ardatskaya⁴, S. G. Perlovskaya²

¹ Department of Pediatric Infectious Diseases, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow,

² City Children's Hospital №9 named after G.N. Speransky, Moscow

³ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov,

⁴ Educational and Research Medical Center in the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow

50 children aged from 3 to 67 months with acute intestinal infections receiving antibiotic therapy, were clinically and microbiologically examined using gas-liquid chromatographic test with the measurement of short-chain fatty acids (SCFAs) in coprofiltrates. The influence on the biocenosis is assessed upon treatment with antidiarrhoeal medication Gelatin tannat (Adiarin), which acts by forming a protective film on the surface of intestinal mucosa preventing loss of body fluids and microbial toxins. 20 children in the control group received antibiotics, sorbents, probiotics. The study has proved the clinical effect of Gelatin tannat, resulting in reduction of time to normalization of diarrhea and intoxication for 2 days, and data on the probiotic effect of the drug, similar to that of probiotics in the control group which expands the indications for the use of Gelatin tannat for prevention of antibiotic-associated diarrhea.

Keywords: biocenosis-saving therapy, antibiotics, acute intestinal infections (AII), short-chain fatty acids (SCFAs), children, Gelatin tannat

For citation: L.N. Mazankova, A.A. Korsunsky, A.P. Prodeus, M.D. Ardatskaya, S.G. Perlovskaya. Tactics of biocenosis-saving therapy by use of antibiotics in children with acute intestinal infections. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2017. 16(3):41-49. DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-3-41-49

Контактная информация: Мазанкова Людмила Николаевна, д.м.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ; 125373, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д.28, +7 (495) 949-17-22, mazankova@list.ru [Ludmila N. Mazankova, MD, Professor, Department of Infectious Diseases; mazankova@list.ru]

Корсунский Анатолий Александрович (A. Korsunsky), д.м.н., профессор, главный врач ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского; dr_kaa@mail.ru

Продеус Андрей Петрович (A. Prodeus), д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии №2 РНИМУ им. Н.И. Пирогова; prodeus@mail.ru

Ардатская Мария Дмитриевна (M. Ardatskaya), д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии, ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ; ma@uni-med.ru

Перловская Светлана Геннадьевна (S. Perlovskaya), врач-педиатр 2 приемного отделения ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского; grow-up@mail.ru

Широкое повсеместное применение антибактериальных препаратов в детской практике привело к развитию проблемы антибиотикоассоциированных диарей (ААД), обусловленных глубокими нарушениями микробиоценоза.

В работах 1998–2006 гг. Hogenauer С. доказано, что патогенез развития ААД напрямую может быть связан с подавляющим воздействием антибиотиков на облигат-

ную флору и зависеть от класса антибактериальных препаратов [1, 2]. Развитие диареи преимущественно связывается с применением амоксициллина/клавуланата (23%), эритромицина (16%) и цефалоспоринов (9%), на фоне которых вследствие снижения анаэробов в полости толстой кишки нарушается гидролиз углеводов, что сопровождается повышением осмотического давления в просвете кишечника и развитием диареи [3–5]. Нарушение

Таблица 1. Возрастная и гендерная структура наблюдаемых больных

Показатель	I группа, n = 30	II группа, n = 20	Уровень значимости p
Me (МКР)	19,5 (14;25)	13,5 (7;25;24)	0,136#
Возраст до 12 мес.	4 (13,3%) 4,4–31,6*	7 (35%) 16,3–59,1*	0,090##
Возраст 12–24 мес.	15 (50%) 33,2–66,8	6 (30%) 12,8–54,3	0,242##
Возраст 24–48 мес.	10 (33,3%) 17,9–52,9	5 (25%) 9,6–49,4	0,754##
Возраст 48 мес. и старше	1 (3,3%) 0,2–19,1	2 (10%) 1,8–33,1	0,556##
Женский пол	10 (33,3%) 17,9–52,9*	10 (50%) 29,9–70,1*	0,239###
Мужской пол	20 (66,7%) 47,1–82,1	10 (50%) 29,9–70,1	

* — частота (доля в%); 95% ДИ для доли, # — критерий Манна-Уитни, ## — точный критерий Фишера, ### — критерий χ^2

метаболической функции анаэробной флоры на фоне антибактериальной терапии сопровождается также снижением синтеза масляной кислоты, которая регулирует всасывание натрия и воды, что также способствует развитию диареи на фоне нарушения микробиоценоза кишечника [6].

Инфекционный генез ААД этиологически связан с различными патогенами — токсинообразующими *Clostridium difficile* (*Cl. difficile*), *Clostridium perfringens* типа A, *Klebsiella oxytoca* и *Candida albicans* [7], которые вызывают воспалительные процессы в кишечнике от диареи до геморрагического колита.

До настоящего времени в практическом здравоохранении количественные сдвиги в составе микрофлоры ЖКТ традиционно определяются бактериологическими методами, что не удовлетворяет современным требованиям к исследованию микробиоты, поскольку не дает представления о её функциональной активности, колонизационной резистентности и антагонистической активности в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, а также процессах полостного и пристеночного пищеварения [8, 9].

Перечисленные выше функции осуществляются благодаря метаболической активности нормофлоры кишечника, в частности за счёт синтеза летучих (короткоцепочечных) жирных кислот (КЖК) — уксусной (C2), пропионовой (C3), масляной (C4), изо-масляной (iC4), валериановой (C5), изо-валериановой (iC5), капроновой (C6) и изо-капроновой (iC6). Каждая КЖК образуется при ферментации субстрата бактериями определенного вида, что позволяет судить о функциональной активности конкретных представителей кишечной микрофлоры. Несмотря на вариации концентраций КЖК при их определении в кале у детей разного возраста, их соотношение является стабильным и составляет следующую пропорцию: Ацетат:Пропионат:Бутират = 60:20:20, что имеет важное значение для комплексной оценки состояния микробиологического гомеостаза в короткие сроки исследования и своевременного применения тактики профилактики дисбиоза при назначении пробиотиков [10, 11].

Известно, что основным методом терапии диарей любого генеза является регидратация (оральная или парентеральная) в сочетании с пробиотиками [12, 13]. При этом пероральная регидратация при осмотических диареях включает назначение гипосомолярных растворов [14].

В 2012 г. появились публикации об эффективности при острых диареях препарата Желатина танната (the GFHGH Congress), восстанавливающего физиологическую функцию всасывания воды и электролитов в стенке кишки [15, 16]. Доказано, что Желатина таннат на поверхности эпителия формирует протеиновую пленку, тем самым защищая ее от раздражающего воздействия токсинов. Танины хорошо известны своими вяжущими свойствами, обеспечивающими осаждение ответственных за местное воспаление провоспалительных мукопротеинов в кишечной слизи и выведение этих мукопротеинов с калом. Известно, что танины нерастворимы в щелочной среде и могут оказывать местное действие в просвете кишечника, связывая провоспалительные мукопротеины. Танины также связывают бактериальные токсины и подавляют рост бактерий. Желатина таннат не только защищает слизистую оболочку ЖКТ, предупреждает адгезию патогенов на энтероцитах и уменьшает секрецию, подобно энтеросорбентам, но также нормализует баланс между секрецией и всасыванием воды и электролитов в кишечнике [17, 18].

Наиболее интересным результатом проведенных исследований Freli V., Moreira da Silva R., Pescio P. представляется выраженный защитный эффект Желатина танната против адгезии *S. typhimurium* и *E. coli* в моделях Caco-2 и Caco-Goblet [19]. Этот эффект не описан ни для одного из антидиарейных препаратов. Результаты исследования авторов выявили пленкообразующие свойства Желатина танната, определяемые снижением парацеллюлярного потока по показателям трансэпителиального электрического сопротивления, что подтверждает гипотезу о формировании Желатина таннатом физического барьера для поддержания микробной биопленки и свидетельствует о его пробиотических свойствах [20, 21].

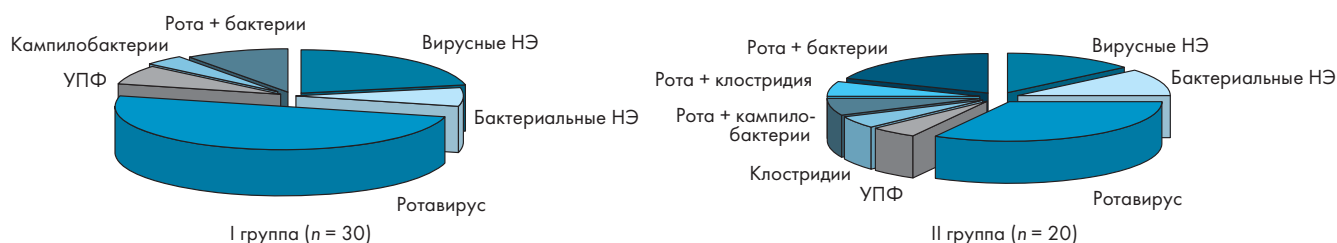


Рисунок 1. Этиологическая структура ОКИ

В исследованиях Frasca G. et al. показано, что Желатина таннат обладает противовоспалительными свойствами, проявляющимися в подавлении определенных цитокинов и молекул адгезии, участвующих в патогенезе некоторых воспалительных заболеваний, что свидетельствует о потенциальном эффекте, свойственном пробиотикам [22].

Цель исследования: совершенствование тактики диагностики и профилактики нарушений микробиоценоза у детей с ОКИ, получающих антибактериальную терапию, с применением комплексных регидратационных растворов.

Материалы и методы исследования

В 2015–2016 году на базе ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского (главный врач — д.м.н., профессор Корсунский А.А.) под наблюдением находилось 50 детей в возрасте от 3-х до 67 месяцев (средний возраст составил 19,54 мес. (МКР 16 мес., 12–24,8 мес.), больных острыми кишечными инфекциями. В исследуемую группу (ИГ) (I группа) вошли 30 детей (средний возраст составил 19,5 мес. (МКР 11 мес., 14–25 мес.) с ОКИ среднетяжелой и тяжелой форм, которые получали оральную/парентеральную регидратационную терапию (регидрон/глюкозо-солевые р-ры) + антибактериальную терапию (цефтриаксон 50 мг/кг/сут, цефиксим 8 мг/кг/сут, сультамициллин 150 мг/кг/сут) + Желатина таннат (Адиарин 250 мг 4–5 р/сут) + фермент панкреатин (микразим 10 000 ЕД).

В контрольную группу (КГ) (II группа) вошли 20 человек (средний возраст составил 13,5 мес., (МКР 16,75, 7,25–24 мес.) с клиникой ОКИ среднетяжелой и тяжелой форм, которые получали оральную/парентеральную регидратационную терапию (регидрон/глюкозо-солевые р-ры) + антибактериальную терапию (цефтриаксон 50 мг/кг/сут, цефиксим 8 мг/кг/сут, сультамициллин 150 мг/кг/сут, метронидазол 7,5 мг/кг 3 р/сут) + сорбент смектит диоктаэдрический (неосмектин) + фермент панкреатин (микразим) + пробиотик (содержащий лактоили бифидобактерии). В обеих группах по показаниям дети также получали симптоматическую терапию (жаропонижающие лекарственные средства, антигистаминные препараты и др.).

Возрастная характеристика больных представлена в таблице 1. В возрастной структуре преобладали дети

до 2-х лет — 63,3 и 65% в I и II группах соответственно. Группы сопоставимы по возрасту, гендерных различий нет.

Большинство детей были госпитализированы в стационар в ранние сроки заболевания: на 1–2е сутки до 70% в обеих группах, и лишь 13,3 и 15% в I и II группе соответственно поступили позднее 3-го дня болезни. Группы репрезентативны по срокам госпитализации в стационар. При поступлении преобладали дети со средне-тяжелыми формами заболевания.

Все дети обследованы в соответствии с порядком оказания медицинской помощи детям с ОКИ: общий анализ крови, общий анализ мочи (ОАМ), копрограмма, КЩС и уровень электролитов в крови, биохимический анализ крови, анализ крови методом РПГА с дизентерийным, сальмонеллезным и иерсиниозным диагностикумами, бактериологический посев кала на кишечную группу, анализ кала на УПФ, анализ кала на антигены ротавируса методом ИФА. Дополнительно к методам исследования проводился анализ кала на токсины А и В *C. difficile* иммунохроматографическим методом, одновременно исследовалась метаболическая активность микрофлоры по уровню КЖК методом газожидкостной хроматографии исходно и в динамике (лаборатория «УниМед»).

Этиологию бактериальных ОКИ подтверждали стандартными бактериологическими методами, выявлением АГ возбудителей методом латекс-агглютинации; вирусных диарей — иммунохроматографическим методом.

Этиологическая структура ОКИ была расшифрована у 67% детей в I группе и 75% детей во II группе (рис. 1).

Частота расшифровки этиологического диагноза была выше в контрольной (II) группе — в 75% наблюдений (15/20) против 67% (20/30) в основной (I) группе. Наиболее часто диагностировали ротавирусный гастроэнтерит у 50% детей в I группе и у 35% детей во II группе.

Таким образом, изучаемые группы были статистически сопоставимы по этиологической структуре.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с применением программы Statistika 6.0. Описательные статистики рассчитывались по общепринятым методикам. Для количественных признаков, если распределение признавалось нормальным — рассчитывались среднее (M), стандартное отклонение (SD) и 95% доверительный интервал (95% CI) для стандартного отклонения. Если распределение отличалось от нормального, рассчитывались медиана (Me) и 25%–75% квартили. Для качественных признаков рассчитывались частоты и

Таблица 2. Сравнительная клиническая характеристика симптомов при поступлении

Показатель		I группа, n = 30	II группа, n = 20	p
Лихорадка	< 37°C	8 (26,6%) 10,8 — 42,4 [#]	2 (10%) 0,3—33,1 [#]	0,253*
	37°C < 38°C	6 (20%) 5,7 — 34,3	3 (15%) 0,6—30,6	
	> 38°C	16 (53,3%) 35,4 — 71,2	15 (75%) 56,0 — 94,0	
Интоксикация	Умеренная	19 (63,3%) 46,1—80,2	14 (70%) 50,0— 90,0	0,763**
	Выраженная	11 (36,7%) 19,5—53,9	6 (30%) 10,0 — 50,0	
Рвота	Ме, МКР	4 (1,75; 5)	1,5 (0;6)	0,226***
	Не было	7 (23,3%) 8,2—38,4	9 (45%) 23,2 — 66,8	0,260*
	Кратность 1 < 10	20 (66,7%) 49,8—83,6	10 (50%) 28,1—71,9	
	Кратность ≥10	3 (10%) 0,3 — 20,7	1 (5%) 0,1—14,6	
Характеристика стула	Ме, МКР	5 (4;6,75)*	5 (4;6)*	0,363***
	Кратность ≤ 5	8 (26,6%) 11,4 — 42,4	8 (40%) 18,5 — 61,5	0,366***
	Кратность 5—10	19 (63,3%) 46,1—80,2	12 (60%) 38,5 — 81,5	
	Кратность ≥10	3 (10%) 0,3 — 20,7	0 (0%)	
Экзикоз	I степень	6 (20%) 5,7 — 34,3	4 (20%) 2,5—37,5	0,793*
	I—II степени	19 (63,3%) 46,1—80,2	14 (70%) 50,0— 90,0	
	II степени	5 (16,6%) 3,3 — 29,9	2 (10%) 0,3—33,1	
Степень тяжести состояния	Средняя	19 (63,3%) 46,1—80,2	16 (80%) 62,5—97,5	0,345**
	Тяжелая	11 (36,7%) 19,5—53,9	4 (20%) 2,5—37,5	

— абсолютное число наблюдений, доля, % (доверительный интервал), * — критерий χ^2 , ** — точный критерий Фишера, *** — критерий Манна-Уитни

доли встречаемости значений показателей, а также 95% CI для долей. Оценка достоверности различий средних абсолютных величин для выборок с нормальным распределением выполнена по t-критерию Стьюдента, а для рядов с неравномерным числом вариантов — по критерию Манна-Уитни. Оценка достоверности различий средних

абсолютных величин для выборок с нормальным распределением с помощью критерия Шапиро-Уилка (W). Для сравнения больных в группах по частотам встречаемости качественных показателей использовался критерий χ^2 (с поправкой Йетса в случае необходимости) или точный критерий Фишера в зависимости от числа наблюдений в группе. Данные по динамике частоты стула у больных в группах сравнительно анализировались с помощью многофакторного дисперсионного анализа (MANOVA).

Результаты и их обсуждение

Проведено сравнение частоты и выраженности основных клинических симптомов ОКИ при поступлении. В таблице 2 представлена сравнительная клиническая характеристика симптомов при поступлении.

В I группе пациентов температура тела при поступлении была 38,1°C (ДИ 37,93—38,37°C), во II — 38,4°C (ДИ 38,01—38,65°C). У большинства детей при поступлении в стационар отмечалась лихорадка выше 38°C у 53,3% детей в I и 75% детей во II группах соответственно.

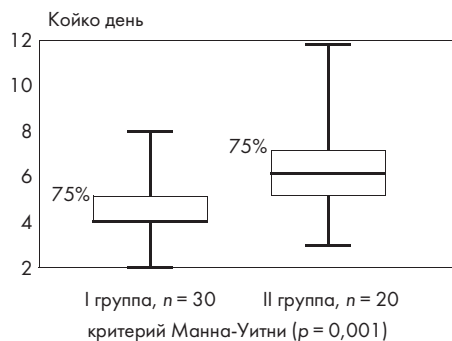


Рисунок 2. Длительность госпитализации в зависимости от терапии (койко-день) ($p = 0,001$)

Таблица 3. Сроки нормализации основных клинических симптомов в динамике на фоне лечения

Симптомы	При поступлении		Положительная динамика через 24 часа		p*	Положительная динамика через 48 часов		p*	Положительная динамика через 72 часа		p*
	I группа (n = 30)	II группа (n = 20)	I группа (n = 30)	II группа (n = 20)		I группа (n = 30)	II группа (n = 20)		I группа (n = 30)	II группа (n = 20)	
Выписано			0	0		3 (10%)	0	0,265	3 (11,1%)	1 (5%)	0,626
Состоит	30	20	30	20		27 (90%)	20		24 (80%)	19 (95%)	
Лихорадка	22 (73,3%) 57,5 – 89,1	18 (90%) 76,9 – 99,9	16 (72,7%) 56,8 – 88,6	3 (16,7%) 0,4 – 33	0,028	19 (86,4%) 73,5 – 99,3	11 (61%) 39,6–82,4	0,14	21 (95,5%) 87,2 – 100	17 (94,4%) 84,1–100	0,98
Интоксикация	30 (100%)	20 (100%)	19 (63,3%) 46,1–80,2	4 (20%) 2,5–37,5	0,056	23 (77%) 61,1 – 92,9	10 (50%) 28,1 – 71,9	0,07	27 (90%) 79,3 – 99,9	16 (80%) 62 – 98	0,78
Рвота	23 (77%) 61,9 – 92,1	11 (55%) 33,2 – 76,8	20 (87%) 75 – 99	5 (45,5%) 23,7 – 67,3	0,29	23 (100%)	11 (100%)	1			
Экзикоз I–II и II ст	24 (80%) 57,5 – 89,1	16 (80%) 62,5–97,5	18 (75%) 59,5 – 90,5	3 (18,8%) 1,7–35,9	0,039	20 (83,3%) 69,3 – 97,3	6 (37,5%) 16,3 – 58,7	0,06	22 (91,7%) 80,7 – 100	10 (62,5%) 40,7 – 84,3	0,35
Диарея, Ме, МКР	5 (4;6,75)*	5 (4;6)*	2 (1;2)	2,5 (2;3)	0,005#	1 (1;2)	2 (1;2)	0,018#	1 (1;2)	2 (1;2)	0,248#
Диарея	30 (100%)	20 (100%)	25 (83,3%) 70 – 96,6	6 (30%) 10,0 – 50,0	0,053	28 (93,3%) 84,8 – 99,9	14 (70%) 50,0 – 90,0	0,51	29 (96,6%)	17 (85%) 69,4–99,8	0,76
Диарея >5	22 (73,3%) 57,5 – 89,1	12 (60%) 38,5 – 81,5	19 (86,3%) 74 – 98,6	4 (33,3%) 13,2 – 53,4	0,14	20 (90,9%) 80,1 – 100	9 (75%) 54,9 – 95,1	0,72	22 (100%)	12 (100%)	1

* — точный критерий Фишера, # — критерий χ^2

Среднетяжелую форму регистрировали в I группе у 63,3% детей и у 80% во II группе, умеренно выраженные симптомы интоксикации — у 63,3 и 70% детей соответственно. Кратность рвоты при поступлении была выше в I группе и составила 4 (1,75;5), во II группе 1,5 (0;6). Диарейный синдром одинаково часто встречался в обеих группах, медиана частоты стула равна 5 в обеих группах (табл. 2). Статистически значимых различий в проявлениях основных клинических симптомов не выявлено.

В таблице 3 представлена клиническая эффективность препарата Желатина таннат, которая оценивалась по динамике основных симптомов ОКИ (длительность лихорадки, интоксикации, рвоты, диареи, экзикоза).

Через сутки температура нормализовалась у 72,7% детей в I группе, и лишь у 16,7% детей во II группе ($p = 0,028$). В последующие дни статистически достоверной разницы между средней температурой в сравниваемых группах не было.

Симптомы интоксикации в течение 24 часов купировались у 63,3% детей в I группе, против 20% во II группе ($p = 0,056$). В последующие дни статистически достоверной разницы между скоростью купирования интоксикации в сравниваемых группах также не выявляла.

Рвоту регистрировали у 77% детей в I группе и у 55% во II гр. Через сутки от начала лечения в I группе рвота сохранялась лишь у 13% больных, во II — у 55,5% детей.

Продолжительность рвоты в днях была меньше в I группе ($p = 0,29$).

Экзикоз I–II ст. исходно диагностировали у 80% детей I и II групп. Через 24 часа на фоне комбинированной терапии наилучший эффект получен в I группе, по сравнению со II гр., явления экзикоза и электролитные нарушения купировались у 75% детей в I группе, против 18,8% во II гр.

У большинства детей I группы (83,3% пациентов) диарейный синдром купировался в 1-е сутки приема Желатина танната (Адиарин) ($p = 0,053$).

Средние показатели частоты стула через 24 часа после начала приема Желатина танната статистически значимо различались в сравниваемых группах, так, у пациентов, принимавших Желатина таннат, медиана частоты эпизодов жидкого стула составила 2, а в группе сравнения — 2,5 ($p = 0,005$).

Через сутки лечения Желатином таннатом у 83,3% детей отмечалась тенденция к нормализации консистенции стула, против 30% пациентов в группе сравнения, $p < 0,001$. Через двое суток от начала лечения жидкий стул регистрировали лишь у 6,7% пациентов в I группе, а во II группе — у 30% обследуемых ($p = 0,006$).

Средний койко-день в I группе ($n = 30$) составил 4 (4;5), во II группе ($n = 20$) — 6 (5;7) ($p = 0,001$).

На рис. 2 наглядно видно различие в количестве койко-дней при различном лечении — в 75% случаев в I груп-

Таблица 4. Результаты исследования суммарного содержания КЖК (фракции C2—C6 с изомерами) (мг/г), профилей C2—C4, значений анаэробных индексов, суммарного относительного содержания изокилот и отношения содержания изовалериановой кислоты к валериановой кислоте (ед.) у группы детей, получающих различные варианты терапии в динамике

Группы	Сумма	Уксусная кислота	Пропионовая кислота	Масляная кислота	АИ	изоC5/C5	изоCн
Норма (18–20 мес.)	6,36 ± 1,54	0,697 ± 0,010	0,162 ± 0,009	0,141 ± 0,008	–0,435 ± 0,012	до 2,1	0,032 ± 0,005
1 тип до лечения	1,61 ± 0,63*	0,591 ± 0,027*	0,221 ± 0,022*	0,188 ± 0,021*	–0,692 (± 0,028)*	6,30 ± 2,16*	0,043 ± 0,011
После леч. (ОГ) (n = 13)	1,89 ± 0,97*	0,698 ± 0,031**	0,182 ± 0,021**	0,120 ± 0,021**	–0,433 (± 0,029)**	4,31 ± 1,54*	0,042 ± 0,009
После леч. (КГ) (n = 8)	1,93 ± 1,01*	0,694 ± 0,028**	0,175 ± 0,023**	0,131 ± 0,022**	–0,441 (± 0,031)**	4,43 ± 1,58*	0,041 ± 0,010
2 тип до лечения	1,03 ± 0,59*	0,837 ± 0,037*	0,076 ± 0,022*	0,087 ± 0,011*	–0,195 (± 0,022)*	12,78 ± 3,46*	0,061 ± 0,012*
После леч. (ОГ) (n = 17)	1,67 ± 1,01*	0,739 ± 0,062	0,159 ± 0,024**	0,102 ± 0,019*	–0,353 (± 0,039)*, **	5,91 ± 2,61*, **	0,051 ± 0,011*
После леч. (КГ) (n = 12)	1,59 ± 0,97*	0,741 ± 0,059	0,161 ± 0,021**	0,098 ± 0,017*	–0,350 (± 0,035)*, **	5,13 ± 2,22*, **	0,054 ± 0,011*

М ± m для $p < 0,05$, * при сравнении показателей с нормой, ** — при сравнении показателей на фоне лечения

пе длительность госпитализации составила 5 к/д, в то время как во II группе такая продолжительность отмечалась только в 25% наблюдений, 75% случаев выписки во II группе приходилось на 7-е сутки (различия достоверны, $p = 0,001$). Наибольшие значения — 9 и 12 дней — зарегистрированы во II группе, а наименьшие — 2 дня — в I группе.

Побочных эффектов не было выявлено.

Таким образом, включение Желатина танната (Адиарин) в комплексную терапию среднетяжелых и тяжелых форм ОКИ у детей, получавших антибактериальные препараты в условиях стационара, оказывает положительный клинический эффект в виде сокращения выраженности и длительности диарейного синдрома, эксикоза, сокращения сроков интоксикации, что способствует снижению затрат на лечение и стационарную помощь детям с острыми кишечными инфекциями.

Помимо клинического эффекта было проанализировано влияние Желатина танната на состояние микробиоценоза кишечника. Методом ГЖХ-анализа было исследовано количественное и качественное содержание короткоцепочечных жирных кислот (КЖК*) в кале у детей с ОКИ исходно и после лечения в зависимости от варианта терапии (исследуемая группа (ИГ) — Адиарин (Желатина таннат); контрольная группа (КГ) — неосмектин + пробиотик).

Результаты исследования абсолютного содержания КЖК в кале у детей исходно демонстрируют снижение

суммарной концентрации кислот по отношению к норме (18–20 мес.): минимальное значение данного показателя до $1,03 \pm 0,59$ мг/г (табл. 4).

Результаты изучения профилей C2—C4, вносящих основной вклад в общий пул КЖК, и рассчитанных значений анаэробных индексов**, отображающих окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды, у детей исходно и на фоне различной терапии представлены в таблице 4.

Из таблицы видно, что исходно можно выделить 2 типа изменения профиля КЖК:

— при 1-ом типе наблюдается повышение относительного содержания пропионовой и масляной кислот ($p < 0,05$ по сравнению с группой здоровых лиц);

— при 2-ом типе отмечено повышение относительного количества уксусной кислоты ($p < 0,05$ по сравнению с группой здоровых лиц).

Изменения профиля кислот связаны:

— с резкой активизацией анаэробных микроорганизмов, в частности бациллоидов, пропионабактерий, фузобактерий, эубактерий и клостридий, продуцирующих пропионовую и масляную кислоты — при 1-ом типе;

— с активизацией аэробных микроорганизмов (продуцирующих в основном уксусную кислоту), представителей факультативной и остаточной микрофлоры (при 2-ом типе) (Готтшальк Г., 1982) [23].

Значения АИ отклонены либо в область отрицательных значений (АИ = $-0,692 (\pm 0,028)$ ед. — при 1-ом типе), либо в область слабо отрицательных значений (АИ = $-0,195 (\pm 0,022)$ ед. — при 2-ом типе) при норме АИ = $-0,435 \pm 0,012$ ед.

* К короткоцепочечным жирным кислотам (фракции C₂—C₆) с изомерами относят уксусную (C₂), пропионовую (C₃), изомасляную (изоC₄), масляную (C₄), изовалериановую (изоC₅), валериановую (C₅), изокапроновую (изоC₆) и капроновую (C₆) кислоты.

** АИ = отношение суммы концентраций пропионовой и масляной кислот к концентрации уксусной кислоты

Адиарин®

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ДИАРЕИ

I ЭТАП

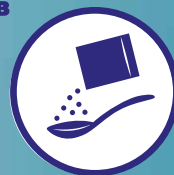
ОСТАНОВИТЬ
ДИАРЕЮ



3+
мес

- Создает на слизистой кишечника **защитный био-барьер** на пути вирусов, бактерий и токсинов
- Восстанавливает физиологические функции кишечной стенки
- Сокращает частоту и продолжительность диареи уже **в первые 12 часов** применения!*

Саше №8, 0,25 г



II ЭТАП

ВОССТАНОВИТЬ
ВОДНО-
ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ
БАЛАНС



0+

- Специализированный минеральный комплекс для приготовления **гипоосмолярного** регидратационного раствора
- Сбалансирован по составу и **соответствует стандартам ВОЗ**

Саше №10, 4,3 г



III ЭТАП

ВОССТАНОВИТЬ
КИШЕЧНУЮ
МИКРОБИОТУ



0+

- **Специально отобранная комбинация** пробиотических штаммов **LGG®** и **BB-12®**
- Удобная форма приема, особенно для маленьких детей
- Не содержит лактозу

Масляные капли, 8 г



*Наблюдательное проспективное исследование с участием 2 когорт пациентов с острой диареей, принимавших желатина таннат, с оценкой показателей через 0 и 12 часов от момента начала (результаты этих двух исследований представлены на конференции SED - Semana de las Enfermedades Digestivas 15-19 июня 2007 г. в Мадриде)

WWW.ADIARIN.RU



ООО «ЯДРАН», 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, оф. VII

Тел.: +7 (499) 143 33 71. email: jadrان@jgl.ru, www.jgl.ru

РУ: Адиарин, изделие медицинское для защиты слизистой оболочки кишечника, №РЗН 2017/5412 от 21.02.2017 г., Адиарин Регидро, специализированный пищевой продукт диетического лечебного питания для детей с первых дней жизни и взрослых, RU.77.99.32.004.E.005340.11.16 от 15.11.2016 г., Адиарин Пробио, биологически активная добавка к пище, №КЗ.16.01.98.003.E.000461.06.17 от 23.06.2017г.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ
БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Значения анаэробных индексов при различных типах изменения профиля кислот свидетельствуют об изменении среды обитания микроорганизмов, способствующей росту либо анаэробных (1 тип), либо аэробных популяций (2 тип) микрофлоры.

У пациентов основной группы с 1-ым типом изменения профиля кислот к концу лечения (табл. 4) отмечена тенденция к повышению абсолютной концентрации кислот (до $1,89 \pm 0,97$ мг/г), достоверное снижение долей пропионовой и масляной кислот и повышение доли уксусной кислоты.

У пациентов контрольной группы с аналогичными изменениями профиля кислот к концу лечения (табл. 4) отмечается также тенденция к повышению абсолютной концентрации кислот (до $1,93 \pm 1,01$ мг/г), а также достоверное снижение долей пропионовой и масляной кислот и повышение доли уксусной кислоты.

Вышеуказанные изменения содержания отдельных кислот сказываются на смещении значений АИ:

— к концу лечения пациентов ИГ разность значений АИ составляет $+0,259$ ед., при этом разность значений АИ с нормой составляет $-0,002$ ед.;

— к концу лечения пациентов КГ разность значений АИ до лечения составляет $+0,251$ ед., при этом разность значений АИ с нормой составляет $-0,006$ ед.

У пациентов основной группы со 2-ым типом изменения профиля кислот к концу лечения (табл. 4) отмечена тенденция к повышению абсолютной концентрации кислот (до $1,67 \pm 1,01$ мг/г), нормализация значения доли пропионовой кислоты и тенденция к повышению масляной кислоты при снижении доли уксусной кислоты.

У пациентов контрольной группы с аналогичными изменениями профиля кислот к концу лечения (табл. 4) отмечается также тенденция к повышению абсолютной концентрации кислот (до $1,59 \pm 0,97$ мг/г), а также аналогичное изменение профилей C2—C4 кислот.

Вышеуказанные изменения содержания отдельных кислот сказываются на смещении значений АИ:

— к концу лечения пациентов ИГ разность значений АИ до лечения составляет $-0,158$ ед., при этом разность значений АИ с нормой составляет $+0,082$ ед.;

— к концу лечения пациентов КГ разность значений АИ до лечения составляет $-0,155$ ед., при этом разность значений АИ с нормой составляет $+0,085$ ед.

Таким образом, изменение суммарного абсолютного содержания КЖК характеризует тенденцию к восстановлению активности облигатной толстокишечной микрофлоры, в частности бифидо- и лактобактерий, за счет изменения качественного состава микроорганизмов, характеризующегося снижением активности факультативных и остаточных анаэробных (при 1-ом типе) и аэробных (при 2-ом типе) популяций микрофлоры, и восстановления внутрипросветной среды обитания в основной и контрольной группах пациентов.

Были также изучены уровень изокилот (суммарное относительное содержание изокилот — ИзоСн), которые образуются в результате жизнедеятельности микроорганизмов, утилизирующих пептиды* и отношение аб-

солютного содержания изовалериановой кислоты к валериановой кислоте (изоC5/C5), свидетельствующее о повышенной численности и активности остаточной, условно-патогенной флоры.

Полученные результаты достоверно показали, что у детей изменение профиля кислот более выражено при 2-ом типе за счет преобладания аэробной флоры, что свидетельствует о повышении протеолитической активности факультативных и остаточных (условно-патогенных) а- и анаэробных микроорганизмов.

При этом как в основной, так и в контрольной группе к концу лечения отмечена идентичная тенденция к снижению уровня изокилот и снижению показателя отношения изоC5/C5, что соответствует нормализации процессов протеолиза и естественной элиминации остаточных патогенных микроорганизмов под воздействием Желатина танната, аналогично эффекту пробиотиков.

Выводы:

■ Доказана эффективность применения Желатина танната (Адиарин) при ОКИ разной этиологии, в том числе ротавирусной, заключающаяся в сокращении сроков нормализации стула, длительности диареи и сроков пребывания в стационаре на 1—2 дня по сравнению с контрольной группой.

■ Установлено, что клинический и пробиотический эффект Желатина танната сопоставим с терапией пробиотиками. Применение Желатина танната у детей с ОКИ может быть использовано для лечения и восстановления нарушений микробиоценоза кишечника.

■ Отмечено, что на фоне коротких сроков приема Желатина танната наблюдается тенденция к восстановлению функциональной и метаболической активности (по динамике КЖК) облигатной толстокишечной микрофлоры, в частности бифидо- и лактобактерий, за счет изменения качественного состава микроорганизмов, характеризующегося снижением активности факультативных и остаточных анаэробных (при 1-ом типе) и аэробных (при 2-ом типе) популяций микрофлоры, и восстановления внутрипросветной среды обитания, что свидетельствует о выраженном про- и пребиотическом эффекте. Кроме того, отмечена тенденция к нормализации процессов протеолиза, и элиминация остаточных (условно-патогенных) микроорганизмов под воздействием препарата.

Литература/References:

1. Hogenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 27: 702—10.
2. Hogenauer C., Langner C., Beubler E. et al. *Klebsiella oxytoca* as a Causative Organism of Antibiotic-Associated Hemorrhagic Colitis. *N Engl J Med.* Dec. 7, 2006; 355:2418—26.

* Известно, что аэробные микроорганизмы — кишечные палочки, фекальные стрептококки, некоторые бациллы рассматриваются как сильнейшие протеолитики. Некоторые виды анаэробов (*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ruminicola*, *Bacteroides melaninogenicus*), также предпочитают их в качестве источника азота, но обладают более низкой способностью к протеолизу

3. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002, 4(3):200–232. [Lobzin Yu.V., Zakharenko S.M., Ivanov G.A. Current Understanding of *Clostridium difficile* Infection. *Clin. Microb. and Antimicrob. Chemother.* 2002, 4(3):200–232. (In Russ.).]
4. David M.S., Donald H.A., Fabio B. Association Between Antibiotic Use and Primary Idiopathic Intussusception. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2003, Suppl. 157(1): 54–59.
5. Молочкова О.В., Кладова О.В., Новокшенов А.А., Вальц Н.Л., Компаниец Ю.В., Гришкевич Н.Л. Профилактика антибиотико-ассоциированной диареи у детей лактобактериальным пробиотиком. Детские инфекции. 2016, 15(4):37–41. [Molochkova O.V., Kladova O.V., Novokshonov A.A., Walts N.L., Kompaniets Yu.V., Grishkevich N.L. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in children with *Lactobacillus probio-tic*. *Detskie Infektsii=Children's infections*. 2016, 15 (4): 37–41. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-4-37-41>
6. Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения: пособие. Под ред. М.Д. Ардатской. М.: Форте принт, 2014: 64. [Oleic acid and inulin in clinical practice: theoretical aspects and possibilities of clinical use: manual. Ed. M.D. Ardatskaya. M.: Forte print, 2014: 64. (In Russ.).]
7. Захаренко С.М., Пономарев С.В. Заболевания, ассоциированные с *Clostridium difficile*. Лечение и профилактика. 2012, 3:82–89. [Zakharenko S.M., Ponomarev S.V. The diseases associated with *Clostridium difficile*. *Treatment and prevention*. 2012, 3:82–89. (In Russ.).]
8. Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: Автореф. дисс. ... дмн. М., 2003:45. [Ardatskaya M.D. Clinical significance of short-chain fatty acids in pathology of the gastrointestinal tract: Abstract of MD Thesis (Medicine). M., 2003: 45. (In Russ.).]
9. Бегиашвили Л.В. Клиническая оценка нарушений метаболической активности микрофлоры кишечника при острых кишечных инфекциях у детей и методы коррекции: Автореф. дисс. ... кмн. Москва, 2010: 24. [Begiasvili L.V. Clinical evaluation of violations of metabolic activity of intestinal microflora in acute intestinal infections in children and correction methods: Abstract of PhD Thesis (Medicine). Moscow, 2010: 24. (In Russ.).]
10. Мазанкова Л.Н., Бегиашвили Л.В., Шапошникова Л.И. Характеристика метаболической активности кишечной микрофлоры и методы пробиотической коррекции при вирусных диареях у детей. Ж. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009, 54(4):44–48. [Mazankova L.N., Begiasvili L.V., Shaposhnikova L.I. Characteristics of metabolic activity of the enteric microflora and probiotic corrective methods in children with viral diarrhea. *J Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii=Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2009, 54(4):44–48. (In Russ.).]
11. Ардатская М.Д., Минускин О.Н. Дисбактериозы кишечника: эволюция взглядов, современные принципы диагностики и фармакологической коррекции. *Consilium Medicum*. Гастроэнтерология. 2006, 2:4–17. [Ardatskaya M.D., Minushkin O.N. Modern principles of diagnosis and pharmacological correction. *Consilium Medicum*. 2006, 2: 4–17. (In Russ.).]
12. Braegger C., Chmielewska A., Decsi T., Kolacek S., Mihatsch W., Moreno L., Pieścik M., Puntis J., Shamir R., Szajewska H., Turk D., van Goudoever J. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Feb; 52(2):238–50. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181fb9e80. Review. PMID: 21150647
13. WGO. Probiotics and Prebiotics. World Gastroenterology Organization, 2011; http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2012%20Probiotics_NEW%20FINAL_sp.pdf.
14. Новокшенов А.А. Пероральная регидратационная терапия кишечных инфекций у детей, какой раствор выбрать? Детские инфекции. 2015, 2:40–45. [Novokshonov A.A. Oral Rehydration Therapy Intestinal Infections in Children, Which Solution to Choose? *Detskie Infektsii=Children's infections*. 2015, 2:40–45. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-2-40-45>
15. Meloni M. et al. New insights into the mechanism of action of Gelatine Tanate for Acute diarrhea, protection against bacterial infection. Presented at the GFHGHP Congress, March 2012. Nantes, France.
16. Allegriani A., Costantini M. Gelatine Tannate for the Treatment of Acute Diarrhea in Adults. *J Gastroint Dig Syst.* 2012, 2: 3.
17. Oi H., Matsuura D., Miyake M., Ueno M., Takai I., et al. Identification in traditional herbal medications and confirmation by synthesis of factors that inhibit cholera toxin-induced fluid accumulation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002, 99: 3042–3046.
18. Field M. Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrhea. *J Clin Invest.* 2003, 111: 931–943.
19. Freli V., Moreira da Silva R., Pescio P. New insights into the mechanism of gelatine tannate for acute diarrhoea. Part 1: film forming effect. Abstract 34. Poster presented at the 33rd congress of the francophone group of hepatology, gastroenterology and pediatric nutrition, march 2012. Nantes Frances.
20. De Servi B., Moreira da Silva R., Meloni M. New insights into the mechanism of gelatine tannate for acute diarrhoea. Part 2: protection against bacterial infection. Abstract 35. Poster presented at the 33rd congress of the francophone group of hepatology, gastroenterology and pediatric nutrition, march 2012. Nantes Frances.
21. Mensa L., Marco F., Vila J., Gascón J., Ruiz J. Quinolone resistance among *Shigella* spp. isolated from travellers returning from India. *Clin Microbiol Infect.* 2008, 14:279–281.
22. Frasca G., Cardile V., Puglia C., Bonina C., Bonina F. Gelatin tannate reduces the proinflammatory effects of lipopolysaccharide in human intestinal epithelial cells. *Clin Exp Gastroenterol.* 2012; 5:61–7. doi: 10.2147/CEG.S28792. Epub 2012 May 8.
23. Готтшалк Г. Метаболизм бактерий: изд. Москва «Мир», 1982: 310. [Gottshalk G. Metabolism of bacteria. Ed. Mir, Moscow (1982): 310. (In Russ.).]

Этиопатогенетическое лечение гриппа и ОРВИ у детей: новый взгляд на старую проблему

О. В. ШАМШЕВА

Российский национальный исследовательский медицинский университет МЗ РФ, Москва

Новое звучание приобрел препарат Орвирем®, представляющий собой комбинацию римантадина с альгинатом натрия, в последние годы не рекомендованный к применению в связи с устойчивостью к нему штаммов вируса гриппа A(H1N1)pdm2009. В настоящее время препарат вновь актуален, что связано с доминированием подтипа A(H3N2). Вместе с тем в 2-х последних клинических исследованиях продемонстрировано, что препарат Орвирем® обладает доказанной активностью в отношении вирусов не только гриппа А, но и В, коронавируса, а также других часто встречающихся возбудителей респираторных вирус-