

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ СОРБЕНТУ «АТОКСІЛ» У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ РОТАВІРУСНИХ ГАСТРОЕНТЕРИТІВ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

О.Б. Надрага, Г.О. Литвин, Н.М. Поцілуйко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме. Показано етіологічну роль ротавірусів у захворюваності дитячого населення на гострі кишкові інфекції та можливості ентеросорбції у лікуванні даної патології. За результатами дослідження встановлено залежність перебігу захворювання від віку дитини (важчий перебіг ротавірусних гастроентеритів виявлено у дітей віком 24–36 місяців). Як ефективний та безпечний лікувальний засіб при гострих гастроентеритах ротавірусного генезу у дітей раннього віку зарекомендував себе ентеросорбент Атоксіл. З перших днів від початку лікування з використанням Атоксілу спостерігалась краща динаміка основних симптомів захворювання — нормалізація температури тіла, зменшення кратності дефекації, купірування блювання, покращувався загальний стан дітей, нормалізувався апетит. Відмічено також добрі органолептичні властивості препарату.

Ключові слова: гостра кишкова інфекція, ротавірусний гастроентерит, діти раннього віку, ентеросорбція, Атоксіл.

Вступ

За 50 років, які минули від часу відкриття ротавірусів, було встановлено, що цей збудник є причиною у 40–70% випадків гострих кишкових інфекцій (ГКІ) у дітей перших 5 років життя, особливо у холодну пору року. У світі щорічно діагностують понад 111 млн випадків ротавірусних гастроентеритів, ВООЗ щороку реєструє 450–610 тис. смертей, зумовлених ротавірусною інфекцією (РВІ), а незначні відмінності між частотою ротавірусних інфекцій у дітей в економічно розвинутих країнах і в країнах, що розвиваються, свідчать про те, що покращання санітарно-гігієнічних умов мало впливає на циркуляцію збудника [3].

Протягом 1998–2006 рр. у країнах Центральної і Східної Європи сформувалася неоднорідна епідеміологічна ситуація. Найбільшу кількість ротавірусних гастроентеритів реєструють у Польщі (21–28% від усієї кількості ГКІ у дітей), Словенії (23–25%), натомість у Чехії реєструється 4,4–7,4%, Словаччині — 0,48–1,1% випадків гастроентеритів даної етіології. В Україні дедалі частіше підтверджують ротавірусну етіологію захворювань кишків у дітей різних вікових груп, передусім через широку доступність нескладних комерційних тест-систем, які дозволяють виявляти вірусний антиген у випорожненнях пацієнтів.

За даними Р.Н. Dennehy (2006), до факторів ризику ротавірусних гастроентеритів відносять низьку масу дитини при народженні, коротку тривалість грудного вигодовування, спільне проживання пацієнта у родині з іншими дітьми раннього віку [1]. Особливостями клінічного перебігу вірусних діарей у дітей є гострий початок захворювання, швидкий, прогресуючий його перебіг, що часто спричинює екзикоз і швидке покращення стану дитини при правильному проведенні пацієнтам регідраційної терапії. До патофізіологічних механізмів втрати рідини з організму при ротавірусних гастроентеритах відносять руйнування ендотеліоцитів, порушене розщеплення дисахаридів з формуванням вторинної лактазної недостатності, а також безпосередній цитотоксичний вплив вірусного протеїну NSP4 [5]. Ця субстанція, яка синтезується вже на перших стадіях реплікації вірусу, має ентеротоксичну дію — порушує внутрішньоклітинний обмін іонів кальцію, калію, натрію, хлору, води а також має виражену дію на закінчення нервових клітин.

Морфологічно визначають різноманітні ступені ураження слизової оболонки тонкої кишки — від незначних

змін, які можна виявити лише мікроскопічно (наприклад, підсилення вакуолізації ендотеліоцитів), до виражених пошкоджень слизової оболонки кишків — гіперплазії крипти і повної втрати війок клітинами епітелію. Реплікація ротавірусів відбувається у зрілих ендотеліоцитах, біля вершини війок, що підтверджує наявність диференційованих ентероцитарних факторів експресії, які відповідають за процес інфікування і реплікації вірусів. Але загалом патоморфологічні зміни в ШКТ при РВІ є менш вираженими, ніж при захворюваннях, спричинених іншими кишковими патогенами, і часто не виявляється чітка кореляція між гістологічними ушкодженнями слизової і важкістю перебігу захворювання. Важкий перебіг і зневоднення головним чином спричинені нестримними блюваннями, патогенез яких остаточно не з'ясований.

За даними низки епідеміологічних досліджень, природний імунітет виникає після перенесеної інфекції у ранньому віці, а повторні перенесені захворювання підсилюють імунну відповідь організму на збудник [4]. Зокрема, за результатами досліджень Е. Vela'zquez (1996) [6], у дітей, у яких були 1, 2 або 3 випадки РВІ, ризик наступного симптоматичного перебігу становить 0,62, 0,40, 0,34 відповідно. Достовірно встановлено, що наступні ротавірусні гастроентерити перебігають легше, ніж попередні, ступінь захисту залежить від важкості перенесеного захворювання — важкий перебіг хвороби забезпечує триваліший і виразніший захист. Проте діти, які перенесли ротавірусні гастроентерити, мало захищені від асимптоматичного чи малосимптомного перебігу інфекції в подальшому.

Протягом останніх років виробилася чітка тенденція щодо лікування гострих захворювань кишків, спричинених вірусами, яка полягає у відмові від використання антибактеріальних засобів та обережному застосуванні препаратів, які містять протеолітичні ферменти [2]. Основна увага приділяється патогенетичній терапії, яка проводиться з метою компенсації втрат рідини, нормалізації водно-електролітного балансу, призначення пробіотичних чи пребіотичних середників.

Одне з чільних місць серед описаних принципів лікування займає призначення ентеросорбентів, які мають здатність зв'язувати і виводити з організму токсини, продукти життєдіяльності бактерій, медіатори запалення, біологічно активні речовини, агресивні компоненти комплексу умовно-патогенних бактерій, вірусів, антигени, аутоантитіла та імунні комплекси. Під ентеросорбцією

розуміють введення в порожнину кишки різноманітних речовин природного чи штучного походження, які мають адсорбційну активність, з метою керованої трансформації структурних компонентів внутрішнього середовища організму. До безпосередніх ефектів ентеросорбентів відносять активне поглинання токсичних продуктів в кишці по мірі просування кишечником. Оскільки цей процес має, як правило, циклічний характер — токсичні продукти, перед тим, як залишити організм, іноді по декілька разів всмоктуються і потім повторно екскретуються в ШКТ, — ідея використання ентеросорбентів полягає у перериванні цього замкненого кола, фіксуванні токсинів на поверхні сорбентів з подальшим видаленням їх з каловими масами. Зв'язування газів, що продукуються при бродінні, зменшує метеоризм і призводить до покращення мікроциркуляції в стінці кишки.

Ентеросорбенти прискорюють відновлення ушкодженого епітелію кишки, покращують кровопостачання слизової оболонки, нормалізують моторику ШКТ. За рахунок концентраційних та осмотичних градієнтів ентеросорбенти сприяють транспорту з внутрішнього середовища організму (з крові, лімфи) у травний тракт різноманітних токсичних продуктів, у тому числі середніх молекул, олігопептидів, амінів та інших речовин з подальшим виведенням із організму.

Існують різноманітні групи ентеросорбентів, які відрізняються за розмірами частинок, наявністю пор та їх розмірами, структурною будовою. За основною діючою речовиною ентеросорбенти розділяють на неорганічні оксиди, цеоліти, сілікагелі, алюмосілікати, органомінерали, органічні полімери, активоване вугілля. На сьогодні найбільш ефективними при лікуванні ГКІ у дітей вважають ентеросорбенти на основі діоксиду кремнію, які за своєю сорбційною активністю перевершують низку інших ентеросорбентів і є безпечними у використанні при лікуванні дітей перших років життя. На фармацевтичному ринку України представлений ентеросорбент «Атоксіл», діючою речовиною якого є високодисперсний діоксид кремнію, який має високі значення питомої поверхні та найбільшу площу активної абсорбції до 400 м²/г (у порівнянні з активованим вугіллям чи із сорбентами на основі білої глини та гідрогелів). Атоксіл належить до групи непористих ентеросорбентів, що забезпечує високу швидкість процесу адсорбції. Окрім здатності фіксувати і виводити з організму вірусні і бактеріальні токсини, а також метаболіти, які спричиняють ушкодження бар'єру слизової кишки, жовчні кислоти, Атоксіл адсорбує неперетравлені вуглеводи та віруси (зокрема ротавіруси).

Матеріал і методи дослідження

Під нашим спостереженням перебувало 47 дітей перших трьох років життя (32 дитини віком 12–24 міс. та 15 немовлят віком 24–36 міс.), які були госпіталізовані в педіатричне відділення Львівської обласної інфекційної клінічної лікарні з діагнозами «Гострий гастроентерит», «Гостра кишкова інфекція». В подальшому в усіх пацієнтів виявлено антигени ротавірусів у випорожненнях та діагностовано ротавірусний гастроентерит. Діти були розподілені на дві репрезентативні групи: пацієнтам основної групи (30 дітей) у склад комплексної терапії був включений Атоксіл, контрольна група (17 дітей) була сформована з пацієнтів, які отримували лише базисну, передбачену протоколами лікування, терапію. Атоксіл призначався з розрахунку 150–200 мг на 1 кг маси тіла на добу, ця доза була розподілена на 3–4 прийоми. Водну суспензію препарату (1 мл суспензії вміщує 40 мг сорбенту Атоксіл) дітям давали за 1 годину перед їжею або призначенням пероральних

лікарських засобів. Атоксіл призначався дітям з першого дня стаціонарного лікування, курс лікування становив 5–6 днів.

Планом обстеження були передбачені загальноклінічні, бактеріологічні обстеження, динаміку основних симптомів ми аналізували при спостереженні за дитиною та за записами у медичній карті стаціонарного хворого. Визначення антигенів ротавірусів, аденовірусів, норовірусів та астровірусів методом ІФА проводили у лабораторії кафедри вірусології НМАПО ім. П.Л. Шупика. Були використані діагностичні тест-системи фірми «R-Biopharm AQ» (Німеччина), облік результатів ІФА здійснювали спектрофотометром «MULTISKAN ASCENT» («THERMO ELECTRON», Фінляндія) у двоххвильовому режимі — 450 нм і 620 нм.

Діти, у яких з випорожнень окрім ротавірусів було виділено антигени інших вірусів (адено-, норо- чи астровірусів), були виключені з подальшого аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення

Більшість пацієнтів госпіталізовано на 1–2 добу від початку захворювання (59,3% дітей віком 12–24 міс. та 50,6% дітей віком 24–36 міс.), решта в більш пізні терміни — на 3–4 добу, а 6,9% — на 5–6 день від початку захворювання, переважно через відсутність ефекту від лікування на догоспітальному етапі.

Одночасно ротавірусну та бактерійну етіологію гострого гастроентериту було встановлено у 10 (66,7%) дітей віком 12–24 міс. та у 19 (65,2%) дітей віком 24–36 міс. Найбільшу питому вагу серед виділених збудників у дітей першого року життя становила *Klebsiella pneumoniae*, серед старших дітей *Staf. aureus*, *Proteus mirabilis*, *Enterog. aurogen*.

Важкість перебігу захворювання (яка визначалася за виразністю і тривалістю синдромів блювання, діареї, кількістю епізодів блювання та частотою випорожнень протягом доби, тривалістю гіпертермічного синдрому) при ротавірусних та вірусно-бактерійних гастроентеритах залежала від віку дитини. У дітей другого року життя важче перебігали асоційовані вірусно-бактерійні кишкові інфекції. Інша клінічна картина захворювання виявлена у дітей трирічного віку, в яких важчий перебіг захворювання спостерігався у підгрупі з ротавірусною моноінфекцією. Важкий стан у цих пацієнтів передусім був зумовлений типовими симптомами, притаманними вірусним гастроентеритам, — рідкими випорожненнями (до 7–9 разів на добу), досить тривалим діарейним синдромом (в середньому до 5,2±0,63 дня), частими блюваннями, які спостерігалися протягом перших 3–5 днів від початку захворювання, високою температурою тіла (в середньому 38,1±0,22°С). При вірусно-бактерійних інфекціях прояви діарейного, гіпертермічного синдромів, блювання були дещо меншими.

Випорожнення у більшості пацієнтів були водянистими, пінистими, з домішками слизу і зелені. Ротавірусно-бактерійна інфекція характеризувалась достовірним підвищенням вмісту лейкоцитів у випорожненнях, проте більш притаманно це було дітям другого року життя. Ротавірусна інфекція у 56,3% дітей першого року та в 26,7% третього року життя призводила до ексикозу, переважно І–ІІ ступенів.

Окрім симптомів ураження ШКТ, у 31,3% дітей другого року життя та у 20,0% старших дітей діагностовано респіраторний синдром, який проявлявся покашлюванням, сухим кашлем, закладенням носа, незначними серозними виділеннями з носа. Симптоми назофарингіту, трахеїту у дітей, незалежно від віку, достовірно частіше (p<0.05) відмічалися при ротавірусній моноінфекції порівняно з

Таблиця 1

Основні симптоми ротавірусних гастроентеритів у дітей віком 12–24 міс. на момент госпіталізації

Показник	Основна група		Контрольна група		p
	середнє значення	95% інтервал	середнє значення	95% інтервал	
Максимальна кількість випорожнень на добу	4,8	3,2–6,3	4,6	2,3–6,8	-
Максимальна кількість блювання на добу	4,6	2,4–7,3	2,8	0,4–5,1	<0,05
Найвища температура тіла (°C)	37,8	37,1–38,4	37,6	36,7–38,1	-
Гіпертермія, діарея, блювання (частота поєднання 3-х симптомів при госпіталізації), %	51,0	-	46,3	-	-

Таблиця 2

Основні симптоми ротавірусних гастроентеритів у дітей віком 24–36 міс. на момент госпіталізації

Показник	Основна група		Контрольна група		p
	середнє значення	95% інтервал	середнє значення	95% інтервал	
Максимальна кількість випорожнень на добу	5,6	4,1–7,0	5,2	3,7–6,7	–
Максимальна кількість блювання на добу	2,6	1,7–3,7	3,4	2,1–6,7	–
Найвища температура тіла (°C)	37,2	36,7–37,6	38,0	37,1–38,9	–
Гіпертермія, діарея, блювання (частота поєднання 3-х симптомів при госпіталізації)	59,0%	–	56,2%	–	–

немовлятами з ротавірусно-бактерійною етіологією захворювання.

Дітей з основної і контрольної групи на час госпіталізації не відрізнялися за виразністю основних синдромів захворювання — частотою рідких випорожнень та епізодів блювання, підвищенням температури тіла (табл.1,2). Одночасно три основні синдроми (гіпертермічний, блювання, діарейний) при поступленні було діагностовано у 41,1% немовлят віком 12–24 міс. та у 56,2% дітей віком 24–36 міс.

Ефективність лікування оцінювалася за наступними критеріями, які ґрунтувалися на основних синдромах, характерних для ротавірусної інфекції, — тривалість гіпертермії, тривалість блювання, тривалість діареї. Як видно з таблиці 3, лише у 3,8% дітей віком 12–24 міс, які отримували Атоксіл, гіпертермія, блювання та діарея утримувалися протягом 72 годин від часу госпіталізації, кількість дітей з контрольної групи, у яких протягом цього відрізка часу не зникали перераховані симптоми, була значно вищою і становила 14,7%.

У 16,3% дітей контрольної групи віком 24–36 міс протягом 72 годин утримувалось поєднання 3-х симптомів (гіпертермія, діарея, блювання), тоді як у групі Атоксілу на третю добу не було жодної дитини з поєднанням перерахованих симптомів (табл.4)

За даними клінічних спостережень, вже з перших днів від початку лікування з використанням Атоксілу спостерігалась краща динаміка нормалізації температури тіла, зменшувалась кратність випорожнень, припинялося блювання, покращувався загальний стан дітей, нормалізувався апетит. У підгрупі дітей, які отримували Атоксіл, тривалість діареї була вірогідно меншою — $3,7 \pm 0,20$ дні ($p < 0,01$). Натомість у дітей другого року життя, які не отримували ентеросорбентів, діарея в середньому тривала $6,2 \pm 0,41$ доби.

Подібні закономірності виявлено і серед дітей трирічного віку, у яких діарейний синдром був в середньому на 1,1 добу коротшим при застосуванні Атоксілу. Блювання спостерігалось у 55,6% дітей другого року життя та

Таблиця 3

Динаміка основних симптомів ротавірусних гастроентеритів на тлі базисної терапії та при терапії в поєднанні з Атоксілом у дітей віком 12–24 міс

Показник	Базисна терапія + Атоксіл		Базисна терапія		p
	середнє значення	95% інтервал	середнє значення	95% інтервал	
Тривалість діареї (дні)	3,7	1,8–10,4	6,2	0,7–6,9	<0,05
Тривалість блювання (дні)	2,1	0,3–4,2	2,4	0,1–4,6	-
Тривалість гіпертермії (дні)	1,9	1,2–2,7	3,3	0,5–5,9	<0,05
Гіпертермія, діарея, блювання (частота поєднання 3-х симптомів на третю добу лікування), %	3,8	-	14,7	-	-

Таблиця 4

Динаміка основних симптомів ротавірусних гастроентеритів при базисній терапії та при терапії в поєднанні з Атоксілом у дітей віком 24–36 міс

Показник	Базисна терапія + Атоксіл		Базисна терапія		p
	середнє значення	95% інтервал	середнє значення	95% інтервал	
Тривалість діареї (дні)	4,7	3,3–5,9	5,7	3,4–8,0	<0,05
Тривалість блювання (дні)	1,4	0,9–1,9	2,3	1,3–3,3	<0,05
Тривалість гіпертермії (дні)	1,9	1,5–2,4	3,6	2,5–4,0	<0,05
Гіпертермія, діарея, блювання (частота поєднання 3-х симптомів на третю добу лікування), %	0	–	16,3	–	–

у 40,0% третьего. У детей в возрасте 24–36 мес., які приймали Атоксил, тривалість синдрому блювання була достовірно коротшою, ніж у групі порівняння ($2,6 \pm 0,11$ днів проти $3,4 \pm 0,28$ днів, $p < 0,05$).

Висновки

Таким чином, клінічні особливості перебігу ротавірусних інфекцій передусім визначаються віком дитини, важчий перебіг ротавірусних гастроентеритів виявлено у дітей в віці 24–36 міс. Цінність даного дослідження полягає в тому, що вперше обстеження було проведено у групі дітей з ізольованою ротавірусною інфекцією, оскільки за результатами наших попередніх

досліджень у дітей раннього віку гастроентерити часто зумовлені асоціаціями ротавірусів з норовірусами або астровірусами, які змінюють клінічну картину захворювання.

За результатами проведеного дослідження Атоксил є ефективним лікувальним засобом при гострих гастроентеритах ротавірусного генезу. Слід зазначити, що Атоксил, який містить високодисперсний діоксид кремнію, має добрі органолептичні властивості, і більшість пацієнтів, навіть при вираженому синдромі токсикозу та блюванні, успішно приймали цей препарат через невеликий об'єм разової дози та рідку консистенцію суспензії, відсутність запаху та смаку.

ЛІТЕРАТУРА

1. A case-control study to determine risk factors for hospitalization for rotavirus gastroenteritis in U.S. children / Dennehy P. H., Cortese M. M., Be'gue R. E. [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* — 2006. — Vol. 25. — P. 1123–1131.
2. Bernstein D. Rotavirus Overview / D. Bernstein // *Pediatr Infect Dis J.* — 2009. — 28. — P. 50–53.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Washington, DC / Atkinson W., Hamborsky J., McIntyre L. [et al.] // *Public Health Foundation.* — 2007. — P.295–306.
4. Clinical immunity after neonatal rotavirus infection. A prospective longitudinal study in young children / Bishop R. F., Barnes G. L., Cipriani E. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1983. — Vol. 309. — P. 72–76.
5. Ramig R. F. Pathogenesis of Intestinal and Systemic Rotavirus Infection / R. F. Ramig // *Journal of Virology.* — 2004. — Vol. 78, № 19. — P. 10213–10220.
6. Velazquez F. R. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections / F. R. Velazquez // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 1022–1028.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СОРБЕНТА «АТОКСИЛ» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РОТАВИРУСНЫХ ГАСТРОЭНТЕРИТОВ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

О.Б. Надрага, Г.О. Литвин, Н.М. Поцилуйко

Резюме. Показана этиологическая роль ротавирусов в заболеваемости детского населения острыми кишечными инфекциями и возможности энтеросорбции в лечении данной патологии. По результатам исследования установлена зависимость течения болезни от возраста ребенка (более тяжелое течение ротавирусных гастроэнтеритов наблюдалось у детей в возрасте 24–36 месяцев). Как эффективное и безопасное лекарственное средство при острых гастроэнтеритах ротавирусного генеза у детей раннего возраста рекомендовал себя энтеросорбент Атоксил. С первых дней от начала лечения с использованием Атоксила наблюдалась лучшая динамика основных симптомов заболевания — нормализация температуры тела, уменьшение кратности дефекации, купирование рвоты, улучшалось общее состояние детей, нормализовался аппетит. Отмечены также хорошие органолептические свойства препарата.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, ротавирусный гастроэнтерит, дети раннего возраста, энтеросорбция, Атоксил.

THE EFFICACY OF USE OF «ATOXIL» SORBENT IN THE COMPLEX TREATMENT OF ROTAVIRUS GASTROENTERITIS IN INFANTS

Nadrage O.B., Litvin G.O., Potsiluyko N.M.

Summary. The etiological role of rotavirus in the morbidity of children's population by acute intestinal infections and the possibility of enterosorption in the treatment of this disease is shown. According to the results of study, it is established the dependence of disease on the age of the child (severity of rotavirus gastroenteritis was observed among children aged 24–36 months). Enterosorbent Atoxil has proved itself as an effective and safe medication at acute gastroenteritis rotavirus genesis in young children. From the first days of treatment with the use of Atoxil the best dynamics of the main symptoms of disease is observed — the normalization of body temperature, reducing the multiplicity of defecation, vomiting relief, improves the general condition of children, returned to normal appetite. The good organoleptic properties of the drug are also marked.

Key words: acute intestinal infection, rotavirus gastroenteritis, young children, enterosorption, Atoxil.