

Сучасні підходи до регідратаційної терапії при інфекційних захворюваннях у дітей

С.О. Крамарьов¹, В.В. Євтушенко¹, О.М. Євтушенко²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

²Київська міська дитяча клінічна лікарня № 2

Автори провели огляд сучасних засобів для оральної регідратаційної терапії (ОРТ). Останніми десятиріччями чільне місце в стратегії регідратації посідають розчини для ОРТ. Досвід використання та доказова база свідчать про високу ефективність ОРТ при захворюваннях різної етіології у дітей. Модифікації ОРТ з додаванням пробіотиків та мальтодекстрину підвищують їхню ефективність, зокрема при гострих інфекційних діареях у дітей.

Ключові слова: регідратаційна терапія, ОРТ, пробіотики, діти.

З 1978 року згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та ЮНІСЕФ оральна регідратаційна терапія (ОРТ) була впроваджена у практику лікування зневоднення у світі. Застосування розчинів для ОРТ як основного методу боротьби зі зневодненням дало можливість зменшити в світі смертність дітей віком до 5 років від діарейних захворювань з 4,8 млн до 1,8 млн щорічно [16].

ОРТ в теперішній час використовується в різних країнах світу у 99% дітей, хворих на діарею. Своєчасна та адекватна регідратаційна терапія є першочерговою та найбільш важливою складовою частиною в лікуванні діареї як у дітей, так і у дорослих. Раннє використання адекватної регідратаційної терапії являється головною умовою швидкого та успішного лікування захворювання [4].

Ефективність ОРТ була продемонстрована в численних дослідженнях. Так, у систематичному огляді, який включав 16 рандомізованих досліджень з обстеженням 1545 дітей віком до 15 років з діареєю, показано, що діти, які отримували ОРТ, мали значно меншу частоту несприятливих клінічних наслідків (зокрема смерть, судоми) та достовірне скорочення строків їхнього перебування в стаціонарі (в середньому на 21 ч), порівняно з дітьми, які отримували парентеральну регідратацію. На підставі цього було зроблено висновки, що при гастроентеритах в дитячому віці ОРТ є більш ефективним та безпечним методом регідратації порівняно з парентеральною регідратацією [9].

ВООЗ та ЮНІСЕФ на початку рекомендували уніфіковану формулу розчину для ОРТ для лікування зневоднення. Протягом 25 років при діареях використовувався розчин наступного складу:

Натрію – 90 ммоль/л
Калію – 20 ммоль/л
Хлориду – 80 ммоль/л
Гідрокарбонату – 30 ммоль/л
Глюкози – 111 ммоль/л
Осмолярність – 311 мосм/л [5].

Розчин для ОРТ мав високу ефективність у ліквідації та попередженні ознак дегідратації та зменшенні смертності, проте не зменшував інтенсивність та тривалість діареї. Однією з причин була висока осмолярність розчину. У подальшому проведені дослідження встановили, що розчини зі зниженою осмолярністю мають переваги перед ізотонічними та гіперосмолярними розчинами. За даними М. El-Mougi (1996), при застосуванні гіпоосмолярного розчину об'єм ви-

пороження зменшується на 58%, тривалість діареї скорочується на 55% та знижується ризик розвитку гіпернатріємії порівняно з терапією стандартними розчинами [10]. Проведений мета-аналіз 11 рандомізованих досліджень показав, що зниження осмолярності розчинів для ОРТ не тільки знижує об'єм випорожнень при діарейних захворюваннях, але і зменшує кількість незапланованих внутрішньовенних інфузій порівняно зі стандартним розчином ВООЗ [14, 16].

На сьогоднішній день ВООЗ рекомендує наступний склад розчину для ОРТ:

Натрію – 75 ммоль/л (натрію хлорид 2,6 г/л)
Калію – 20 ммоль/л (калію хлорид 1,5 г/л)
Глюкози – 75 ммоль/л (глюкоза 13,5 г/л)
Цитрату натрію – 10 ммоль/л (2,9 г/л)
Осмолярність – 245 мосм/л [5].

У Україні одним з низькоосмолярних розчинів для ОРТ є Регідрон Оптим.

При гострих респіраторних інфекціях у дітей під час гострого періоду хвороби часто має місце недостатнє надходження рідини в організм через зниження апетиту та відмови дітей від пиття. Активація катаболічних процесів під час інфекційного захворювання супроводжується збільшенням вивільнення води і посиленням виведення її та розчинених у ній електролітів із сечею. Крім того, зростання теплопродукції призводить до збільшення втрат води з потом та через легені [22].

Підвищення температури тіла збільшує потребу в рідині на 10 мл/кг на кожен 1°C; при наявності тахіпное втрати рідини з перспірацією зростають на 5–20 мл/кг на добу; з надмірним потовиділенням – на 5–25 мл/кг на добу; блювання супроводжується втратами близько 20 мл/кг на добу [19, 22, 26].

У наших попередніх дослідженнях (2012) було встановлено, що у 68,5% дітей з респіраторними захворюваннями, які були госпіталізовані до інфекційного стаціонару, мали ознаки зневоднення. Серед симптомів зневоднення частіше виявлялись сухість слизових оболонок та спрагу. У день госпіталізації сухість слизових оболонок спостерігалась у 45% хворих, спрага – у 65%. У 21,6% пацієнтів відзначали незначне зниження тургору тканин (вирівнювання шкірної складки <1 с). Зменшення частоти сечовипускань було відзначено у 26,7% дітей [3].

Відповідно до існуючих рекомендацій деяких лікарів при гострих респіраторних інфекціях одним з методів терапії є вживання великої кількості рідини. Як правило, це означає вживання напоїв у збільшеному об'ємі, ніж зазвичай. Проте існують повідомлення про небезпеку споживання великої кількості рідини. Так, при споживанні надмірної кількості води може розвинути водяна інтоксикація. Цей стан пов'язаний з накопиченням води в судинному руслі, що може призводити до зниження концентрації натрію (гіпонатріємія) та переходу рідини за осмотичним градієнтом до внутрішньоклітинного простору та розвитку набряків. При зниженні концентрації натрію менше ніж 120 ммоль/л можуть з'являтися симптоми набряку головного мозку у вигляді порушень свідомості, судом, а також периферійні набряки. З іншого боку, неадекват-

не вживання розчинів з високим вмістом натрію може спричинити розвиток гіпернатріємії [8, 18].

ОРТ завдяки збалансованому складу дозволяє компенсувати втрати рідини, основних електролітів та енергії і має високий профіль безпеки під час лікування зневоднення будь-якої природи [20].

У зв'язку із зазначеним вище у дослідженні, що було проведене в клініці дитячих інфекцій НМУ імені О.О. Богомольця, для компенсації зневоднення у дітей з респіраторними захворюваннями застосовувався низькоосмолярний розчин для ОРТ. У результаті вже з другого дня спостереження прояви дегідратації значно зменшились. Стан слизових оболонок та тургор шкіри у всіх пацієнтів нормалізувався. Лише у третини дітей залишалась спрага та у 18,3% – зменшення частоти сечовипускань. На 3-й день спостереження у всіх пацієнтів симптоми зневоднення були відсутні [3].

Окрім зменшення осмолярності розчинів для ОРТ за рахунок зниження концентрації натрію та глюкози, пропонувались і інші шляхи підвищення їхньої ефективності. Одним з найбільш вдалих рішень була заміна глюкози на полімерні молекули. Полімери глюкози (амілопектини або мальтодекстрини) за рахунок поступового розщеплення дозволяють зменшити вихідну осмолярність розчину і в той самий час забезпечити необхідну кількість молекул глюкози для потреб котранспорту натрію в тонкому кишечнику. Полімери також зменшують вплив зниженої толерантності до глюкози, яка може виникати під час гострих кишкових інфекцій, позитивно впливаючи на прояви діареї. Для отримання цих полімерів, як правило, використовується часткова гідролізація крохмалю рослинних продуктів, таких, як рис, кукурудза, картопля, пшениця, сорго тощо. Раніше продукти, збагачені крохмалем, готувались безпосередньо перед вживанням і потім змішувались з солями для регідратації. Останніми роками доступними стали розчини на основі полімерів глюкози у вигляді готового для розчинення порошку.

У великому огляді G.V. Gregorio та співавторів (2009) проаналізовані 34 дослідження, які охоплювали 4214 пацієнтів, присвячені вивченню ефективності розчинів для ОРТ на основі полімерів глюкози у порівнянні зі стандартними розчинами на основі глюкози; 27 з них стосувались педіатричної когорти. Ефективність оцінювалась за зниженням об'єму випорожнень протягом перших 24 год, а також протягом усього періоду діареї. Додатковим критерієм була необхідність у проведенні позаплазмових внутрішньовенних інфузій та частота блювання. Результати свідчать про зменшення об'єму випорожнень протягом перших 24 год у пацієнтів, які отримували розчин для ОРТ на основі полімеру глюкози. Різниця була в порівнянні з розчинами на основі глюкози як ізотонічної (≥ 310 мосм/л), так і пониженої (≤ 270 мосм/л) осмолярності. Тривалість діареї у пацієнтів з полімерною ОРТ становила 30–81 год, а в групі з ОРТ на основі глюкози – 34–91 год. У дітей з холерою середня різниця становила 7,11 год і була достовірною. При цьому частота побічних реакцій у вигляді гіпонатріємії, гіпокаліємії, персистенції діареї суттєво не відрізнялась між групами з різними типами ОРТ [11].

У рекомендаціях ВООЗ (2005) з лікування діареї відзначається краща ефективність полімерних розчинів для регідратації та рекомендується застосовувати їх зокрема при холері у дітей [25].

На ринку України сьогодні є ОРТ, що в своєму складі містить кукурудзяний мальтодекстрин та додатково культуру *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), – Регідрон Біо.

Результати багатьох досліджень свідчать про позитивний вплив пробіотичних препаратів на перебіг гострих та персистивних діарей. В основному дослідники відзначають, що пробіотики скорочують тривалість діареї та зменшують тривалість стаціонарного лікування. За даними різних авторів,

тривалість діареї скорочується порівняно з терапією ОРТ на строк від 0,7 до 2,1 доби (в середньому – 24 год) [7]. З усіх клінічних досліджень, присвячених ефективності пробіотиків при діареях у дітей, найбільш переконливі дані отримані при застосуванні штамів LGG та *S. boulardii* (високий рівень доказовості, сильна рекомендація, рівень ІА) [12].

Ефективність штамів LGG при діареї у дітей в першу чергу пов'язана з тим, що лактобацили є одними з фізіологічно цінних компонентів біоценозу кишечника людини [15]. Основними фізіологічними властивостями лактобацил є:

- пригнічення росту гнилісних та гноєрідних бактерій;
- антибактеріальна активність, що пов'язана з продукцією ними в процесі бродиння вуглеводів, молочної кислоти, спирту, лізоциму, реутерину, плантаріцину, лактоцидину та лактоліну; запобігання транслокації патогенних мікробів через слизову оболонку кишечника;
- підтримання колонізаційної резистентності організму за рахунок активної конкуренції з потенційними патогенами за лімітовані поживні субстрати та місця адгезії на епітелії;
- стимулювання діяльності імунної системи хазяїна, індукція синтезу інтерферону та протизапальних інтерлейкінів, сприяння утворенню специфічних антитіл, вплив на специфічний та неспецифічний імунітет, стимуляція синтезу секреторного імуноглобуліну А, γ -інтерферону;
- участь у травній, біосинтетичній, детоксикативній та інших функціях нормофлори людини;
- розщеплення на окремі токсини, канцерогени, алергени, запобігання абсорбції токсичних продуктів метаболізму, в першу чергу – аміаку та окремих амінів;
- властивість вступати в антагонізм по відношенню до потенційних патогенів [6].

При споживанні пробіотичного продукту, що містить лактобацили, відзначається ріст рівня секреторного імуноглобуліну класу А в слині (у 83% пацієнтів); зниження рівнів більше ніж у 2 рази прозапальних цитокінів: інтерлейкіну-1 β (IL-1 β) та феритину; зниження концентрації фактора некрозу пухлини- α (ФНО- α) та інтерферону- γ (IFN- γ) [1].

У багатоцентровому клінічному дослідженні, що включало 287 дітей віком від 1 міс до 3 років з гострими діареями різної етіології, було встановлено, що LGG-компонент значно скорочує тривалість діареї порівняно з контрольною групою (58,3 \pm 27,6 та 71,9 \pm 35,8 год відповідно; P=0,03), особливо при діареї, яка спричинена ротавірусом (56,2 \pm 16,9 та 76,6 \pm 41,6 год відповідно; P<0,008). Ризик діареї, яка триває понад 7 днів, також був достовірно менше в групі LGG (2,7% та 10,7% відповідно; P<0,01), як і тривалість перебування в стаціонарі [13].

В огляді S.J. Allen та співавторів (2010) проаналізовані результати 63 рандомізованих досліджень. Пробиотики в середньому скорочували тривалість діареї на 24,76 год та зменшували кількість випадків діареї, яка триває понад 4 дні [7].

У проведеному нами порівняльному рандомізованому дослідженні була вивчена порівняльна клінічна ефективність стандартного ОРТ та ОРТ, до складу якого входить пробіотик, що містить *L. Reuteri*, при ротавірусному гастроентериті у дітей. Дослідження виявило переваги включення ОРТ з пробіотиком до комплексної терапії ротавірусного гастроентериту, які в першу чергу пов'язані зі скороченням термінів нормалізації випорожнень та зменшенням їхньої частоти. Порівняно з традиційною терапією включення пробіотиків до складу ОРТ зменшувало тривалість діареї при ротавірусній інфекції. Зменшення тривалості діареї на тлі вживання ОРТ з пробіотиком у групах дослідження асоціювалось зі зростанням відсотку дітей з тривалістю діареї до 3 днів і зменшенням кількості пацієнтів з тривалістю діареї понад 7 днів (на 17,4%; p=0,018) [2].

У педіатричній популяції пробіотики також достовірно знижували ризик виникнення антибіотик-асоційованої діареї

(9% порівняно з 18% у контрольній групі). Вища ефективність відзначалась при застосуванні *Lactobacillus rhamnosus* GG та *Saccharomyces boulardii*. При цьому не було жодного повідомлення про побічну дію пробіотиків [17].

Найвища ефективність в скороченні тривалості гострої діареї показана при застосуванні LGG. Пробиотик зменшував тривалість гострої діареї на 1,1 дня. При цьо-

му при ротавірусному гастроентериті цей показник був ще показовішим і складав в середньому 2,1 дня [23].

Перспективним напрямком виглядає також застосування пробіотиків для профілактики госпітальних кишкових інфекцій. За даними мета-аналізу, проведеному Н. Szajewska (2011), LGG достовірно знижує ризик розвитку госпітальної кишкової інфекції [24].

Современные подходы к регидратационной терапии при инфекционных заболеваниях у детей С.А. Крамарев, В.В. Евтушенко, Е.М. Евтушенко

Авторы провели обзор современных средств для оральной регидратационной терапии (ОРТ). В последние десятилетия ведущее место в стратегии регидратации занимают растворы для ОРТ. Опыт использования и доказательная база свидетельствуют о высокой эффективности ОРТ при заболеваниях различной этиологии у детей. Модификации ОРТ с добавлением пробиотиков и мальтодекстрина повышают их эффективность, в частности, при острых инфекционных диареях у детей.
Ключевые слова: регидратационная терапия, ОРТ, пробиотики, дети.

Modern approaches in rehydration therapy of infection diseases in children S.O. Kramarov, V.V. Yevtushenko, O.M. Yevtushenko

The authors conducted a review of current medications used for oral rehydration therapy (ORT). Recent decades oral salts solutions remain most important position in rehydration strategy. Experience and evidences demonstrate the high efficiency of ORT in diseases of different etiologies in children. Modified ORT with added probiotics and maltodextrin showed higher efficiency, especially in children with acute infectious diarrhea.
Keywords: rehydration therapy, ORT, probiotics, children.

Сведения об авторах

Крамарев Сергей Александрович – Кафедра детских инфекционных болезней Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 04119, г. Киев, ул. Дегтяревская, 23. E-mail: skramarev@ukr.net

Евтушенко Виталий Вячеславович – Кафедра детских инфекционных болезней Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 04119, г. Киев, ул. Дегтяревская, 23. E-mail: evv1972@gmail.com

Евтушенко Елена Михайловна – Киевская городская детская клиническая больница № 2, 02125, г. Киев, пр-т Алишера Навои, 3. E-mail: eelena@i.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

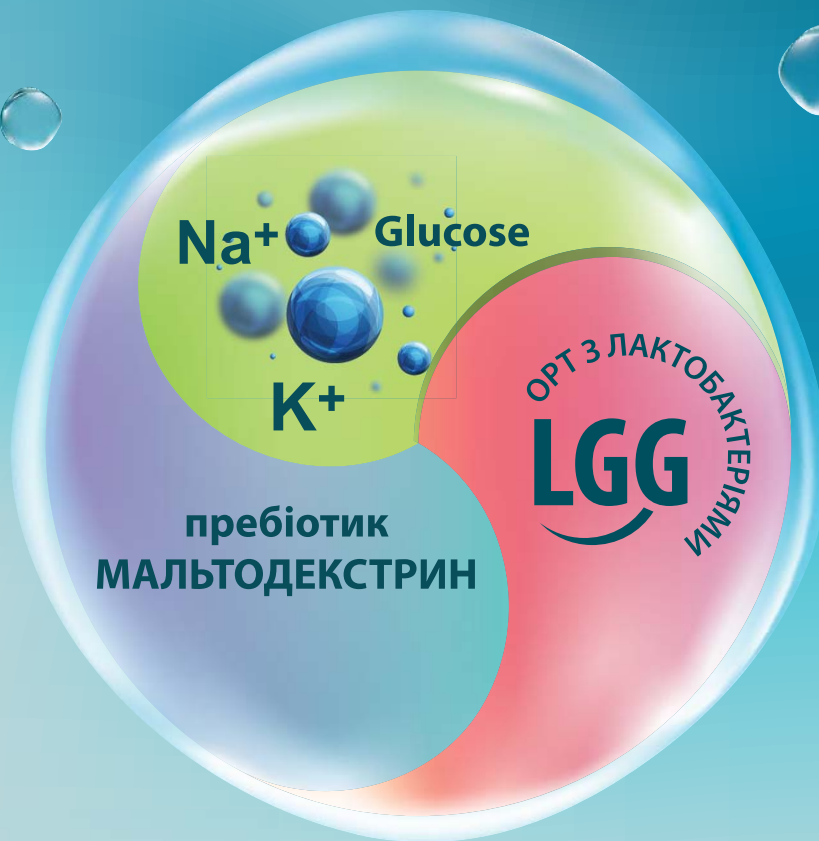
1. Корниенко Е.А. Современные принципы выбора пробиотиков // Детские инфекции. – 2007. – № 3. – С. 63–68.
2. Крамарев С.О., Евтушенко В.В., Мощич О.П. та інші. Ефективність різних схем терапії ротавірусних гастроентеритів у дітей // Сучасна педіатрія. – 2012. – № 2. – С. 108–113.
3. Крамарев С.О., Евтушенко В.В., Дорошенко В.О. Регидраційна терапія при гострих респіраторних інфекціях у дітей // Сучасна педіатрія. – 2012. – № 1. – С. 61–64.
4. Лечение диареи. Учебное пособие для врачей и других категорий медработников старшего звена / ВОЗ, Женева, 2006.
5. Реализация новых рекомендаций по ведению диареи. Руководство для лиц, ответственных за принятие решений, и программ менеджеров / ВОЗ, Женева, 2006.
6. Янковский Д.С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления. – К.: Эксперт ЛТД, 2005. – 362 с.
7. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 11.
8. Feverish illness in children assessment and initial management in children younger than 5 years. Clinical Guideline. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. 2007. Published by the RCOG Press at the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.
9. Fonseca BK, Holdgate A, Craig JC. Enteral vs intravenous rehydration therapy for children with gastroenteritis: a meta-analysis of randomized controlled trials // Arch Pediatr Adolesc Med. – 2004. – V. 158. – P. 483–490.
10. El-Mougi M, Hendawi A, Koura H, Hegazi E, Fontaine O, Pierce NF. Efficacy of standard glucose-based and reduced-osmolarity maltodextrin-based oral rehydration solutions: effect of sugar malabsorption // Bull World Health Organ. – 1996. – V. 74 (5). – P. 471–477.
11. Gregorio GV, Gonzales MLM, Dans LF, Martinez EG. Polymer-based oral rehydration solution for treating acute watery diarrhoea. Cochrane database Syst Rev. 2009;(2):CD006519. doi: 10.1002/14651858.CD006519.pub.
12. Guarino A, Ashkenazi S., Gendrel D. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014// JPGN. – 2014. – V. 59. – P. 132–152.
13. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, et al. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter. European trial.// J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2000. – V. 30. – P. 54–60.
14. Hahn S, Kim Y, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhoea in children: systematic review. BMJ 2001;323:81–5. 6. Hahn S, Kim S, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration caused by acute diarrhoea in children. Cochrane Database Syst Rev 2002;CD002847.)
15. Harty D.W.S., Oakey H.J., Patriciacis m. et al. Patogenic potential of lactobacilli // International J. of food Microbiol. – 1994. – Vol. 24. – P. 179–184.
16. Implementing the New Recommendation on the Clinical Management of Diarrhoea. – World Health Organisation, 2006.
17. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane database Syst Rev. 2011;(11):CD004827.
18. Luszczak M. Evaluation and Management of Infants and Young Children with Fever // Am Fam Physician. – 2001. – V. 64 (7). – P. 1219–1227.
19. Malcom A. Holliday, William E. Segar and Aaron Friedman. Reducing Errors in Fluid Therapy Management// Pediatrics. – 2003. – V. 111. – P. 424.
20. Management of the child with a serious infection or severe malnutrition : guidelines for care at the first-referral level in developing countries. © World Health Organization 2000.
21. Manz F. Hydration in Children. Journal of the American College of Nutrition. – 2007. – Vol. 26. – No 5. – 562S–569S.
22. Singhi S., Dhawan A. Frequency and significance of electrolyte abnormalities in pneumonia// Indian pediatrics. – 1992. – V. 29. – P. 735–740.
23. Szajewska H, et al. Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute diarrhoea in children. Aliment Pharmacol Ther// 2007. – V. 25 (8). – P. 871–881.
24. Szajewska H, Wanke M, Patro B. Meta-analysis: the effects of Lactobacillus rhamnosus GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children// Aliment Pharmacol Ther. – 2011. – V. 34 (9). – P. 1079–87.
25. WHO. The Treatment of Diarrhoea. A Man physicians other Sr Heal Work. 2005:1-50. doi:ISBN 92 4 159318 0.
26. Wook J.L. Fluid and Electrolyte Disturbances in Critically Ill Patients. Electrolyte Blood Press 8:72–81, 2010.

РЕГІДРОН БІО



РЕКОМЕНДОВАНИ
ВОЗ

Засіб для оральної регідратації (ОРТ), що поєднує ефекти гіпоосмолярного глюкозо-солевого розчину та властивості лактобактерій LGG, посилені дією пребіотика.



Ефективне фізіологічне відновлення водно-електролітного балансу для патогенетичної терапії й профілактики зневоднення (легкого та помірного ступеня) та відновлення мікрофлори кишечника при:

- вірусна діарея, в тому числі ротавірусна;
- антибіотикоасоційована діарея,
- синдром подразненого кишечника,
- діарея чи закріп під час подорожей при порушенні дієти, зміні клімату та ін.

ORION

www.orionpharma.com.ua

Виробник: «Ес.Ай.Ай.Ті срл», Італія, «S.I.I.T srl», Via Ariosto 50/60-20090 Trezzano SUL Naviglio (MI),
Italia для Орїон Корпорейшн, Фінляндія
Не є лікарським засобом. Без ГМО.

Висновок санітарно-епідеміологічної експертизи
№05.03.02-03/70052 від 18.11.2014

OLFA

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МАРКЕТИНГ
ТА ДИСТРИБ'ЮЦІЯ
тел.: (044) 503 89 20
www.olfa.ua