

## СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОЙ ДИАРЕИ: ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА

Н.И. Урсова

Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского, Москва

Обсуждается проблема возникновения, диагностики и лечения хронических диарей у детей. Хронические диареи – это неоднородная по патогенезу группа, объединенная общим признаком: нарушением физико-химических свойств кала. Представлены типичные клинические проявления хронических диарей, изучены особенности их диагностики и лечения. Рассмотрены возможности применения пробиотиков, в частности препарата Энтерол.

**Ключевые слова:** хроническая диарея, колиты, мальабсорбция, пробиотики, *Saccharomyces boulardii*, Энтерол

The article discusses the problem of the origin, diagnosis and treatment of chronic diarrhea in children. Chronic diarrhea is heterogeneous group with respect to pathogenesis, and is characterized by common feature: a violation of the physico-chemical properties of the feces. Typical clinical manifestations of chronic diarrhea are presented; features of diagnosis and treatment are examined. The potentials for use of probiotics, in particular drug Enterol, are considered.

**Key words:** chronic diarrhea, colitis, malabsorption, probiotics, *Saccharomyces boulardii*, Enterol

Наиболее важным клиническим признаком синдрома хронической диареи (ХД), значимо отражающим его наиболее вероятную этиологию, соответственно, объем диагностических и терапевтических мероприятий, является совокупность разнообразных патологических изменений частоты стула, формы, консистенции и массы кала, а также его биологической структуры.

Учитывая очевидную клиническую актуальность, интернисты используют следующее наиболее полное и рациональное определение ХД – это распространенный клиничко-патологический синдром, характеризующийся частотой дефекации более 3 раз в сутки и жидким стулом на протяжении 4 недель. При высокой встречаемости ХД в общей и детской популяции ей уделяется явно недостаточно внимания, именно поэтому точно оценить частоту этого синдрома и его принадлежность к отдельным группам педиатрической патологии не представляется возможным. Многие авторы приводят показатель распространенности ХД, составляющий около 5 % для категорий больных с различными заболеваниями, причем не только желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1–3]. Как правило, ХД имеет неинфекционную природу и характеризуется выраженной зависимостью от возраста, пита-

ния, культуры и места жительства. Бесспорно, что данное страдание ведет к формированию ограничительного поведения и представляется “социальным дискомфортом современной жизни”, т. к. резко снижает качество жизни пациентов [4, 5].

С использованием “анатомического” подхода ХД можно подразделить на тонко- и толстокишечную. Частый, скудный стул с болезненными и ложными позывами к дефекации свидетельствует о нарушении резервуарной функции ректосигмоидального отдела толстой кишки. Прямая кишка становится более чувствительной к растяжению, поэтому в большинстве случаев выявляются причинно-следственные связи диареи с рецидивирующей болью в животе. Возникновение водянистого стула большого объема с остатками непереваренной пищи позволяет предположить патологический процесс в тонкой кишке или, что случается реже, в правом отделе толстой кишки.

В настоящее время в современной зарубежной литературе все ХД по характеру стула предлагается условно подразделять на три типа: воспалительную, водянистую либо жировую [6]. Хотя такой подход кажется чересчур поверхностным, его рациональное содержание позволяет сужать дифференциально-диагностический

поиск и выбор соответствующих методов обследования и лечения.

Первый тип диареи рассматривается в структуре воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), имеет достаточно отчетливую симптоматику и в большинстве клинических случаев правильно диагностируется. В эту чрезвычайно гетерогенную по этиологии и клиническим проявлениям группу входят острые кишечные инфекции (бактериальные, вирусные, паразитарные) и хронические ВЗК, такие как язвенный колит (ЯК), болезнь Крона (БК), ишемический колит, коллагеновый колит, лимфоцитарный колит, микроскопический колит, радиационный колит, эозинофильный колит, синдром Бехчета, колиты, обусловленные приемом алкоголя и/или лекарственных препаратов. Что касается псевдомембранозного колита, при котором имеет место морфологическая картина хронического воспаления в сочетании с выделением из кала больших строго анаэробной грамположительной палочки *Clostridium difficile*, то это заболевание заслуживает отдельного обсуждения [7].

Существуют определенные трудности дифференциальной диагностики ВЗК с такой формой хронической инфекции, как гастроинтестинальный туберкулез. Современная медицинская статистика свидетельствует о

достаточно широком распространении последнего, поэтому принципиально важным остается вопрос о включении в стандартный дифференциально-диагностический ряд туберкулеза любых проявлений болевого, диспепсического и диарейного синдромов. Представлено множество работ, доказывающих тот факт, что гастроинтестинальный туберкулез характеризуется многообразием клинических проявлений и имеет массу клинических “масок”: ВЗК, системные, злокачественные и другие заболевания, что приводит к поздней диагностике, опасным для жизни осложнениям и частым летальным исходам [8].

Независимо от вызывающих его причин динамика воспалительного процесса всегда достаточно стандартна. В развитии инфекционных форм кишечной патологии ведущую роль играет взаимодействие нескольких факторов: патогенность и вирулентность микроорганизма, его количество (“критическое число”) и состояние макроорганизма. При формировании классического воспаления слизистой оболочки толстой кишки в организме моментально включается иммуновоспалительный механизм, нацеленный на быструю элиминацию проникшего возбудителя. Поэтому воспалительные изменения слизистой оболочки толстой кишки инфекционной этиологии, как правило, исчезают после выздоровления [9].

Если же на начальных этапах воспалительный ответ не заканчивается, происходит постепенное накопление количественных изменений со стороны цитокинов, кининов, метаболитов арахидоновой кислоты, фактора активации тромбоцитов, оксида азота и др., постоянно поддерживающих воспаление с характерным повышением проницаемости эпителиального барьера кишечника, дефектом барьерной функции иммунной системы и хронической бактериальной транслокации, что в итоге вызывает возникновение ВЗК с полиорганной дисфункцией [9].

По данным многих исследователей, определение ВЗК представляет собой трудноразрешимую диагностическую задачу для клинициста. Наиболее часто клиническая картина складыва-

ется из общебиологических реакций организма (температура, лихорадка, слабость, повышенная утомляемость, сонливость, интоксикация, прогрессирующая трофологическая недостаточность), абдоминальной боли (различной интенсивности и локализации) и ежедневной или интермиттирующей диареи. Интенсивность диареи определяется формой и вариантом течения заболевания, стадией и продолжительностью процесса, размерами и локализацией тканевого повреждения. У многих больных форма стула по Бристольской шкале соответствует 6-му (кашицеобразный) или 7-му типу (водянистый), объем стула не повышен, но, как правило, увеличено число дефекаций. Патология тонкой кишки или тотальное поражение толстой кишки может приводить к полифекалии. Цвет каловых масс чаще коричневый с незначительной вариацией оттенков. Патологические примеси крови, слизи, гноя указывают на интестинальный воспалительный процесс.

Отхождение большого количества прозрачной или беловатого цвета слизи в виде комков, полосок, ленты, пленок отражает нарушения функционирования бокаловидных клеток эпителия, а также химического состава кишечной слизи с выраженной деструктуризацией муцинов. Важность выделения этого ценного маркера связана с тем, что слизь обладает не только защитной, смазывающей и барьерной, но и пищеварительной функциями. В ее слое содержатся как панкреатические, так и мембранные ферменты, попавшие в слизь при десквамации и деградации кишечных клеток. Кроме того, последние сведения позволяют позиционировать слизь как один из основных факторов, контролирующих кишечную микробиоту [10]. Следовательно, указанные расстройства функциональной активности слизи закономерно будут сопровождаться структурно-функциональными нарушениями микробиоценозов с формированием ассоциативных патологических симбиозов в таких биотопах, как тонкая или толстая кишка. Из вышеизложенного следует, что как маркер воспаления и дисбиотических изменений просветной и мембранной микро-

флоры слизь обладает высокой прогностической значимостью в отношении риска развития ВЗК [10]. Примесь большого количества слизи с учащением водянистого стула от 5 до 15 раз — основные клинические признаки коллагенового колита. Сопутствующими заболеваниями у этих больных являются пищевая и лекарственная аллергия, артриты, тиреоидит. Эндоскопически обнаруживаются умеренное полнокровие сосудов, рыхлость слизистой оболочки, редко — контактная кровоточивость. Морфологически подтверждается утолщение коллагеновой базальной мембраны поверхностного слоя эпителия, что является основополагающим в верификации диагноза [11]. Лимфоцитарный колит имеет клиническое сходство с коллагеновым колитом, поэтому критерием диагностики являются морфологические данные: увеличение числа интраэпителиальных лимфоцитов, усиление лимфоцитарной инфильтрации собственной пластинки без утолщения коллагеновой мембраны [12, 13].

Примесь крови в кале, видимая невооруженным глазом, присутствует при самых разных клинических ситуациях. Алая кровь на поверхности каловых масс или туалетной бумаге, как правило, означает, что источник кровотечения — прямая кишка или заднепроходный канал, в то время как кровь, перемешанная с каловыми массами или темная кровь со сгустками, свидетельствует о более проксимальном расположении источника. Кровавый понос бывает при ЯК, а также инфекционном или ишемическом проктоколите. Хорошо описанная причина последнего у детей и подростков — мезентериальный васкулит, вызываемый аутоиммунными заболеваниями: системной красной волчанкой [14], узелковым полиартериитом [15] или синдромом Сьегрена [16]. Известно, что многие лекарственные препараты способны приводить к ишемическому повреждению любого сегмента толстой кишки [17–19]. Среди них — интерферон альфа [20], нестероидные противовоспалительные препараты [21], антигипертензивные, психотропные и наркотические средства [22]. Эрозивно-язвенное поражение слизи-

стой оболочки ЖКТ, сопровождающиеся кровавым поносом, — тяжелое проявление ювенильной болезни Бехчета (системный васкулит неизвестной этиологии), развивается у 32,7 % больных [23]. Типичной локализацией язвенного процесса является тонкая кишка, особенно ее терминальный отдел, есть данные о формировании язв в пищеводе. У детей первых лет жизни прожилки крови в слизи могут появляться при развитии пищевой аллергии, связанные с эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки ЖКТ [24].

Сохраняются старые принципы контроля воспалительной диареи: при увеличенном количестве лейкоцитов, эритроцитов и слизи необходимо мониторинг результатов ко-программы. В числе первых исследований должны быть тесты на определение фекального лактоферрина и кальпротектина, которые служат чувствительными биомаркерами воспаления кишечника [25–27]. Практически вся детская популяция нуждается в прицельном скрининге на наличие простейших, гельминтов и их яиц в кале. С учетом новых данных копроскопический метод диагностики гельминтно-протозойной инвазии у детей характеризуется чрезвычайно низкими диагностическими показателями, что ставит под сомнение целесообразность его использования. Значительно более информативными методами признаны исследования кала с консервантом Барроуза, окраской раствором Люоля, полимеразная цепная реакция (ПЦР) для идентификации паразитов и лямблий в копрофильтратах, метод вегетативно-резонансного тестирования [28].

Для исключения инфекционной природы заболевания могут потребоваться бактериологический посев кала на такие распространенные патогены, как *Escherichia coli* 0157:H7, *Salmonella*, *Shigella* и *Campylobacter*, а также ИФА выявления токсинов *C. difficile* А и В в кале. С учетом возрастания частоты оппортунистических инфекций у больных ВЗК необходимо постулировать обязательность применения ПЦР для обнаружения ДНК вирусов Эпштейна–Барра, цитомегаловируса, вирусов

*Herpes simplex* и *Varicella zoster* в крови и в биоптате [29]. Этот метод позволяет осуществлять как качественную, так и количественную оценку и далее — по величине вирусной нагрузки — определять показания к противовирусной терапии. Дифференциальный диагноз между ЯК и БК проводят на основании эндоскопических (либо сигмоидоскопии с использованием гибкого эндоскопа, либо колоноскопии с биопсией) [30], рентгенологических и морфологических данных. Определенную диагностическую значимость может иметь обзорная рентгенография брюшной полости, при которой определяют специфические симптомы ВЗК — “пальцевые вдавления”, отражающие наличие подслизистого отека и кровоизлияний, илеус, пневматоз толстой кишки, токсический мегаколон или свободный газ в брюшной полости.

Традиционно считается, что водянистую диарею можно разделить на секреторную и осмотическую. Секреторная диарея развивается в результате гиперсекреции воды и электролитов энтероцитами, развивающейся при активации системы аденилатциклазы под воздействием бактериальных энтеротоксинов, энтеропатогенных вирусов, желчных кислот, слабительных средств раздражающего генеза, гормонов (глюкагон, серотонин, вазоактивный интестинальный пептид, кальцитонин, субстанция Р), простагландинов и проявляется обильным (более 1 л) выделением водянистого кишечного содержимого [31, 32]. После подтверждения секреторного характера диареи должны выполняться культуральные исследования фекалий на наличие возбудителей кишечных инфекций, таких как *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Microsporidia*, *Giardia*, *Coccidia*, *Cryptosporidium* spp., а также на паразиты и их яйца. Важность выделения проблемы получения корректных результатов связана с тем, что в реальной клинической практике остается открытым вопрос о доступности качественной микробиологической диагностики. При наличии истинной секреторной диареи и отсутствии прочих ее причин необходим поиск гормональноактивных опухолей ЖКТ (ВИПома, карциноидный синдром, гастринома,

медуллярная карцинома щитовидной железы) [33].

Осмотическая диарея встречается чаще и сопровождается накоплением в просвете кишки осмотически активных веществ (гиперосмолярность химуса), вызывающих приток натрия и воды. Было установлено, что такой тип диареи развивается в результате нарушений всасывания (глутеновая, лямблиозная, ишемическая и другие энтеропатии) и мембранного пищеварения (дисахаридазная недостаточность, глюкозно-галактозная мальабсорбция), недостаточности панкреатических ферментов и желчных кислот (при хроническом панкреатите, холестаза, болезнях и резекции подвздошной кишки), уменьшения всасывающей поверхности кишечника из-за недостаточного времени контакта химуса с кишечной стенкой (при синдроме короткой тонкой кишки, энтероэнтероанастомозе, межкишечном свище). Проявляется полифекацией, лиентерией, стеатореей, нередко имеет водянистый характер [34–37].

К возникновению жировой диареи могут приводить нарушения как пищеварения, так и всасывания. Отметим, что стеаторея у детей в большей степени свойственна целиакии, панкреатической недостаточности и синдрому избыточного бактериального роста (СИБР). Одновременно с перечисленными заболеваниями в литературе принято рассматривать такие виды патологии, как муковисцидоз, изолированная недостаточность липазы, синдром Швахмана–Даймонда, герпетический дерматит, экссудативная энтеропатия, синдром Пирсона, дисфункция билиарного тракта и прочие расстройства кишечника, ассоциированные с диареей.

Приведенный выше нозологический подход к определению типа диареи заставляет задуматься над тем, что один и тот же этиологический фактор может вызывать в некоторых случаях воспалительный процесс в кишечнике, в других — способствует развитию секреторного типа диареи. Или в динамике ВЗК за счет ферментативной недостаточности двух органов (тонкой кишки и поджелудочной железы) может развиваться осмотический тип диареи.

Трудности при определении типа диареи среди хронических заболеваний наиболее часто возникают при целиакии, врожденной непереносимости глютена, с формированием атрофической энтеропатии и нарушением переваривания, всасывания всех нутриентов, включая углеводы (дисахаридазная недостаточность) [38, 39]. В активную стадию целиакии изменение нейрогуморальной регуляции функции поджелудочной железы является прямым следствием эндокринной дисфункции кишечника [40, 41].

Клиническая диагностика муковисцидоза также затруднительна. При данном заболевании основные органы-мишени — это поджелудочная железа с развитием хронической панкреатической недостаточности и печень с формированием фиброза или цирроза с синдромом портальной гипертензии, что благоприятствует нарушению процессов кишечного переваривания и имеет значение для поражения тонкой кишки [42]. Интестинальные расстройства при муковисцидозе представляют собой комбинацию изменения секреции хлоридов с дегидратацией кишечного содержимого и повышением образования слизи. Избыток вязких гликопротеинов и увеличенное количество бокаловидных клеток в тонкой кишке снижают доступность нутриентов для пристеночных пищеварительных ферментов. Отмечают снижение транзита по тонкой кишке, наличие непереваренных жиров и аминокислот в дистальных отделах, что в свою очередь способствует росту протеолитической флоры и прогрессированию мальабсорбции [43, 44].

Проблема синдрома мальабсорбции в педиатрии продолжает сохранять свою значимость, т. к. целиакия и муковисцидоз имеют разные механизмы патогенеза, но очень схожие чрезвычайно многообразные клинические проявления. Все это делает крайне затруднительной постановку диагноза на нозологическом уровне даже для опытного детского гастроэнтеролога и тем более для рядового врача-педиатра, к которому чаще всего обращается за первой помощью пациент с гастроинтестинальными симптомами.

Эксперты Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA) при диагностике синдрома ХД рекомендуют начинать с детализации жалоб больного, анализа полученных анамнестических сведений и физикального осмотра пациента с дальнейшим выполнением первичного минимального объема элементарного диагностического тестирования. Развернутый анализ крови входит в рутинный протокол, он важен для оценки анемии, изменений содержания лейкоцитов, определения электролитов, уровня сахара крови (натощак и после еды) [45], панкреатических и печеночных ферментов, С-реактивного белка, тиреоидных гормонов и серологических маркеров целиакии. Обязательным является изучение коагулограммы, позволяющее выявлять нарушения свертывания, агрегации тромбоцитов, имеющих большое значение в реализации гемоколита. После серии копрологических исследований, позволяющих подтвердить жировую диарею и уточнить ее степень, логично использовать определение концентрации жира в кале за 24 часа с хроматографией копрофильтратов. Одновременно можно посчитать уровень панкреатической эластазы в кале [46–48]. Последующий диагностический поиск должен проводиться с использованием специализированных программ: эзофагогастродуоденоскопия с биопсией из нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки или проксимального отдела тощей кишки для гистологического исследования, качественное определение активности лактазы в биоптате, бактериологическое исследование для диагностики СИБР, колоноскопия с биопсией или сигмоидоскопия с помощью гибкого эндоскопа [29]. Морфологическое исследование оболочки тонкой и толстой кишки является методом объективизации имеющихся нарушений и не всегда, но чаще всего позволяет разрешать дифференциально-диагностические трудности. Такие методы визуализации, как рентгеноскопия ЖКТ с проходящим барием, ирригоскопия, магнитно-резонансная и компьютерная томография, обладают ограниченной диагностической значимостью, тем не менее в ряде слу-

чаев они позволяют подтверждать или отвергать органическую природу заболевания. Решающими диагностическими методами в диагностике кишечных дисбиотических нарушений считаются газожидкостный хроматографический анализ и водородный дыхательный тест с лактулозой, глюкозой, лактозой и другими сахарами. При помощи первого метода можно определять спектр коротко-цепочечных жирных кислот, являющихся метаболитами анаэробных микроорганизмов, при помощи второго — верифицировать увеличение времени транзита углеводов по пищеварительному тракту, СИБР, мальабсорбцию или мальдигестию некоторых углеводов, непереносимость лактозы, сахарозы [49–51]. Как следует из представленного оптимума методов дифференциальной диагностики, в отношении расстройств тонкой и толстой кишки нельзя выделить один специфический тест, который можно считать критерием постановки диагноза. Именно поэтому правильный диагностический подход должен включать весь информационный комплекс — от клинического осмотра больного и лабораторно-биохимических данных до современных визуальных технологий по определенным диагностическим алгоритмам.

Принципиальное значение для педиатрической практики имеет точный нозологический диагноз ХД, который определяет необходимость, стратегию и тактику лечения. Стоит отметить, что общепризнанна целесообразность системного подхода к терапии хронических диарей. Он ориентирован на самые разные звенья патогенеза и включает мероприятия по нормализации режима, характера питания, назначение лекарственных средств с высоким уровнем безопасности и широким спектром терапевтических возможностей. Большое значение имеет пищевой рацион. Обычно все диетические рекомендации предусматривают исключение индивидуально непереносимых продуктов и напитков, т. е. следует осуществлять эмпирический подбор диеты в рамках 3-го или 4-го стола по Певзнеру.

Современные клинические руководства в качестве адекватного вида

базисной терапии предлагают деконтаминацию тонкой и толстой кишки с использованием антибактериальных препаратов селективного действия. Показанием к их назначению являются СИБР, транслокация кишечных бактерий за пределы кишки, воспалительные процессы в кишечнике, выявленные условно-патогенной микрофлоры в кишечнике, отсутствие лечения без проведения деконтаминации. Весомые положительные аспекты были описаны в отношении рифаксимины, метронидазола, нифуратела, нифуроксазида, Интетрикса.

Наиболее четкие доказательства (качественные многоцентровые контролируемые клинические испытания) эффективности лечения пациентов с диарейным синдромом различной этиологии имеет Энтерол, содержащий пробиотическую дрожжевую культуру — *Saccharomyces boulardii* (SB). При изучении влияния SB на структуру фекальной микробиоты у пациентов с хронической идиопатической диареей было установлено, что наряду с хорошим клиническим ответом наблюдалось быстрое восстановление равновесия нормальных микробиологических показателей. Более того, доказано, что стандартные дозы препарата не оказывают негативного воздействия на структурную организацию комменсальной флоры кишечника [10]. Исследователями установлено, что наличие маннозы в высокой концентрации на клеточной стенке SB обуславливает связывание лектиновых рецепторов патогенных бактерий (*E. coli* O157 и *Salmonella typhimurum*) с последующей их элиминацией из толстой кишки [52]. Защитный эффект SB в отношении *C. difficile*-ассоциированного колита объясняется продукцией дрожжами сериновой протеазы, способной повреждать рецепторы для токсинов А и В *C. difficile* [53]. Самый обсуждаемый в реальной клинической практике вопрос: когда начинать лечение пробиотиками — после курса антикломидиальной химиотерапии или как можно раньше, при манифестации симптомов заболевания? На фоне антибиотикотерапии *C. difficile*-ассоциированной диареи добавление пробиотика в дозе 500 мг 2 раза в сутки не только приводило к

исчезновению клинических симптомов у больных, но и достоверно (в 2 раза) уменьшало частоту рецидивов. Полученные результаты, а также данные о природной антибиотикоустойчивости SB свидетельствуют в пользу целесообразности включения энтерола в стандартную этиотропную антикломидиальную терапию [54, 55]. Достоинством энтерола является его нормализующее действие на ферменты щеточной каемки (дисахаридазы, щелочная фосфатаза), функционирование которых нарушается при ХД. Этот трофический эффект на слизистую оболочку может быть обусловлен разными механизмами: во-первых, за счет влияния полиаминных соединений (спермидин, спермин, путресцин), во-вторых, в результате восстановления пула короткоцепочечных жирных кислот до нормальных значений [56]. Будущие показания к назначению Энтерола связаны с дальнейшим изучением его способности регулировать воспаление в стенке кишечника. С учетом новых данных механизм подавления нуклеарного транскрипционного фактора  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) обусловлен селективным блокированием деградации субъединицы I $\kappa\text{B}\alpha$ , что приводит к секвестрации NF- $\kappa\text{B}$  в цитоплазме с соответствующим снижением продукции ряда провоспалительных медиаторов (например, интерлейкина-8) [57]. Согласно другим сведениям, SB может уменьшать уровень таких высокоактивных молекул, как NO-синтаза, вызывая ослабление синтеза NO из аргинина, и далее — стабилизацию вазодилатации, транспорта воды и электролитов, вторично ослабляя негативные эффекты персистирующего воспалительного процесса [58]. Интересные данные получены при использовании культуры SB при экспериментальном колите, индуцированном энтеропатогенными *E. coli*. Показано, что SB вследствие воздействия на один из путей транскрипции, связанный с контролем структуры плотного контакта, способствует сохранению целостности эпителиального барьера и ослабляет воспалительные последствия инфекции. Доказана также терапевтическая противовоспалительная активность SB, обусловленная снижением секреции интерлейки-

на-8, продукции фактора некроза  $\alpha$ , а также ограничением инфильтрации Т-хелперов 1-го типа в воспаленную толстую кишку [59]. Следовательно, Энтерол относится к числу наиболее патогенетически оправданных средств для лечения различных диарейных заболеваний. При этом он обладает рядом несомненных доказанных преимуществ, имеет широкий спектр клинических эффектов.

Симптоматической целью короткими курсами могут быть назначены препараты, ослабляющие кишечную перистальтику, вяжущие, обволакивающие, адсорбирующие средства (Смекта, лоперамид, Фосфалюгель, Мукофальк и др.). В педиатрии предпочтительнее применение средств природного происхождения, обладающих интегральным механизмом действия, что, во-первых, обеспечивает разнонаправленные терапевтические эффекты — антидиарейный, детоксикационный, цитопротективный и противовоспалительный, а во-вторых, не оказывает лишней антигенной нагрузки на детский организм. Особо следует подчеркнуть, что в разных клинических ситуациях приоритет отдается Смекте — диоктаэдрическому смектиту, абсолютно нейтральному для организма топическому препарату, характеризующемуся пресистемной элиминацией и возможностью создания высокой внутрипросветной концентрации действующего вещества. Смекта имеет очень высокую степень аффинитета к деструктурированным муцинам, что способствует нормализации многих физико-химических показателей слизи и дополнительно повышает резистентность слизистой оболочки. Специфичность ее связана со способностью адсорбировать протеолитические бактерии и их токсины (*E. coli*, *Vibrio cholerae*, *Campylobacter jejuni*, *C. difficile*), а также ротавирус, фиксировать на себе и выводить желчные кислоты (за счет чего восстанавливается физиологическая энтерогепатическая циркуляция), кишечные газы и непеваренные углеводы [60–64].

Подбор оптимальной заместительной терапии остается одним из важнейших направлений коррекции экзокринной недостаточности поджелудочной

железы при ХД. Во всех последних авторитетных публикациях анализируются галенические формы панкреатина IV поколения, содержащие минимикросферы или микротаблетки [65–66]. В современной педиатрической литературе адекватная компенсация панкреатической недостаточности доказана в отношении Креона с количеством липазы 10 000, 25 000 и 40 000 МЕ. Его используют при полноценном рационе питания во время каждого приема пищи в индивидуально подобранной дозе, клинико-функциональными критериями которой считаются нормализация частоты и консистенции стула, стабилизация и набор массы тела, полная ликвидация лиентерии и стеатореи. Множественные скрытые и явные дефициты антиоксидантов, микронутриентов, витаминов должны

купироваться добавлением антиоксидантной терапии ( $\alpha$ -токоферол, ретинол, глутатион, аскорбиновая кислота, селен, магний,  $\beta$ -каротин, метионин) и витаминно-минеральных комплексов (Алфавит, Мультитабс, Пиковит и др.).

Обязательным компонентом лечения многих форм кишечной дисфункции является пробиотикотерапия. Представлено множество работ, доказывающих способность практически всех препаратов, содержащих вещества микробного происхождения усиливать барьерную функцию эпителия, модулировать функционирование иммунных клеток и оказывать антимикробные эффекты. Эти свойства представлены в каждом пробиотике (Линекс, Бифиформ, Аципол, Пробиформ, Бифилиз, Энтерол), по-разному и

должны учитываться в реальной клинической практике.

Что касается ВЗК, то в настоящее время ориентиром при проведении фармакотерапии должны быть европейские рекомендации по лечению ЯК и БК (ЕССО Consensus, 2006), а также целиакии и муковисцидоза, основанные на анализе базы данных контролируемых исследований и мнения экспертов, но их целесообразно рассматривать в рамках отдельной тематической статьи.

Таким образом, важность выделения проблемы ХД у детей связана с тем, что появление данного синдрома требует тщательного обследования ребенка для выявления причины его развития, а также назначения адекватной патогенетической и симптоматической терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

- Schiller LR, Sellin JH. Diarrhea. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, et al. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 7th ed. Philadelphia, Saunders 2002:131–53.
- Camilleri M. Chronic diarrhea: a review on pathophysiology and management for the clinical gastroenterologist. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:198–206.
- Schiller LR. Chronic diarrhea. *Gastroenterology* 2004;127:287–93.
- Tamboli CP, Neut C, Desreumaux P, et al. Dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53:1–4.
- Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007;448:427–34.
- Headstrom PD, Surawicz CM. Chronic diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:734–37.
- Beaugerie L, Flahault A, Barbut F, et al. Antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* in the community. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:905–12.
- Савоненкова Л.Н., Арямкина О.Л. Вопросы клиники, патоморфогенеза и исходы гастроинтестинального туберкулеза // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга* 2004. № 1. С. 23–24.
- Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий кишечника в полиорганной патологии человека. М., 2007. 64 с.
- Swidsinski A, Loening-Baucke V, Verstraelen H, et al. Biostructure of fecal microbiota in healthy subjects and patients with chronic idiopathic diarrhea. *Gastroenterology* 2008;135:568–79.
- Vakiani E, Arguelles-Grande C, Mansukhani MM, et al. Collagenous sprue is not always associated with dismal outcomes: a clinicopathological study of 19 patients. *Mod Pathol* 2010;23:12–26.
- Green PH, Yang J, Cheng J, et al. An association between microscopic colitis and celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1210–16.
- Pardi DS. Microscopic colitis: an update. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:860–70.
- Korkut M, Erhan Y, Osmanoglu H, et al. A case of severe ischemic colitis caused by systemic lupus erythematosus. *J Pak Med Assoc* 1995; 45:271–72.
- Okada M, Konishi F, Sakuma K, et al. Perforation of the sigmoid colon with ischemic change due to polyarteritis nodosa. *J Gastroenterol* 1999;34:400–04.
- Lie T. Isolated necrotizing and granulomatous vasculitis causing ischemic bowel disease in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1995;22:2375–7.
- Walker AM, Bohn RL, Cali C, et al. Risk factors for colon ischemia. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1333–37.
- Chang L, Kahler KH, Sarawate C, et al. Assessment of potential risk factors associated with ischemic colitis. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20:36–42.
- Hass DJ, Kozush P, Brandt LJ. Pharmacologically mediated colon ischemia. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1765–80.
- Tada H, Saitoh S, Nakagawa Y, et al. Ischemic colitis during interferon alpha treatment for chronic active hepatitis C. *J Gastroenterol* 1996;31:582–84.
- Carratu R, Parisi P, Agozzino A. Segmental ischemic colitis associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Gastroenterol* 1993;16:31–4.
- Dirkx CA, Gerscovich EO. Sonographic findings in methamphetamine induced ischemic colitis. *J Clin Ultrasound* 1998;26:479–82.
- Алекберова З.С. Болезнь Бехчета у детей // *Вопросы современной педиатрии* 2009. Т. 8. № 6. С. 64–70.
- International ESPGHAN School. Scientific publication book. Moscow 2010.
- Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1309–14.
- Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology* 2002;123:450–60.
- Roseth AG, Aadland E, Jahnsen J, et al. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion* 1997;58:176–80.
- Одинцева В.Е., Александрова В.А. Современные особенности клинических проявлений, методов диагностики и лечения гельминтно-протозойных инвазий у детей //

- Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования 2010. Т. 2. № 1. С. 42–49.
29. Rahiari JF, Ben-Horin S, Chowhry Y, et al. European evidence based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *JCC* 2009;3(2):47–140.
  30. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004;60:505–12.
  31. Парфенов А.И., Крумс Л.М. Холагенная diarrea: особенности патогенеза, клиники и лечения // РМЖ 2009. № 2. С. 114–18.
  32. Chang EJ. Rotavirus infection in children. *Pediatric Infect Dis J* 2002;21(2):97–102.
  33. Ramage JK, Davies AHG, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005;54:1–16.
  34. Camillery M. Chronic diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(3):198–206.
  35. Shulman RJ, Wong WW, Smith EO. Influence of changes in lactase activity and small-intestinal mucosal growth on lactose digestion and absorption in preterm infants. *Am J Clin Nutrition* 2005;81(2):472–79.
  36. Sandeep KG, Sonny KFC. Disaccharidase activities in children: normal values and comparison based on symptoms and histologic changes. *Nutr Infant* 2004;4:7–13.
  37. McClure RJ, Newell SJ. Randomized controlled study of digestive enzyme activity following trophic feeding. *Acta Paediatr* 2002; 91(3):6–292.
  38. de Vrese M, Siebe R, Stransky M. Lactose in human dietetics. *Nutrition infantile* 2004; 4:4–7.
  39. Ojetti V, Nucera G, Migneco A, et al. High prevalence of celiac disease in patients with lactose intolerance. *Digestion* 2005; 71:106–10.
  40. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in celiac disease. *Lancet*. 2003;362:30–37.
  41. Hernanz A, Polanco I, Codoceo R, et al. Gastrointestinal peptide profile in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:341–45.
  42. Linnestad P, Erichsen A, Fausa O, et al. The release of human pancreatic polypeptide, gastrin, gastric inhibitory polypeptide, and somatostatin in celiac disease related to the histological appearance of jejunal mucosa before and 1 year after gluten withdrawal. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:169–75.
  43. Petersen JM, Forsmark CE. Chronic pancreatitis and maldigestion. *Semin Gastrointest Dis* 2002;13:191–99.
  44. O'Peilly CM, Winpenny JP, Argent BE, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator currents in Guinea pig pancreatic duct cells: inhibition by bicarbonate ions. *Gastroenterol* 2000;118(6):1187–96.
  45. Jarrett RJ. Impaired glucose tolerance and diabetes: WHO criteria. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282–990.
  46. Tandon RK, Sato N, Garg PK, et al. Chronic pancreatitis: Asia-Pacific consensus report. *Gastroenterol Hepatol* 2002;17:508–18.
  47. Gredal C. The Lundh test and faecal elastase-1 determination in chronic pancreatitis: a comparative study. *Pancreatolody* 2003; 3(5):389–94.
  48. Glasbrenner B, Kahl S, Malfertheiner P. Modern Diagnostics of Chronic Pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14(9):935–41.
  49. Tamboli CP, Neut C, Desreumaux P, et al. Disbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53:1–4.
  50. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007;448:427–34.
  51. Swidsinski A, Weber J, Loening-Baucke V, et al. Spatial organization and composition of mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease. *JCM* 2005;43:3380–89.
  52. Gedek S. Adherence of *Escherichia coli* O157 and the *Salmonella typhimurium* mutant DT101 to a surface of *Saccharomyces boulardii*. *Mycoses* 1999;42:261–64.
  53. Czerucka D, Rampal P. Experimental effects of *Saccharomyces boulardii* on diarrheal pathogens. *Microbes infect* 2002;4:733–39.
  54. Cremonini F, Di Caro S, Nista EC, et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(8):1461–67.
  55. McFarland LV, Surawicz CM, Elmer GE. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *J Am Med Assoc* 1994;271:1913–18.
  56. Rambaud JC, Buts JP, Corthier G, Flourie B. Gut microflora. *Digestive physiology and pathology*. John Libbey Eurotext, Paris 2006.
  57. Hamer HM, Jonkers D, Venema K, et al. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:104–19.
  58. Girard P, Pansart Y, Gillardin JM. Inducible nitric oxide synthase involvement in the mechanism of action of *Saccharomyces boulardii* in castor oil-induced diarrhea in rats. *Nitric Oxide* 2005;13:163–69.
  59. Sougioultzis S, Simeonidis S, Bhaskar KR, et al. *Saccharomyces boulardii* produces a soluble anti-inflammatory factor that inhibits NF- $\kappa$ B-mediated IL-8 gene expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;343(1):69–76.
  60. Nguyen-Phuoc BK, Vatie J. Etude in vitro du pouvoir chelateur de la smectite vis-à-vis des sels buliaires et des lysolecithines. *Gastroenterol Clin Biol* 1984;8:877–78.
  61. Rateau JG, Morgant G, Droy-Priot MT. A historical, enzymatic and water-electrolyte study of the action of smectite, a mucoprotective clay, on experimental infectious diarrhoea in the rabbit. *Current Medical Research and Opinion* 1982;8(4):224–32.
  62. Benhamou PH, Berlier P, Langue J, Dupont C. Intestinal manifestations during antibiotic treatments in children: a prospective study. *Gastroenterology* 1995;108(4):A273.
  63. Droy Lefaix MT. Smectite et barriere muqueuse intestinale. *Revue Med Vet* 1987;138:411–21.
  64. Arbeille PH, Schillio Y, Bodard S. Valeur de l'utilisation d'un gaz réducteur (*Diosmectite*) pour la préparation de patients prior to the echography of the epigastric area. *Gastroenterology* 1991;100 (5Part2):A347.
  65. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, et al. Pancrelipase delayed release capsules (Creon) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: a double-blind randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2276–86.
  66. Safdi M, Bekal PK, Martin S, et al. The effects of oral pancreatic enzymes (creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2006;33:156–62.

Информация об авторе:

Урсова Наталья Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник педиатрического отделения МОНКИ, профессор кафедры педиатрии ФУВ МОНКИ.

Тел. 8 (495) 681-25-98