

Ūminis viduriavimas: etiologija, epidemiologija ir gydymo galimybės



Ieva Čalkaitė
Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

Įvadas

Viduriavimas – tai tuštinimasis skystomis ar vandeninomis išmatomis 3 ar daugiau kartų per dieną. Dažniausiai ūminį viduriavimą sukelia infekcijos. Neinfekcinės kilmės viduriavimas yra labiau paplitęs, nes jis gali tapti lėtiniu. Ligos gydymas ir valdymas priklauso nuo viduriavimo trukmės ir specifinės etiologijos. Rehidracijos terapija taikoma kiekvienam viduriuojančiam pacientui [1]. Tinkama rankų higiena yra viena infekcinio viduriavimo prevencijos priemonių, padedančių išvengti infekcijos plitimo [2].

Etiologija

Ūminis viduriavimas gali būti apibrėžiamas kaip padidėjęs pakitusios konsistencijos išmatų išskyrimas, trunkantis <14 dienų. Kai kuriuose apibrėžimuose nurodoma, kad asmuo turi staiga pradėti viduriuoti 3 ar daugiau kartų per dieną laisvomis ar skystomis išmatomis, kad atitiktų ūminio viduriavimo kriterijus. Užsitęsęs viduriavimas paprastai apibrėžiamas kaip viduriavimas, trunkantis 14–30 dienų. Lėtinio viduriavimo simptomai trunka ilgiau nei mėnesį. Ūminis infekcinės etiologijos viduriavimas paprastai yra susijęs su klinikiniais požymiais, rodančiais žarnyno išitraukimą: pykinimas, vėmimas, pilvo skausmai ir diegliai, pilvo pūtimas, dujų kaupimasis, karščiavimas, kruvinų išmatų išskyrimas, tenezmai ir staigus poreikis tuštintis. Ūminė viduriavimo infekcija taip pat dažnai vadinama gastroenteritu, o kai kurios ūminės virškinimo trakto infekcijos gali sukelti ligą, kuria sergant vyrauja vėmimas, o viduriavimas yra nedidelis arba jo visai nėra [3, 4].

Epidemiologija

Ūminis viduriavimas yra visuomenės sveikatos problema, vyraujanti daugelyje pasaulio regionų, ypač skurstan-

čiose šalyse. Modelis, kuriuo siekiama paaiškinti su ūminiu viduriavimu susijusį paplitimą ar mirtingumą, apima daugybę kintamųjų (biologinių, aplinkos, socialinių ir kultūrinių) ir yra labai sudėtingas [5, 6].

Mokslo bendruomenė per pastaruosius 4 dešimtmečius pasiekė konsensą dėl veiksmingiausių priemonių, skirtų sumažinti ūminio viduriavimo dažnį, sergamumą ir mirtingumą. Kai kurios priemonės, skirtos sumažinti viduriavimo ligų paplitimą, neatitinka medicininio požiūrio į problemą ir yra susijusios su aplinkos gerinimu (vandens tiekimas, tinkamas atliekų tvarkymas, švietimas ir maisto sauga). Žindymas mažiausiai 6 mėnesius, pratęstas iki 2 metų amžiaus, turi didelę įtaką mažinant ligos dažnį ir sunkumą. Biomedicinos srityje skiepijimo nuo rotaviruso sukūrimas ir visuotinis skiepijimas yra svarbus indėlis mažinant sunkias ūminio viduriavimo formas ir hospitalizacijų skaičių [7, 8].

Norovirusas yra siejamas su maždaug penktadaliu visų infekcinių viduriavimų atvejų. Jo paplitimas tarp vaikų ir suaugusiųjų yra panašus. Spėjama, kad norovirusas besivystančiose šalyse kasmet sukelia daugiau kaip 200 tūkst. mirčių [9]. Rotavirusinė infekcija yra pagrindinė sunkaus gastroenterito priežastis jaunesniems kaip 5 metų vaikams. Nepaisant to, kad prieš dešimtmetį visame pasaulyje buvo imta skiepyti nuo rotaviruso, rotavirusinės infekcijos vis dar sukelia daugiau kaip 200 tūkst. mirčių per metus, daugiausiai nepasiturinčiose šalyse [10].

Gydymas

Rehidracija

Senyvo amžiaus žmonėms, kuriems pasireiškė sunkus viduriavimas, ir keliautojams, kuriems pasireiškė choleros toksinų sukeltas vandeningas viduriavimas, rekomenduojama subalansuota elektrolitų rehidracija. Daugelis ūminiu viduriavimu ar gastroenteritu sergančių asmenų gali išlaikyti skysčių ir druskų pusiausvyrą vartodami vandenį, sultis, sportinius gėrimus, sriubas ir sūrius užkandžius [3].

Vienas reikšmingiausių praėjusio amžiaus laimėjimų buvo subalansuoto natrio ir gliukozės tirpalo sukūrimas, užtikrinantis optimalią elektrolitų ir vandens absorbciją. Padidėjus oralinio rehidracijos tirpalo (ORT) prieinamumui besivystančiose šalyse, apie 50 proc. sumažėjo kūdikių mirtingumas [11]. Besivystančiose šalyse ORT naudojamas kūdikių ir mažamečių vaikų viduriavimo, kurio metu pasireiškia dehidracija, gydymui. Didžiausia mirtingumo rizika viduriavimo metu yra vyresnio amžiaus žmonėms (keliaujantiems ar gyvenantiems slaugos namuose). Daugiau nei 80 proc. mirčių, susijusių su

viduriavimu Jungtinėse Amerikos Valstijose, įvyksta tarp vyresnio amžiaus žmonių [12]. Kūdikiams ir pagyvenusiems žmonėms, sergantiems sunkia keliautojų diarėja, stipriu viduriavimu, ir tiems, kuriems pasireiškė gausus choleros toksinų sukeltas vandeningas viduriavimas, rekomenduojama subalansuota ORT ir gydytojo konsultacija. Paprastai, kai viduriuoja jaunesni keliautojai, siekiama sumažinti jaučiamus simptomus [3]. Daugumai suaugusiųjų, sergančių keliautojų diarėja, bet nesergančių gretutinėmis ligomis, ORT vartoti nereikia, nes jie gali išlaikyti skysčių ir druskų balansą vartodami jau minėtas sūrias sriubas, vaisių sultis ir angliavandenius (siekiant gauti pakankamą gliukozės ir natrio kiekį) [13]. Gazuoti gaivieji gėrimai yra skysčiai, kuriuose beveik nėra natrio ar kalio, vaisių sultyse (pvz., obuolių sultyse) yra didelis kalio ir angliavandenių kiekis, tačiau mažas natrio kiekis, o vištienos sultinyje yra didelis natrio kiekis [14, 15]. Viduriuojantys keliautojai, laikydamiesi dietos, turėtų palaikyti skysčių ir elektrolitų balansą, įsitikinti, kad reguliariai šlapinasi, ir kad jų gleivinės išlieka drėgnos [3].

Probiotikai

Manoma, kad probiotikai žmonių sveikatai yra naudingi [16, 17]. Tiesa, gerai suplanuotų ir atliktų atsitiktinių imčių, kontroliuojamųjų tyrimų metu buvo patvirtintas tik nedidelis probiotikų skaičius, o vaikų populiacijoje – dar mažiau. *S. boulardii* yra gyvos mielės, plačiai naudojamos kaip probiotikas ir dažnai parduodamos kaip maisto papildas [18]. Buvo nustatyti keli veikimo mechanizmai, nukreipti prieš šeimtininko patogeninius mikroorganizmus: žarnyno mikrobų homeostazės reguliavimas, patogenų gebėjimo kolonizuoti ir užkrėsti gleivinę trikdydas, vietinių ir sisteminių imuninių reakcijų moduliavimas, virškinimo trakto barjerinės funkcijos stabilizavimas ir fermentinio aktyvumo indukcija, skatinanti absorbciją ir mitybą [19–21]. Daugialypis profilaktinis ir terapinis šių probiotinių mielių poveikis sergant uždegiminėmis virškinimo trakto ligomis nurodo, kad *S. boulardii* gali būti veiksmingai panaudota sergant žarnyno ligomis. Ši ūminių ir lėtinių virškinimo trakto ligų profilaktikos ir gydymo veiksmingumą lemia daugybė veiksnių, įvertintų keliuose klinikiniuose tyrimuose [22].

Atlikus 2 atsitiktinių imčių, kontroliuojamuosius tyrimus, kuriuose naudota *S. boulardii*, nustatyta, kad šis probiotikas gali būti veiksmingas gydant įvairių priežasčių sukeltą ūminį suaugusiųjų viduriavimą ir gali labai sumažinti viduriavimo sunkumo laipsnį (palyginti su kontroline grupe). Kadangi bandymų šioje srityje nėra daug ir šių tyrimų etiologija buvo skirtinga, galima padaryti tik pirmines išvadas [22, 23].

Neseniai atliktame atsitiktinių imčių tyrime, kuriame dalyvavo 100 hospitalizuotų vaikų, nustatyta, kad 5 dienas vartojant *S. boulardii* labai sumažėja vidutinė ūminio viduriavimo trukmė, tuštiniškosios dažnis, normalizuojasi išmatų konsistencija [24]. Atlikus atsitiktinių imčių, kontroliuojamąjį tyrimą, kuriame buvo siekiama įvertinti

S. boulardii vartojimo veiksmingumą ūminio viduriavimo prevencijai (dalyvavo 100 vaikų, sergančių ūminiu vandeningu viduriavimu), pranešta apie reikšmingą viduriavimo epizodų dažnio skirtumą tarp *S. boulardii* vartojusių vaikų ir kontrolinės grupės (per 2 mėnesius) [25].

Metaanalizėje, kurioje remtasi 5 atsitiktinių imčių, klinikinių tyrimų (619 dalyvių) duomenimis, nurodoma, kad *S. boulardii* reikšmingai sumažina ūminio vaikų viduriavimo trukmę ir užsitęsio viduriavimo riziką (palyginti su kontroline grupe) [25–28]. 7 atsitiktinių imčių, kontroliuojamųjų tyrimų (944 dalyviai) metaanalizė nurodo, kad ūminio vaikų viduriavimo trukmė sumažėja maždaug 1 diena pacientams, gydomiems *S. boulardii*, palyginti su placebo gydomais pacientais [29]. Tyrimų išvados rodo, kad *S. boulardii* gali būti veiksminga papildoma terapija gydant ūminį vaikų gastroenteritą [30].

Atliktoje 12 atsitiktinių imčių, kontroliuojamųjų tyrimų metaanalizėje (tirti įvairūs probiotikai, taip pat ir *S. boulardii*) nustatyta, kad vartojant probiotikus labai sumažėja keliautojų diarėjos rizika [31]. Santykinai reikšmingas keliautojų diarėjos sumažėjimas *S. boulardii* vartojusių grupėje, palyginti su 2 atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamųjų tyrimų kontrolinėmis grupėmis, svyravo nuo 5 proc. iki 11 proc. [32]. Šie tyrimai rodo, kad probiotikai yra veiksmingi siekiant išvengti keliautojų diarėjos išsivystymo, tačiau negydo viduriavimo, kai jis tampa simptominis [22].

S. boulardii, kaip probiotiko, veiksmingumą lemia daugelis veiksnių – vidinės mielių savybės, jų farmakokinetika, produkto variacijos ir stabilumas, probiotikuose naudojamų padermių skaičius ir vartojamo probiotiko dozė [22]. Aukštos kokybės probiotinio produkto pasirinkimas yra vienas svarbiausių veiksnių, lemiančių probiotiko veiksmingumą. Įvairių probiotikų kokybė gali skirtis, o daugeliui parduodamų gaminių gali trūkti reglamentuotų kokybės kontrolės programų [33–36]. Net jei etiketėje nurodoma, kad preparate yra *S. boulardii*, veiksmingumas gali skirtis dėl mažesnės, nei nurodyta, dozės arba netikslios sudėties [37]. Pasirinkti aukštos kokybės probiotinius produktus gali būti sunku, jei nėra galimybės gauti informacijos apie komercinių probiotikų specifinius kokybės kontrolės tyrimus. Probiotikų pasirinkimas iš bendrovių, kurios remia originalius klinikinius tyrimus, gali reikšti, kad renkatės aukštos kokybės produktą [18].

Visose atsitiktinių imčių, kontroliuojamuosiuose tyrimuose, atliktuose su *S. boulardii*, buvo naudojamas vienos padermės preparatas. Nors rinkoje yra probiotikų mišinių, kurių sudėtyje yra *S. boulardii*, nebuvo atlikta atsitiktinių imčių, kontroliuojamųjų tyrimų, kurie įrodytų, kad šie mišiniai yra pranašesni už preparatus, kuriuose yra tik viena *S. boulardii* padermė. Atlikus ikiklinikinius tyrimus su gyvūnais ir probiotikų mišiniais, kuriuose yra *S. boulardii*, gauti daug žadantys rezultatai [38]. Tačiau dėl galimo antagonistinio poveikio tarp skirtingų probiotikų gali susilpnėti atskirų padermių terapinis atsakas [39].

Šio probiotiko veiksmingumui įtaką gali turėti ir pasirinkta *S. boulardii* dozė. Nevienodos *S. boulardii* dozės

naudojamos skirtinguose tyrimuose galėjo nulėmti rezultatų neatitikimą. Deja, naudojama *S. boulardii* dozė nurodoma ne visuose tyrimuose, taip pat tyrimuose naudojama dozė yra nevienalytė ir gali skirtis tarp skirtingų tyrimų (pvz., organizmų skaičius 100 ml arba organizmų skaičius per dieną, arba kolonijas sudarantys vienetai per dieną, arba gramai per dieną). Šie skirtumai riboja metaanalizes ir tolesnius *S. boulardii* dozės poveikio jos veiksmingumui tyrimus [18, 22].

Antibiotikai ir kiti vaistai

Neįrodyta, kad empirinė antimikrobinė terapija, skirta įprastinei ūminei viduriavimo infekcijai gydyti, yra naudinga, išskyrus keliautojų diarėjos atvejus (didžiausia rizika susirgti yra Pietų Azijoje, Afrikoje, Viduriniuose Rytuose ir Lotynų Amerikoje), kai sukėlėjų tikimybė yra pakankamai didelė, kad pateisintų galimą nepageidaujamą antibiotikų poveikį [3]. Daugybė tyrimų parodė, kad antibiotikai sutrumpina bendrą vidutinio sunkumo ir sunkios keliautojų diarėjos trukmę iki šiek tiek daugiau nei 24 val. [40]. Daugelio klinikinių tyrimų pagrindinis veiksmingumą įrodantis kriterijus buvo laikas nuo gydymo pradžios iki paskutinės nesusiformavusios išmatos išsiskyrimo [3]. Atlikta tyrimų, kurių duomenimis, antibakteriniai vaistai (sergant keliautojų diarėja) 1–3 dienomis sumažina laiką nuo gydymo pradžios iki paskutinės nesusiformavusios išmatos išsiskyrimo, palyginti su atvejais, kai neskiriamas joks gydymas ar skiriamas placebo, o antibiotiko ir loperamido derinys dar labiau sutrumpina ligos trukmę, tačiau rezultatus reikėtų patikslinti atlikus didelių imčių tyrimus [41–45]. Fluorochinolonai, tokie kaip ciprofloksacinas ar levofloksacinas, yra pirmojo pasirinkimo antibiotikai (keliautojų diarėjos atvejais), tačiau tai gali pasikeisti, dėl didėjančio atsparumo šios klasės antibiotikams [43, 44, 46–49]. Be to, yra įrodymų, kad dauguma kampilobakterijų yra atsparios fluorochinolonomams, todėl gydymui rekomenduojama naudoti makrolidus, tokius kaip azitromicinas [50]. Įrodyta, kad azitromicinas yra veiksmingesnis už ciprofloksaciną visais atvejais, kai keliautojų diarėja suserga po Tailandą keliaujantys žmonės (tikriausiai dėl didelio kampilobakterijų paplitimo šiame regione) [51]. Didžiausią nerimą kelia tai, kad gydymas antibiotikais gali pakeisti žmogaus mikrobiotą ir dėl to gali išsivystyti su *C. difficile* susijęs viduriavimas ar kolitas [3, 52]. Neseniai paskelbtoje publikacijoje buvo pranešta apie pacientus, kuriems po gydymo ciprofloksacinu atsirado *C. difficile* kolitas. Tačiau tokių nepageidaujamų veiksmų, gydant keliautojų diarėją, beveik neužfiksuota [3].

Smecta – dažniausiai skiriamas vaistas nuo viduriavimo. Kiekvienoje *Smecta* pakuotėje yra 3 g veikliosios medžiagos

diosmektito. Jis pateikiamas miltelių pavidalu. Prieš vartojimą jis ištirpinamas 30–50 ml virinto vandens arba sumaišomas su vandeniniu maistu. *Smecta* parduodama kaip virškinimo trakto gleivinę apsauganti medžiaga. Diosmektitas sąveikauja su gleivių molekulėmis, stiprina gleivinės barjerą ir apsaugo enterocitų viršūninius polius. Atliktuose *in vitro* tyrimuose nustatyta, kad diosmektitas sugeba adsorbuoti toksinus, bakterijas ir rotavirusą [53]. 6 atsitiktinių imčių, kontroliuojamųjų tyrimų duomenys (vertintas diosmektito poveikis gydant ūminį vaikų viduriavimą) parodė, kad diosmektitas sumažina viduriavimo trukmę 1 diena ir kad pasveikimo tikimybė 3 diosmektito vartojimo dieną didesnė, palyginti su kontroline grupe [54]. Neseniai atliktuose 2 tyrimuose nustatyta, kad diosmektitas sumažina vaikų, sergančių ūminiu vandeniniu viduriavimu, išmatų kiekį (palyginti su placebo) [55]. Tiksliesni prospektyvieji, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamieji tyrimai, įrodantys diosmektito veiksmingumą gydant ūminį viduriavimą, yra toliau tęsiami [56].

Apibendrinimas

Tuštintimasis skystomis ar vandeninomis išmatomis 3 ar daugiau kartų per dieną vadinamas viduriavimu [1]. Padidėjęs pakitusios konsistencijos išmatų išsiskyrimas, trunkantis <14 dienų, vadinamas ūminiu viduriavimu [3, 4]. Ūminis viduriavimas yra visuomenės sveikatos problema, vyraujanti daugelyje pasaulio regionų, ypač skurstančiose šalyse [5, 6]. Senyvo amžiaus žmonėms, kuriems pasireiškė sunkus viduriavimas, bei keliautojams, kuriems pasireiškė choleros toksinų sukeltas vandeningas viduriavimas, rekomenduojama subalansuota elektrolitų rehidracija [3]. Vienas reikšmingiausių praėjusio amžiaus laimėjimų buvo subalansuoto natrio ir gliukozės tirpalo sukūrimas, užtikrinantis optimalią elektrolitų ir vandens absorbciją [11]. Manoma, kad probiotikai taip pat gali padėti gydant ūminį viduriavimą [16, 17]. *S. boulardii* yra gyvos mielės, plačiai naudojamos kaip probiotikas ir dažnai parduodamos nereceptinis vaistinis preparatas [18]. *S. boulardii*, kaip probiotiko, veiksmingumą lemia daugelis veiksnių – vidinės mielių savybės, jų farmakokinetika, produkto variacijos bei stabilumas, probiotikuose naudojamų padermių skaičių ir naudojamo probiotiko dozė [22]. Neįrodyta, kad empirinė antimikrobinė terapija, skirta įprastinei ūminei viduriavimo infekcijai gydyti, yra naudinga, išskyrus keliautojų diarėjos atvejus, kai sukėlėjų tikimybė yra pakankamai didelė, kad pateisintų galimą nepageidaujamą antibiotikų poveikį [3]. *Smecta* – dažniausiai skiriamas vaistas nuo viduriavimo [53]. Tiksliesni prospektyvieji, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamieji tyrimai, įrodantys diosmektito veiksmingumą gydant ūminį viduriavimą, yra toliau tęsiami [56].

LITERATŪRA

- Chen J, Wan CM, Gong ST, Fang F, et al. Chinese clinical practice guidelines for acute infectious diarrhea in children. Vol. 14, World Journal of Pediatrics. Institute of Pediatrics of Zhejiang University; 2018. p. 429–36.
- Null C, Stewart CP, Pickering AJ, et al. Effects of water quality, sanitation, handwashing, and nutritional interventions on diarrhoea and

child growth in rural Kenya: a cluster-randomised controlled trial. Lancet Glob Heal. 2018 Mar 1;6(3):e316–29.

- Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. 2016.

Visas literatūros sąrašas redakcijoje