

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ
ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА
ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
«ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ»

НАЦИОНАЛЬНОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ИНФЕКЦИОНИСТОВ

Горелов А.В., Плоскирева А.А., Руженцова Т.А., Попова Р.В.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ**

Пособие для врачей

ПРОЕКТ

Москва – 2018

АННОТАЦИЯ

В пособии представлены рекомендации по патогенетической терапии острых кишечных инфекций. Авторами рассмотрены основные вопросы патогенеза острых кишечных инфекций, вопросы диагностики и терапии синдрома обезвоживания и дестабилизации системы микробиоценоза.

Пособие предназначено для педиатров, терапевтов, инфекционистов, гастроэнтерологов, врачей общей практики.

Авторский коллектив:

Горелов Александр Васильевич – член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделом инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Плоскирева Антонина Александровна – доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Руженцова Татьяна Александровна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Попова Раиса Викторовна – младший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Оглавление

Область применения	4
Определения	4
Глава 1. Патогенез острых кишечных инфекций у детей	4
Глава 2. Синдром обезвоживания при острых кишечных инфекциях у детей. 7	
2.1. Диагностика	7
2.2. Тактика ведения пациентов с синдромом обезвоживания при острых кишечных инфекциях	11
1) Осмотр и физикальное обследование	11
2) Терапевтическая тактика.....	11
3) Показания к госпитализации в стационар.....	13
4) Диагностические мероприятия.....	14
2.3. Растворы для оральной регидратации.....	15
Глава 3. Дестабилизация системы микробиоценоза при острых кишечных инфекциях у детей.....	17
3.1. Концепция организации системы микробиоценоза	17
3.2. Лечение нарушений системы микробиоценоза при острых кишечных инфекциях у детей.....	20
3.2.1. Выбор пробиотической терапии.....	20
3.2.1. Сроки назначения пробиотической терапии	23
4. Результаты клинической апробации раствора для оральной регидратации Биогая ОРС	24
5. Прогноз.....	34
6. Профилактика	34
Список литературы	34
Список сокращений.	40

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Пособие для врачей по патогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей предназначено для применения в медицинских организациях Российской Федерации амбулаторно-поликлинического и госпитального звеньев вне зависимости от их форм собственности.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Острые кишечные инфекции (ОКИ) - группа острых инфекционных заболеваний человека, характеризующихся поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с развитием диареи, как ведущего клинического симптома, эксикоза, интоксикации, абдоминального синдрома; с фекально-оральным механизмом заражения, этиологическими факторами которых являются патогенные бактерии (шигеллы, сальмонеллы и др.), вирусы (ротавирус, норовирус, аденовирус и др.), простейшие (амебы, криптоспоридии и др.) и грибковые инфекции (грибы рода *Candida*).

Обезвоживание (синдром дегидратации) – синдром, развивающийся при острых кишечных инфекциях на фоне рвоты и диареи и обусловленный потерей организмом жидкости и электролитов Na^+ , K^+ , Cl^- .

Синдром дестабилизации системы микробиоценоза различных биотопов организма человека (дисбиоз) – клинико-лабораторный синдром нарушений функционирования и механизмов взаимодействия в иерархической экосистеме микрофлоры различных биотопов организма человека, проявляющийся развитием клинических симптомов и изменением количественных (смена доминирующего вида) и качественных (изменение состава, свойств) характеристик микрофлоры.

ГЛАВА 1. ПАТОГЕНЕЗ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Острые кишечные инфекции (ОКИ) до настоящего времени представляют собой серьезную проблему как для отечественной, так и

зарубежной педиатрии. Это обусловлено высокой частотой данной патологии, являющейся второй по значимости после острых респираторных инфекций.

Снижение заболеваемости острыми кишечными инфекциями, как установленной, так и неустановленной этиологии, отмечалось с середины 1970-х годов прошлого века. Однако в 2010 году заболеваемость ОКИ повысилась до 569 случаев на 100 тысяч населения и в последние годы носила волнообразный характер, сохраняя уровень порядка 500 случаев на 100 тысяч человек. В 2017 году общая заболеваемость ОКИ составила 548 случаев заболевания на 100 тысяч человек, что на 3,1% меньше, чем по данным за 2016 год. Однако практически 70% среди всех зарегистрированных случаев ОКИ приходится на детей в возрасте до 17 лет. Ежегодно в нашей стране официально регистрируется более 700 случаев на 100 тысяч населения диарей инфекционной природы у детей. [1].

Клинические проявления ОКИ разной этиологии у детей носят схожий характер – лихорадка, диарея, тошнота, рвота, боли в животе и др. – и обусловлены близкими патогенетическими механизмами развития желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые складываются из нескольких ключевых звеньев (рис.1).

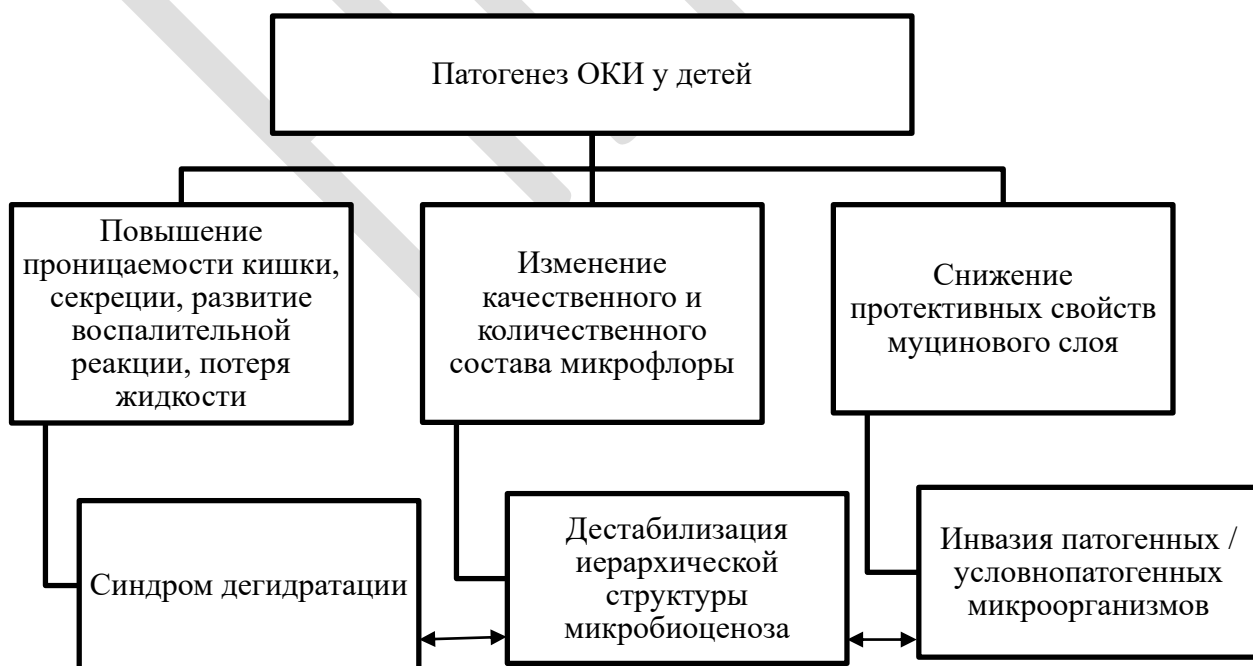


Рисунок 1. Патогенетические механизмы при ОКИ.

Первым звеном в патогенезе ОКИ является развитие воспалительных изменений в кишке различной степени выраженности и повышение секреции и проницаемости кишки. Например, при ротавирусной инфекции вирус повреждает кишечные энтероциты с развитием вторичной мальабсорбции, повышением кишечной секреции, стимулированной внутриклеточным или внеклеточным действием ротавирусных неструктурных белков (NSP4) и энтеротоксинов [2]. Аналогично при норовирусной инфекции слизистая оболочка кишки характеризуется развитием отечности и укорочения микроворсинок, уменьшением количества митохондрий, увеличением цитоплазматической вакуолизации, развитием межклеточного отека, отслаиванием эпителиальных клеток, гиперплазией клеток крипт и инфильтрацией лимфоцитами слизистой оболочки [3]. При ОКИ вирусной этиологии развивается снижение ферментативной активности клеток щеточной каемки и повышается концентрация дисахаридов в просвете кишки, обладающих высокой осмотической активностью, что способствует нарушению процессов реабсорбции воды, электролитов и клинически проявляется развитием диареи [4]. Тогда как, при бактериальных ОКИ ведущими патогенетическими механизмами являются развитие воспаления кишки и нарушение физико-химических свойств муцинового слоя. При всех типах ОКИ отмечается нарушение моторики ЖКТ.

Вторым звеном патогенеза, характерным для ОКИ любой этиологии, является развитие процессов дестабилизации системы микробиоценоза ЖКТ. Патогенетически значимые отклонения в количественном и качественном составе микробиоценоза ЖКТ на фоне течения инфекционного процесса усугубляют негативное влияние возбудителей на течение и исход болезни за счет снижения колонизационной резистентности микрофлоры, повышения выраженности воспалительных реакций со стороны слизистой оболочки кишки, усугубления диарейного синдрома и снижения темпов репаративных процессов. Данные процессы могут способствовать усугублению интоксикации за счет высвобождения токсинов не только патогенных возбудителей, но и

представителей условно патогенной микрофлоры (УПФ), доля которых при ОКИ возрастает [5].

Одним из важных патогенетических звеньев при ОКИ является также изменение физических и химических параметров муцинового слоя слизистой оболочки кишки. Снижение вязкости муцинового слоя за счет разрушения дисульфидных связей между цистеиновыми мостиками данной суперструктуры приводит к транслокации микроорганизмов из просвета кишки в ткани, что клинически проявляется развитием воспалительного процесса. При ОКИ данные процессы реализуются за счет факторов патогенности микроорганизмов в виде ферментов, разрушающих муцин (нейраминидаза, гиалуронидаза, муциназа) или под действием продуктов обмена УПФ, которые снижают вязкость муцинового слоя с развитием воспалительного процесса за счет транслокации просветной микрофлоры в подлежащие ткани. Пробиотические штаммы, а также продукты их обмена (метабиотики), оказывают потенцирующее действие на состояние муцинового слоя посредством целого ряда механизмов, в том числе генетических [6,7].

ГЛАВА 2. СИНДРОМ ОБЕЗВОЖИВАНИЯ ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

2.1. Диагностика

Золотым стандартом для диагностики обезвоживания является оценка острой потери веса пациента:

I степень эксикоза – потеря до 5% массы тела, что составляет до 50 мл/кг жидкости;

II степень эксикоза – потеря 6-9% массы тела (60-100 мл/кг);

III степень эксикоза – потеря более 10% массы тела (110 – 150 мл/кг).

IV степень - обезвоживание, характеризующееся потерей массы тела более 20%, не совместимо с жизнью [8].

Однако в педиатрической практике зачастую данная методика не может быть применена (например, при отсутствии сведений о массе тела до

заболевания), то в этих ситуациях необходимо ориентироваться на клинические данные.

Клинические симптомы обезвоживания у детей включают в себя оценку общего состояния пациента, характеристику основного заболевания (частота стула, рвоты, высота лихорадки), наличие жажды, вялости, слабости, снижения тургора кожных покровов, западение большого родничка у детей первого года жизни, состояние слизистых оболочек, сердечно-сосудистой системы (пульс, АД, ЦВД), оценку параметров дыхания, диуреза. Для этих целей можно использовать несколько шкал (таблицы 1,2).

Таблица 1.

Шкала Vesikari [9].

Оценочные критерии	Баллы			
	0	1	2	3
Диарея, продолжительность в часах	нет	1-96	97-120	>121
Максимальная частота стула в сутки (в течение болезни)	нет	1-3	4-5	≥6
Продолжительность рвоты в часах	нет	1-24	25-48	≥49
Максимальная частота рвоты в сутки (в течение болезни)	нет	1	2-4	≥5
Максимальная температура, °С	<37,0	37,1-38,4	38,5-38,9	≥39,0
Обращение за медицинской помощью	нет	–	Амбулаторно	Скорая неотложная помощь
Лечение	нет	-	Регидратация	Госпитализация

Таблица 2.

Шкала Gorelick М.Н. [10]

Клинические симптомы	Баллы
изменение общего состояния (вида) пациента;	1
наличие слез;	1

капиллярная реперфузия > 2 секунд;	1
запавшие глаза;	1
снижение диуреза;	1
состояние (сухость, тургор) кожи и слизистых;	1
основные гемодинамические показатели (частота и наполнение пульса);	1
нарушения дыхания.	1

Оценка формы обезвоживания по данной шкале подразумевает подсчет числа признаков, имеющих у больного: легкое (<5%) обезвоживание ≤ 2 признаков; умеренное (6 -9%) обезвоживание 3 -5 признаков; сильное (> 10%) обезвоживание 6 - 7.

Одним из объективных методов оценки степени обезвоживания является разработанная нами методика инструментального измерения влажности кожных покровов (например, с помощью прибора Skin Moisture Analyzer FCM-1 (производство Китай)). Данный метод неинвазивный, безболезненный, позволяет осуществлять динамическое наблюдение за пациентом и объективизировать оценку клинических данных. Он лег в основу следующего алгоритма (таблица 3)

Таблица 3.

Алгоритм клинико-лабораторной диагностики степени обезвоживания [11]

Диагностическая значимость клинических данных				
		Отсутстви е эксикоза	Эксикоз 1 ст.	Эксикоз 2 ст. и более
		Зона 1	Зона 2	Зона 3
Симпто мы 1 ряда	Влажность кожных покровов, определяемая инструменталь но на белой линии живота, усл. ед			

	Влажность кожных покровов, определяемая инструментально на белой линии живота, % снижения	Снижение менее 6,4% от нормы	Снижение от 6,5 до 20,1% от нормы	Снижение более 20,2% от нормы
	Дефицит буферных оснований, ВЕ моль/л (M±ДИ)	- 6,8	-6,18 – -8,08	-9,28 – -10,25
Симптомы 2 ряда	Диарея более 10 раз в сутки	Отсутствует	Не характерный симптом	Патогномоничный симптом
	Рвота более 5 раз в сутки	Отсутствует	Отсутствует	Патогномоничный симптом
Симптомы 3 ряда	Увеличение времени капиллярной реперфузии	Отсутствует	Специфичный симптом	Патогномоничный симптом
	Сухие слизистые оболочки	Отсутствует	Специфичный симптом	Патогномоничный симптом
Симптомы 4 ряда	Диарея от 5 до 10 раз в сутки	Отсутствует	Патогномоничный симптом	Специфичный симптом
	Рвота от 3 до 5 раз в сутки	Отсутствует	Специфичный симптом	Характерный симптом
Оценка степени эксикоза				
Степень эксикоза	Критерии диагностики			
Эксикоз 2 ст.	Наличие одного или более симптомов первого ряда 3 зоны. Наличие одного или более симптомов второго ряда. Наличие одного из симптомов второго ряда в сочетании с симптомами третьего ряда.			
Эксикоз 1 ст.	Наличие одного или более симптомов первого ряда 2 зоны. Наличие одного или более симптомов третьего ряда в сочетании с симптомами четвертого ряда.			
Риск развития эксикоза	Значение показателя влажность кожных покровов между зонами 1 и 2. Наличие одного из симптомов четвертого ряда.			

Лабораторная диагностика позволяет установить степень метаболического ацидоза при ОКИ:

- Компенсированный ацидоз ($pH=N$, $BE<N$, $pCO_2<N$)
- Субкомпенсированный ($pH<N$, $BE<N$, $pCO_2<N$)
- Декомпенсированный ($pH<N$, $BE<N$, $pCO_2=N$ или $>N$)

Нормы: pH – 7,35-7,45; BE - от -3,0 до +3,0; pCO_2 – 35-45 мл рт. ст. (4,5-6,0 кПа).

Выявить нарушения водно-электролитного баланса можно на основании определения гемоконцентрационной триады в плазме крови: гемоглобин, гематокрит, общий белок, значение которых наиболее информативно при эксикоза 2 и более степени.

Креатинин, мочевины, хотя и является осмотически активным соединением, а так же pH крови, анионы мало информативны для установления степени эксикоза [12].

2.2. Тактика ведения пациентов с синдромом обезвоживания при острых кишечных инфекциях

1) Осмотр и физикальное обследование

Оценка общего состояния и жизненно важных функций: сознания, дыхания, кровообращения. Проводят термометрию, пульсоксиметрию, определяют число дыханий и сердечных сокращений в минуту; осматривают кожу, полость рта, грудную клетку; проводят аускультацию и перкуссию легких и сердца. Особое внимание следует уделять наличию цианоза и одышки в состоянии покоя и при возбуждении ребенка.

2) Терапевтическая тактика

Тактика оральной регидратации включает в себя два этапа:

1 этап (в первые 6 часов) – восполнение потерь, произошедших до обращения за медицинской помощью.

2 этап – восполнение текущих потерь жидкости.

Расчет объема жидкости для пероральной регидратации на I этапе при обезвоживании 1-2 степени производится по формуле:

$V \text{ (мл/час)} = (M(\text{кг}) \times P(\%) \times 10) : 6$, где V мл/час – объем жидкости, показанный пациенту за 1 час, M – масса тела ребенка в кг, P - процент острой потери массы тела за счет эксикоза.

На 2 этапе объем жидкости, рекомендуемой для оральной регидратации составляет 80-100 мл/кг в сутки.

В зарубежной практике рекомендовано восполнение дефицита жидкости быстро, в течение 3-4 часов. При минимальном обезвоживании и для пациентов с нулевым обезвоживанием показано назначение 1 мл жидкости на каждый грамм патологических потерь, которые оцениваются по массе загрязненных подгузников (без мочи) за вычетом сухого веса подгузника. В случае затруднения оценки потерь жидкости назначают 10 мл дополнительной жидкости на килограмм массы тела для каждого жидкого стула или 2 мл/кг массы тела на каждый эпизод рвоты. В качестве альтернативной практики, рекомендуют детям с массой тела <10 кг назначать 60-120 мл растворов для оральной регидратации для каждого эпизода рвоты или диареи, а для пациентов с массой тела >10 кг – 120-240 мл.

Детям с легкой и умеренной степенью дегидратацией рекомендуют 50 - 100 мл растворов для оральной регидратации на кг массы тела в течение 2 - 4 часов [13].

Организация оральной регидратации подразумевает дробное назначение регидратационных растворов в ограниченных объемах (например, 5 мл или 1 чайную ложку), при этом количество может постепенно увеличиваться по мере улучшения переносимости.

Возможно использования назогастральных зондов для проведения контролируемой регидратации у пациентов с выраженной тошнотой или наличием воспалительных/гнойных изменений в полости рта. Клинические

исследования показали эффективность данной методики даже у больных со рвотой [14]

Необходимо учитывать, что коррекция обезвоживания может должна проводиться с использованием и бессолевых растворов, среди которых предпочтение следует отдать питьевой воде (не минеральной!), возможно использование пектинсодержащих отваров (яблочный компот без сахара, морковно-рисовый отвар). Соотношение глюкозо-солевых растворов и питьевой воды должно быть 1:1 при водянистой диарее, 2:1 при выраженной рвоте, 1:2 при инвазивных диареях [8].

Тяжелая дегидратация представляет собой неотложное состояние и требует проведения парентеральной регидратации.

Показания к проведению парентеральной регидратации:

- Тяжелые формы ОКИ.
- Отсутствие эффекта от оральной регидратации.
- При развитии осложнений (обильная рвота, отеки).
- Развитие функциональной (острой) почечной недостаточности. — обеспечить венозный доступ и начать инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами в дозе не более 15—20 мл/(кг х ч).

3) Показания к госпитализации в стационар

Показаниями к госпитализации в стационар являются наличие одного или более показаний:

- 1) Снижение сатурации (SaO₂) менее 92%
- 2) Признаки дыхательной недостаточности: ЧДД — более 70 в минуту для детей первого года жизни, более 50 — для более старших детей
втяжение уступчивых мест грудной клетки, раздувание крыльев носа, одышка, апноэ, кряхтящее дыхание.
- 3) Выраженный интоксикационный синдром.
- 4) Тяжелая форма острой кишечной инфекции.

- 5) Наличие угрожающих жизни состояний (нейротоксикоз, инфекционно-токсический шок, фебрильные судороги, гипертермия).
- 6) Признаки выраженной дегидратации, эксикоз II и более степени, нарастание явлений эксикоза на фоне проводимой оральной регидратации или отсутствие эффекта от ее проведения.
- 7) Наличие неукротимой рвоты.
- 8) Развитие аллергических реакций.
- 9) Дети первых 6 месяцев жизни.
- 10) Необходимость хирургического вмешательства.
- 11) Дети с неблагоприятным преморбидным фоном, предрасполагающим к более тяжелому течению инфекции: сердечно-сосудистыми заболеваниями, патологией легких, генетическими синдромами, когнитивной патологией; иммунокомпromетированные пациенты.
- 12) Дети из социально неблагополучных семей и при отсутствии условий лечения в домашних условиях
- 13) Отсутствие возможности проведения терапии в амбулаторных условиях.
- 14) Дети из закрытых коллективов.

4) Диагностические мероприятия

Больным показано проведение следующих диагностических мероприятий:

- 1) измерение ЧДД, ЧСС, АД, проводят термометрию и пульсоксиметрию;
- 2) общий анализ крови, мочи;
- 3) бактериологическое исследование/ПЦР кала, рвотных масс, промывных вод желудка;
- 4) консультация врача анестезиолога-реаниматолога при тяжелой форме и /или наличии осложнений;

2.3. Растворы для оральной регидратации

При развитии дегидратации основным принципом ведения таких больных является быстрое возмещение потерь жидкости и солей, а так же увеличение буферной емкости крови. Общеизвестно, что в педиатрической практике следует отдавать предпочтение оральной регидратации, как менее травматичной и более физиологичной для ребенка [15]. Международная практика применения оральной регидратации при ОКИ получила широкое применение с 70-х годов XX века, а ее включение в стандарты ведения больных позволило сократить число случаев госпитализации на 50–60% и значительно на 40–50% снизить летальность детей [16]. Однако, первые рекомендации, которые можно отнести к регидратационной терапии и включающие в себя назначение рисового отвара, кокосового сока и морковного супа, относятся к периоду более 2500 лет назад и принадлежат древнеиндийскому врачу Sushruta [17]. В 1874 г. во Франции доктором Luton было обосновано назначение дополнительной воды для лечения детей, больных ОКИ. Впервые раствор, в состав которого вошли глюкоза, натрий и хлор, предложил использовать доктор Robert A. Phillips, после открытия механизма потенцирования глюкозой всасывания в кишечнике ионов натрия и калия [17]. В нашей стране в 30—50-х годах XX века поведилась разработка методов регидратационной терапии ОКИ М.С. Масловым (1928, 1945, 1955), В.И. Моревым (1937), В.Е. Балабан (1937). Основные принципы оральной регидратации, состав растворов и методы организации помощи больным ОКИ в нашей стране были разработаны Центральным научно-исследовательским институтом эпидемиологии под руководством В.И. Покровского [18].

Согласно действующих современных подходов для проведения оральной регидратации рекомендовано использование готовых форм растворов, сбалансированные по электролитному составу и осмолярности (75 мэкв/л натрия и 75 мэкв/л глюкозы и осмолярностью не более 245 мОсм/л), при

этом значению осмолярности растворов, рекомендуемых для педиатрического применения, уделяется огромное значение.

На заре внедрения метода в рутинную клиническую практику в 1970 году, Всемирная организация здравоохранения рекомендовала для проведения оральной регидратации составы с общей осмолярностью 311 мОсм/л. Несмотря на их эффективность в коррекции обезвоживания главным недостатком данных базовых растворов было отсутствие положительного влияния на диарейный синдром. Одним из достижений, предложенным в 2004 году ВОЗ, было снижение осмолярности растворов для оральной регидратации до 245 мОсм/л, а концентрации натрия до 75 ммоль/л и концентрация глюкозы до 75 ммоль/л.

В настоящее время гипоосмолярные растворы рекомендованы ВОЗ и ESPGHAN [19].

Принципиальным отличием гипоосмолярных формул для оральной регидратации является то, что у предыдущих растворов осмолярность была выше по сравнению с плазмой крови, что не способствовало снижению объёма каловых масс при диарее и могло приводить к развитию гипернатриемии [20-22]. В 2001 году Seokyoung Hahn был проведен метаанализ 15 рандомизированных клинических исследований, проведенных в различных странах мира, который показал, что применение растворов для оральной регидратации со сниженной осмолярностью оптимизирует всасывание воды и электролитов в кишечнике в большей степени, чем использование гиперосмолярных растворов, при этом не было зарегистрировано случаев клинически значимой гипонатриемии, за исключением случаев холеры.

Так же было показано, что данный тип растворов уменьшает потребность в инфузионной терапии, снижает выраженность диарейного синдрома и рвоты и позволяет уменьшить объемы растворов при проводимой оральной регидратации, что является важным преимуществом для педиатрии.

В настоящее время перспективным направлением является использование растворов для оральной регидратации в сочетании с

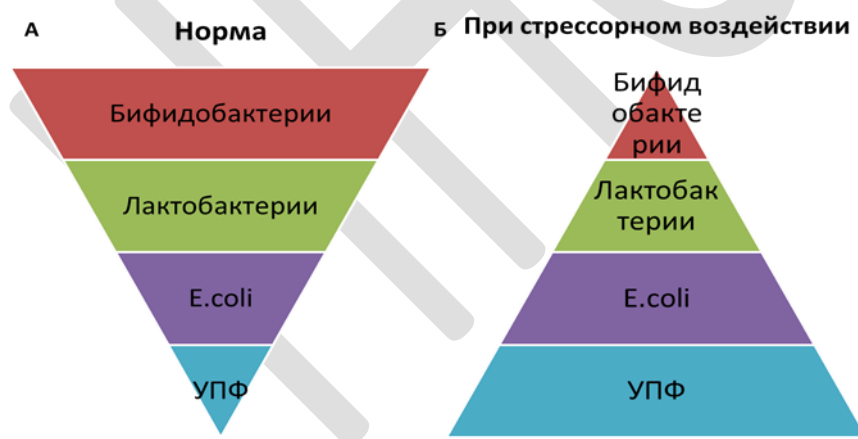
пробиотическими штаммами (*Lactobacillus rhamnosus* GG) с первого дня диареи [23].

Тяжелые формы ОКИ, отсутствие эффекта от оральной регидратации или наличие обильной рвоты, отеков, развитие функциональной (острой) почечной недостаточности являются показаниями для проведения парентеральной регидратации, которая может быть осуществлена с использованием одного из современных отечественных растворов – 1,5% раствор меглюмина натрия сукцинат – доказавшего свою эффективность в интенсивной терапии данных состояний [24].

ГЛАВА 3. ДЕСТАБИЛИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ МИКРОБИОЦЕНОЗА ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

3.1. Концепция организации системы микробиоценоза

Согласно концепции организации системы микробиоценоза в норме данная система является полуоткрытой и характеризуется четкой иерархической структурой (рисунок 2) [11].



73

Рисунок 2. Схематическое представление иерархической структуры системы микробиоценоза в норме (А) и при стрессорном воздействии (Б).

В норме в система микробиоценоза ЖКТ организована по иерархическому принципу: в системе есть абсолютный доминант (те или иные микроорганизмы, например, бифидобактерии), который обеспечивает основное состояние среды обитания микроорганизмов и выполняют функцию

колониционной резистентности. Субдоминантный вид (например, лактобактерии) относится ко второму по значимости доминирования виду. Другие виды микроорганизмов являются второстепенными или малозначимыми видами в данной экосистеме и не оказывают существенного влияния на среду. В случае стрессорного воздействия на систему микробиоценоза, например на фоне ОКИ, развивается дестабилизация системы микробиоценоза. При этом для экосистемы микрофлоры ЖКТ универсальным видом реагирования на стрессорное воздействие (ОКИ), не зависящим от этиологического фактора, является отсутствие типичной иерархической системы доминирования видов и характеризуется отсутствием абсолютного доминанта в экосистеме и появлением доминантных видов, в норме относящихся к малозначимым видам.

Следует подчеркнуть, что дестабилизация системы микробиоценоза тем больше, чем больше возрастает доминирование видов, не относящихся к типичным абсолютным доминантам или доминантам, как по значимости, так и по их наличию.

Направление изменений при дестабилизации носит универсальный характер, а степень дестабилизации экосистемы микрофлоры ЖКТ зависит от этиологии стрессорного воздействия, возраста пациента и формы тяжести инфекции и проявляется различных спектром доминирования микроорганизмов.

При устранении действия стрессорного фактора (возбудители ОКИ) система микробиоценоза стремится к самовосстановлению, проявляющемуся восстановлением доминировании видов, относящихся к типичным абсолютным доминантам и доминантам, а назначение пробиотиков позволяет оптимизировать данный процесс.

Положительное влияние пробиотических препаратов при ОКИ обусловлено их патогенетическими механизмами влияния:

1. Выраженная антагонистическая активность против возбудителей ОКИ;
2. Иммунотропное влияние, в том числе и местно в ЖКТ;

3. Оптимизация показателей муцинового слоя;
4. Биосовместимость с индигенной микрофлорой пациента
5. Оптимизация показателей муцинового слоя [25].

Противоинфекционное действие пробиотиков включает в себя ингибирование роста патогенной и условно патогенной микрофлоры, снижение за счет рН среды в просвете кишки, продукции бактериоцинов, обладающих антибиотикоподобными свойствами, конкуренции за питательные вещества и сайты адгезии с патогенной и условно патогенной флорой [26].

Иммунотропное влияние пробиотиков заключается в индукции синтеза иммуноглобулинов, в первую очередь sIgA, повышения выработки лизоцима, интерферона, стимуляции фагоцитоза, регуляции неспецифического иммунитета и системы цитокинов и др. [27].

В последние годы уделяется большое внимание такому патогенетическому аспекту влияния пробиотиков, как потенцирующее действие на физико-химические параметры муцинового слоя кишечника. Было показано, что снижение вязкости муцинового слоя даже на несколько процентов приводит к тому, что бактерии, находящиеся в просвете кишки, могут транслоцироваться в более глубокие слои слизистой оболочки с развитием воспалительного процесса, что становится наиболее актуальным при ОКИ, где одним из механизмов реализации патогенного влияния возбудителей на организм человека является снижение вязкости муцинового слоя [28].

Одним из эффектов пробиотиков является благотворное влияние на собственную микрофлору ЖКТ человека, заключающееся в том, что те из пробиотических штаммов являются, которые являются компонентом естественной биопленки кишечника здоровых людей (*Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus rhamnosus* и др.), потенцируют рост бифидо- и лактобактерий. А для *Streptococcus thermophilus* показано наличие симбиотических взаимодействий с *Lactobacillus* spp. [29].

3.2. Лечение нарушений системы микробиоценоза при острых кишечных инфекциях у детей

3.2.1. Выбор пробиотической терапии

Патогенетическое обоснование необходимости применения пробиотических лекарственных средств при ОКИ не вызывает сомнения как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Пробиотическую терапию рекомендовано назначать в составе комплексной стартовой терапии вне зависимости от этиологии заболевания и в как можно более ранние сроки. Данные препараты показаны также всем пациентам в периоде реконвалесценции с целью восстановления параметров микробиоценоза. Их применение при ОКИ у детей является не только патогенетически обоснованным, но и относится к самому высокому уровню доказательности – А – в соответствии с принципами доказательной медицины [30]. Данный факт был подтвержден в 2010 году результатами метаанализа, включившего в себя результаты 63 рандомизированных контролируемых клинических исследований. В нем было показано, что использование пробиотиков достоверное уменьшает продолжительность диареи в среднем на 24,76 часа и сокращает частоту стула, при этом данные препараты характеризуются высоким профилем безопасности [31].

Современный взгляд на терапию пробиотиками подразумевает таргетный, штамм-специфичный подход, который включает в себя установление в клинических исследованиях терапевтических эффектов, характерных для определенных генетически сертифицированных штаммов и дальнейшее их использование с учетом штамм-специфичных свойств пробиотиков в различных клинических ситуациях [32].

Рекомендации рабочей группы по пробиотикам/пребиотикам ESPGHAN (2014 г.) поделили все пробиотики, применяемые при ОКИ у детей, на несколько групп А, В, С (таблица 4) [33].

Таблица 4.

А) Пробиотики с положительной рекомендацией

Штаммы	Уровень доказательности	Рекомендации	Дозы
Lactobacillus GG	Низкое	«Сильная»	$\geq 10^{10}$ КОЕ/сут (обычно 5-7 дней)
Saccharomyces boulardii	Низкое	«Сильная»	250-750 мг/сут (обычно 5-7 дней)
Lactobacillus reuteri DSM 17938	Очень низкое	«Слабая»	- 4×10^8 (обычно 5-7 дней)
Убитые нагреванием Lactobacillus acidophilus LB*	Очень низкое	«Слабая»	Минимум 5 доз по КОЕ/сут в течение 48 часов Максимум 9 доз по 10^{10} КОЕ/сут в течение 4,5 дней

. К рекомендованным штаммам (несмотря на низкий уровень доказательной базы по мнению экспертов) для терапии ОКИ у детей были отнесены Lactobacillus GG, Saccharomyces boulardii, Lactobacillus reuteri штамм DSM 17938 (исходный штамм ATCC 55730), а так же термически инактивированный штамм Lactobacillus acidophilus LB, который формально к пробиотикам, как живым микроорганизмам с заданными полезными свойствами, отнесен быть не может, однако он показал свою эффективность при острых инфекционных гастроэнтеритах [33].

Lactobacillus reuteri является одним из наиболее изученных штаммов. Данный микроорганизм относится к аутохтонным для организма человека – он обнаруживается в грудном молоке человека, обитает в толстой кишке человека, встречается в ротовой полости, желудке, тонкой кишке, влагалище. В кишечнике человека Lactobacillus reuteri продуцирует антимикробную субстанцию – «реутерин», угнетающий рост Escherichia, Salmonella, Shigella, Proteus, Pseudomonas, Clostridium и Staphylococcus, а также некоторых дрожжей и вирусов [34].

Штамм *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 устойчив к следующим антимикробным средствам: амоксициллин, ампициллин, аугментин, диклоксациллин, оксациллин, пенициллин G, феноксиметилпенициллин, цефуроксим, цефалотин, ванкомицин, доксициклин, тетрациклин, фусидовая кислота, ципрофлоксацин, энрофлоксацин, налидиксовая кислота, метронидазол. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 чувствительны к цефотаксиму, неомицину, стрептомицину, кларитромицину, эритромицину, рокситромицину, клиндамицину, хлорамфениколу, рифампицину, имипенему, линезолиду, виргиниамицину.

При этом *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 характеризуется хорошим профилем безопасности, что подтверждено Food and Agriculture Organization of the United Nations -FAO и ВОЗ в 2002 году.

Клиническая эффективность *Lactobacillus reuteri* показана при функциональных коликах у детей первого года жизни, в составе комплексной эрадикационной терапии *H. pylori*-инфекции, профилактики антибиотик-ассоциированной диареи, при метаболическом синдроме, в терапии аллергических заболеваний. Эффективность данного штамма подтверждена в 163 клинических исследованиях у 14000 пациентов, из которых 114 – рандомизированные, двойные/слепые или слепые плацебо-контролируемые исследования, 47 – открытые исследования 56 – исследований проводились среди 7300 детей 0–3 лет жизни.

Однако, наиболее хорошо изучены клинические эффекты данного штамма при ОКИ, что послужило причиной включения его в рекомендации ESPGHAN. Так, в многоцентровом рандомизированном простом слепом клиническом исследовании, проведенном среди госпитализированных с острым гастроэнтеритом детей, получавших традиционную терапию с или без 1×10^8 КОЕ *Lactobacillus reuteri* в DSM 17938 на протяжении 5 дней, было показано, что назначение данного пробиотического штамма сокращает продолжительность диареи через 24 и 48 ч (50% в основной группе против 5% в группе сравнения, $p < 0,001$) и 72 ч (69% против 11%, $p < 0,001$), позволяет

уменьшить сроки госпитализации ($4.31 \pm 1,3$ дня против $\pm 5.46 \pm 1.77$ дней, $p < 0,001$) и снизить вероятность развития затяжного характера диареи (17% в группе сравнения и ни одного пациента в основной группе) [35]. Аналогичные данные были получены и в других исследованиях [36,37].

В) Пробиотики с отрицательной рекомендацией при ОКИ у детей [33]:

К пробиотикам с отрицательной рекомендацией для терапии ОКИ у детей отнесен *Enterococcus faecium* (штамм SF68). Это связано с потенциальной возможностью получения и передачи генов устойчивости к антибиотикам (ванкомицину). Однако данный штамм не исключен из терапевтической практики (разрешен для применения у взрослых).

С) Пробиотики с недостаточными доказательствами об их эффективности при ОКИ у детей [33].

К пробиотикам с недостаточными доказательствами об их эффективности отнесены:

- *Bifidobacterium lactis* Bb12,
- *Escherichia coli* Nissle 1917,
- *Lactobacillus acidophilus*,
- *Vacillus clausii*

Это не значит, что данные штаммы не могут быть использованы в клинической практике. Их эффективность при ОКИ у детей требует дальнейшего изучения.

3.2.1. Сроки назначения пробиотической терапии

Пробиотическая терапия при ОКИ у детей наиболее эффективна при раннем назначении. Рекомендации по срокам назначения пробиотической терапии представлены в таблице 5 [38].

Таблица 5.

Сроки назначения пробиотической терапии при ОКИ у детей

Период инфекции	Срок назначения	Длительность терапии
Острый период ОКИ	С момента обращения за медицинской помощью	В течение всего острого периода ОКИ
Наличие показаний к назначению антибактериальной терапии	С момента обращения за медицинской помощью, одновременно с антибактериальной терапией	После окончания курса антибактериальной терапии пролонгировать курс пробиотической терапии на срок от 2 до 4 недель
Период реконвалесценции ОКИ	С момента обращения за медицинской помощью	От 2 до 4 недель

4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ РАСТВОРА ДЛЯ ОРАЛЬНОЙ РЕГИДРАТАЦИИ БИОГАЯ ОРС

В 2017 году в ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора было проведено проспективное рандомизированное сравнительное клиническое наблюдение по оценке эффективности и безопасности препарата (Биологически активной добавки), БиоГая ОРС, имеющего низкоосмолярный глюкозо-солевой состав и содержащего цинк и *L. reuteri* DSM 17938 при применении у детей в комплексной терапии острых кишечных инфекций.

Цели исследования.

Первичная цель: оценка эффективности регидратационной терапии препаратом БиоГая ОРС при острых кишечных инфекциях у детей

Вторичные цели:

1. Оценка переносимости и безопасности терапии регидратационной терапии препаратом БиоГая ОРС при острых кишечных инфекциях у детей
2. Оценка частоты развития осложнений периода реконвалесценции

Задачи исследования

1. Оценить динамику клинических проявлений острых кишечных инфекций на фоне исследуемой терапии в сравнении со стандартной терапией
2. Оценить динамику лабораторных проявлений острых кишечных инфекций на фоне исследуемой терапии в сравнении со стандартной терапией
3. Оценить переносимость исследуемой терапии
4. Оценить нежелательные явления, связанные с исследуемым препаратом, и риски развитие осложнений основного заболевания

Дизайн исследования: проспективное открытое рандомизированное сравнительное клиническое наблюдение в параллельных группах.

Исследуемая популяция: в исследование было включено 60 пациентов в возрасте от 5 месяца до 13 лет, больных острыми кишечными инфекциями.

Средний возраст детей составил 3 года 9 месяцев \pm 6,5 месяцев.

Все пациенты получали базисную терапию: энтеросорбенты (диоктаэдрический смектит - 52 ребёнка, полиметилсилоксана полигидрат – 8 детей), противовирусные (интерфероны – 49 детей) и/или антибактериальные (нифуроксазид – 14 детей, цефа-лоспорины – 17 детей, амикацин – 2 ребёнка) препараты, жаропонижающие (ибупрофен и/или парацетамол) – при температуре более 38-39°C, в соответствии с современными рекомендациями [8,39].

Пациенты были рандомизированы методом последовательных номеров на 2 группы. В первую (основную) группу вошло 30 детей, которым в качестве регидрата-ционной терапии был назначен состав БиоГая ОРС. В 1 саше, рассчитанном на 250 мл воды, содержится глюкозы - 3,80 гр, тринатрия цитрат – 0,87 гр, калия хлорид– 0,38 гр, натрия хлорид – 0,37 гр, цинка сульфат 0,004 гр., *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 - 1 млрд. (10^9 КОЕ). Осмолярность получаемого раствора составляет 220 мОсмоль/л.

Во 2-й группе (сравнения), состоящей из 30 детей, регидратация проводилась с помощью традиционно назначавшегося в стационаре при ОКИ регидрона. В 1 саше, рассчитанном на 1 литр воды, содержится декстрозы (глюкозы) - 10 гр, натрия хлорида – 3,5 гр, калия хлорида – 2,5 гр, натрия цитрата - 2,9 гр. Осмолярность раствора равняется 282 мОсмоль/л. В качестве пробиотической терапии в этой группе добавляли *Bifidobacterium bifidum* детям старше года по 500 млн. КОЕ 2-3 раза в сутки, младше года – по 100 млн. КОЕ 2-3 раза в сутки.

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, сроку госпитализации, этиологии ОКИ, проводимой базисной терапии, сопутствующей патологии. Норови-русная инфекция была диагностирована у 12 детей (20%), ротавирусная – у 9 (15%), энтеровирусная - у 2 (3%), сальмонеллёз (вызванный *Salmonella enteritidis*) – у 1 (2%), возбудитель не уточнён – у 36 (60%).

Пациентам проводили ежедневный клинический осмотр, при необходимости, несколько раз в сутки, лабораторную диагностику с целью уточнения возбудителя бак-териологическим методом, а также с помощью иммуноферментного анализа и поли-меразно-цепной реакции, клинический и биохимический анализ крови, электрокардиографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, рентгенографию органов грудной клетки – по показаниям. Наблюдение и лечение вели до момента выздоровления с купированием симптомов ОКИ. Оценивали жалобы, динамику, общую продолжительность заболевания, длительность каждого из симптомов, частоту осложнений, внекишечной патологии, развивающейся на фоне диареи, и не-желательных явлений в сравниваемых группах.

Этические и правовые аспекты. Исследование проводилось в строгом соответствии с протоколом, принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форталеза, 2013 г.), правилами Надлежащей клинической практики (ICH GCP), Конституцией Российской Федерации, Федеральным законом Российской Федерации № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г.

«Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Федеральным законом Российской Федерации № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств», Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», постановлением Правительства Российской Федерации № 714 от 13 сентября 2010 г. «Об утверждении типовых правил обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата», другими соответствующими законодательными актами и приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации. До начала исследования будет в установленном порядке получено разрешение Министерства здравоохранения Российской Федерации на его проведение, а также одобрение Совета по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации и локального этического комитета исследовательского центра.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Пациенты обоего пола в возрасте от 1 месяца до 18 лет
2. Установленный диагноз острой кишечной инфекции
3. Наличие показаний для назначения регидратационной терапии
(Приложение 1)
4. Длительность проявления симптомов острой кишечной инфекции не более 72 часов.
5. Подписанное законным представителем пациента информированное согласие на участие в исследовании

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Тяжелые формы острых кишечных инфекций
2. Длительность заболевания более 3 суток
3. Известная или предполагаемая гиперчувствительность к исследуемому препарату, и его компонентам
4. Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний почек, печени, сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем организма,

онкологических, психических и декомпенсированных эндокринных заболеваний, туберкулеза, ВИЧ-инфекции

5. Беременность и период лактации.
6. Участие пациента в других клинических исследованиях в течение последних 3 месяцев до включения в исследование.
7. Отсутствие готовности пациента / законных представителей пациента к сотрудничеству с врачом-исследователем

Критерии исключения из исследования:

1. Желание пациента/ законных представителей пациента выйти из исследования участие в исследовании
2. Развитие у пациента нежелательных явлений (в том числе обострение сопутствующих заболеваний), препятствующих дальнейшему участию в исследовании
3. Возникновение необходимости назначения пациенту лекарственных препаратов, относящихся к запрещенным протоколом исследования (кроме периода последующего наблюдения)
4. Недостаточное сотрудничество пациента/ законных представителей пациента (несоблюдение инструкций врача-исследователя, нарушения схемы приёма препарата и режима дозирования, пропуск или нарушение сроков визита в исследовательский центр и др.)

Способ применения и рекомендованная суточная доза исследуемого препарата 1 саше растворить в 250 мл охлажденной кипяченой воды. Хорошо размешать до полного растворения.

Первый этап приёма составлял 4-6 часов. Объем раствора в первые 4–6 часов для детей от 0 до 2 лет составлял 250–750, от 2 лет - от 1000 мл. Расчет объема раствора производился в дозировке 50–100 мл/кг массы тела. Максимальная доза раствора не превышала 4000 мл в сутки.

При рвоте применяли раствор часто и маленькими порциями. Для ребенка рассчитывали количество раствора, необходимое в течение часа, и давали пить

по 10–15 мл каждые 5–10 минут при помощи пипетки, одноразового шприца или чайной ложки.

Второй этап приёма – по 50–100 мл после каждого эпизода жидкого стула, но не меньше 50 мл/кг веса тела в сутки до прекращения симптомов.

БиоГая OPC / BioGaia® ORS имеет нейтральный вкус, что облегчает применение раствора у маленьких детей. Для придания раствору вкуса иногда добавляли 0,5 чайной ложки фруктового сока на порцию раствора 250 мл.

Важно подчеркнуть, что готовый раствор сохраняет свои свойства в течение 3 часов при комнатной температуре или 6 часов в холодильнике.

Длительность терапии.

Длительность терапии для каждого участника исследования составит 7 ± 1 суток, общая длительность участия в исследовании – 30 ± 1 суток.

Исследуемый препарат.

Торговое название: БиоГая OPC / BioGaia® ORS

Лекарственная форма: саше

Состав: 1 саше содержит: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (*L. reuteri* Protectis™) 10^9 КОЕ, регидратирующие компоненты – глюкоза 3,80 г, тринатрия цитрат 0,87 г, калия хлорид (E508) 0,38 г, натрия хлорид 0,37 г, цинка сульфат 0,004 г.

Пищевая и энергетическая ценность на 1 саше: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 1×10^9 КОЕ, белки <0,1 г, жиры <0,1 г, углеводы 3,8 г, калорийность 15 ккал/60 кДж.

Производитель: Фармасиерра Мануфактуринг С.Л., Карретера де Мадрид Ирун Км. 26,200, 28700 Сан Себастиан де лос Рейес Мадрид, Испания, для БиоГая АБ Кунгсброплан 3А, а/я 3242, SE-103 64, Стокгольм, Швеция тел. + 46 (0) 8 555 293 00, info@biogaia.se www.biogaia.com.

В настоящее время в РФ единственным низкоосмолярным глюкозо-солевым регидратационным раствором, содержащим *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 и разрешенным к применению у детей с рождения является БиоГая OPC. Данный раствор оказывает терапевтическое действие по двум основным

патогенетическим направлениям – коррекция и обезвоживания, и нарушений микробиоценоза при ОКИ у детей. Важно подчеркнуть, что помимо глюкозы, солей и пробиотика БиоГая ОРС содержит цинк, оказывающий положительное влияние на всасывание воды, который так же потенцирует процессы иммунологической защиты и участвует в процессах регенерации.

По составу и осмолярности комбинация солей БиоГая ОРС соответствует рекомендациям Европейского общества педиатров, гастроэнтерологов и диетологов (ESPGHAN), а также ВОЗ и ЮНИСЕФ по оральной регидратации при легкой и средней степенях обезвоживания (таблица 2).

Таблица 2. Сравнительная характеристика раствора БиоГая ОРС и рекомендованных растворов для оральной регидратации.

	Рекомендации ESPGHAN	БиоГая ОРС
Глюкоза ммоль/л (г)	74-111 (13,3-20)	84(15)
Натрий, ммоль/ л	60	60
Калий, ммоль/л	20	20
Хлорид, ммоль/л	25	44
Цитрат ммоль/ л	10	12
Осмолярность, мОсм/л	200-250	220

Эффективность данной комбинации – *L. reuteri* и растворов для оральной регидратации ранее была подтверждена в проспективном плацебоконтролируемом исследовании, где было показано снижение на 84 % доли детей с обезвоживанием на вторые сутки приема данной комбинации [40].

Статистическая обработка.

Статистическая обработка всех полученных данных осуществлялась на персональном компьютере с использованием программы Statistica, версия 6.1 (StatSoft Inc., США). Рассчитывали среднюю арифметическую (M), стандартное отклонение (σ), стандартную ошибку средних величин (m). Различия между

рассчитанными показателями в группах оценивали по Z-критерию и критерию χ -квадрат, статистически значимыми считали при вероятности $>95\%$ ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение.

В основной группе, в которой дети получали комбинированный регидратационный состав БиоГая ОРС, было отмечено достоверно более быстрое купирование диареи, интоксикации, эксикоза и болей в животе. Уже в первые сутки у большинства пациентов регистрировали значительное улучшение с отсутствием жидкого стула, вялости, появлением аппетита и нормализацией сна. По продолжительности рвоты и лихорадочного синдрома на сравниваемой терапии не было получено достоверных различий. Гепатомегалию выявили только у 2 детей (7%) в группе, получавшей регидрон. Прерывание диареи в ранние сроки заболевания у пациентов основной группы происходило за счет оптимальной осмолярности применяемого раствора, дополнительного антисекреторного, противовоспалительного, антисептического и регенераторного действия цинка, противомикробного, иммуностроительного и регуляторного эффектов *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (рис.3).

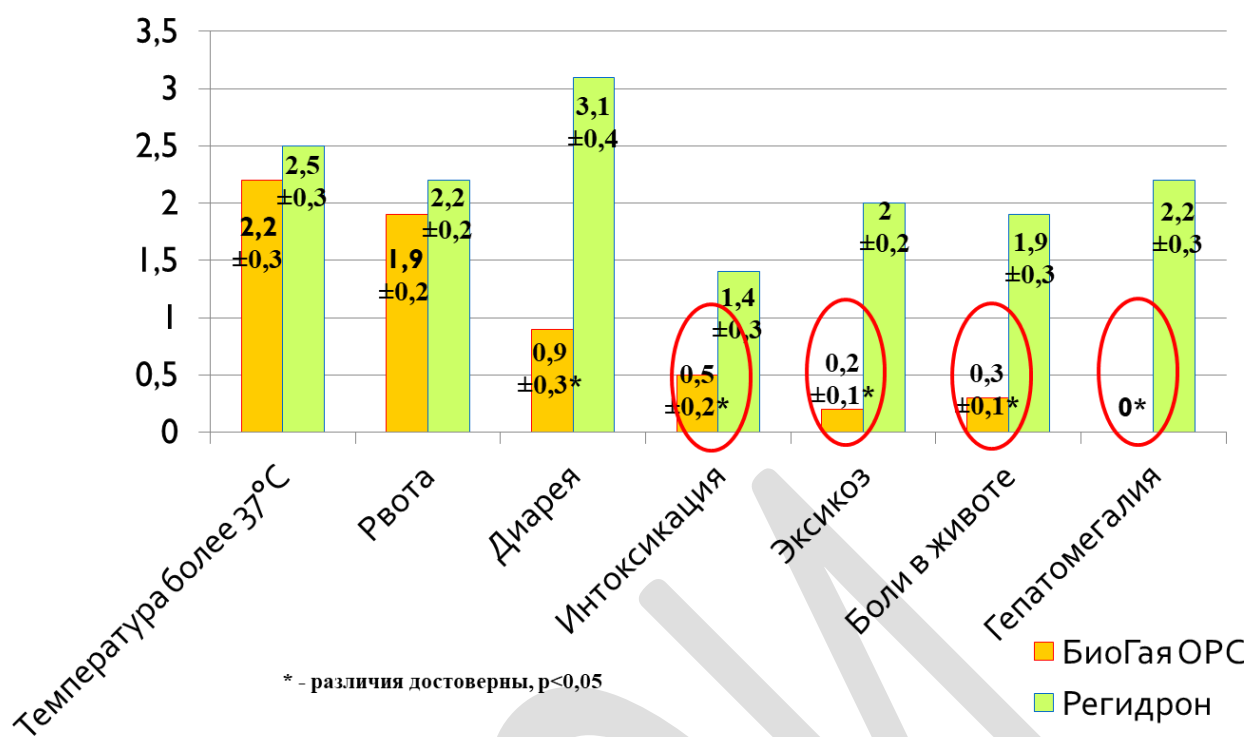


Рис. 3. Длительность основных симптомов ОКИ у детей, получавших БиоГая ОРС, по сравнению с Регидроном (*p<0,05).

Эффективность сочетания регидратационных растворов с пробиотиками и цинком была показана ранее в исследованиях по оценке влияния каждого из перечисленных компонентов [41-46]. Сохранение в организме жидкости закономерно обеспечивало в течение нескольких часов купирование проявлений экхимоза и интоксикации (рис. 3). Боли в животе беспокоили меньше, наиболее вероятно, в результате комбинированного действия цинка и лактобактерий, нормализующих моторику, пищеварение и всасывание, что согласуется с опубликованными ранее данными [47,48].

Общая продолжительность заболевания от момента включения в исследование и начала терапии в основной группе была достоверно меньше почти на 1 сутки ($2,2 \pm 0,3$), чем в группе сравнения ($3,1 \pm 0,4$; $p < 0,05$).

Общая частота внекишечной патологии, развивавшейся у пациентов на фоне ОКИ, была достоверно меньше в основной группе, получавшей комбинированный регидратационный состав БиоГая ОРС (13%)(рис.4).

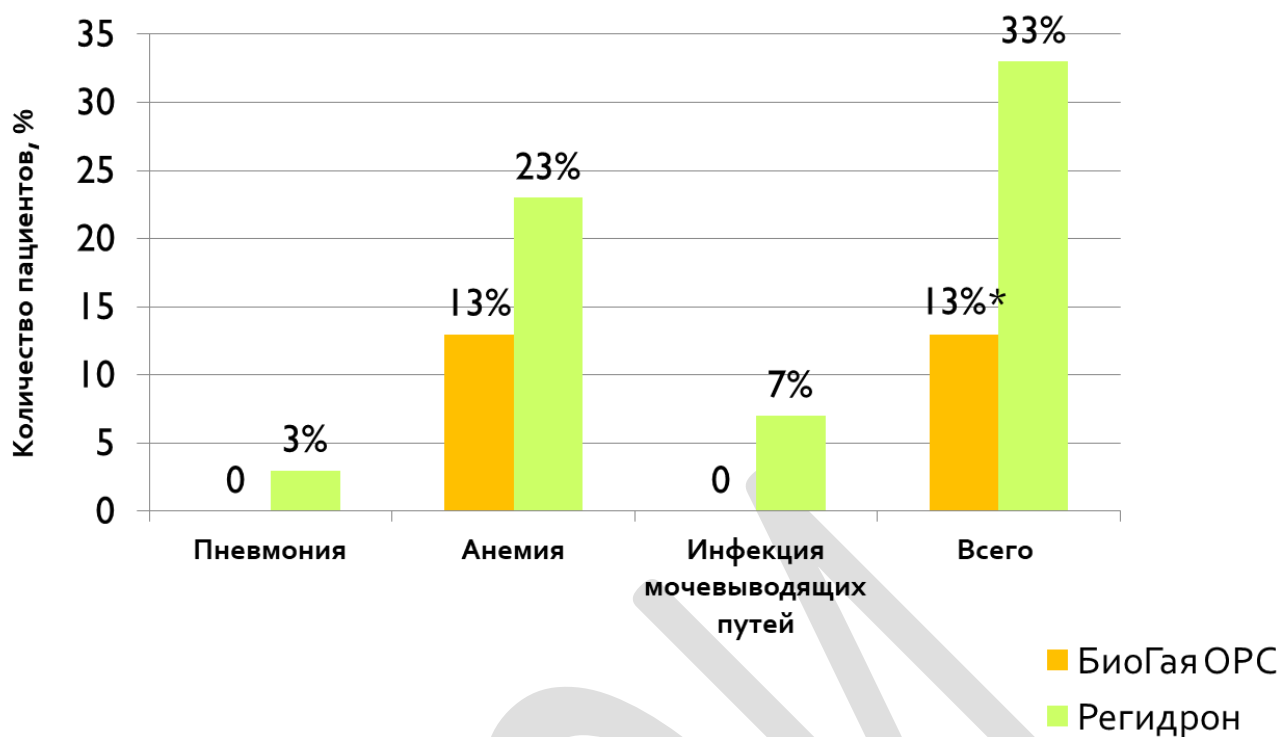


Рис.4. Частота развития осложнений периода реконвалесценции ОКИ у детей, включенных в исследование, % пациентов (* $p < 0,05$).

Реже диагностировали анемии, которые нередко формируются при инфекционных диареях из-за резкого снижения поступающих в организм необходимых веществ. Инфекций мочевыводящих путей (МВП) и пневмоний, которые могут быть также вызваны типичными возбудителями кишечных инфекций [49,50], в основной группе не регистрировали. Это, безусловно, связано с более быстрым купированием симптоматики ОКИ за счет сниженной осмолярности назначенного раствора, добавления цинка и *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. Прямая связь между диареей и развивающейся внекишечной патологией подтверждается значительной частотой инфекций МВП и пневмоний (в общей сложности – 10%) в группе сравнения на фоне большей продолжительности основного заболевания.

Среди пациентов, получавших антибактериальные препараты, как в основной, так и в группе сравнения, не отмечали случаев развития антибиотик-ассоциированной диареи.

В ходе исследования не было зарегистрировано случаев аллергических реакций и индивидуальной непереносимости назначенного лечения.

Следует отметить, что среди пациентов, получавших БиоГая ОРС, не было случаев отказа от употребления раствора, в то время как среди тех, которым был назначен регидрон, в 8 случаях отмечали нежелание пить с усилением тошноты после его проглатывания, что также могло неблагоприятно влиять на длительность симптоматики заболевания.

Нежелательных явлений в ходе исследования в группах сранения выявлено не было.

Таким образом, комбинированная терапия низкоосмолярным раствором для оральной регидратации (БиоГая ОРС) с пробиотиком и у детей является не только патогенетически обоснованной, но эффективной и безопасной, а также и наиболее перспективна в лечении острых диарей любой этиологии и значительно уменьшающей полипрагмазию.

5. ПРОГНОЗ

Прогноз при своевременном адекватном лечении благоприятный.

6. ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика направлена на повышение санитарно-гигиенической культуры детей и их родителей. Показано проведение вакцинации против ротавирусной инфкции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-октябрь 2017 г. (по данным формы №1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях») [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=10049 – (дата обращения 22.06.2018).

2. Zhang, M. A functional NSP4 enterotoxin peptide secreted from rotavirus infected cells / M. Zhang, C.Q. Zeng, A.P. Morris, M.K. Estes // *J. Virol.* – 2000. – V. 74, № 24. — P. 11663–11670.
3. Junquera, CG. Prevalence and clinical characteristics of norovirus gastroenteritis among hospitalized children in Spain / Junquera C G., de Baranda C.S., Mialdea O G, Serrano E B, Sa´nchez-Fauquier A. // *Pediatr Infect Dis J.* – 2009, – V. 28, 604–607.
4. Parashar, U.D. Rotavirus and severe childhood diarrhea / U.D. Parashar // *Emerg. Infect. Dis.* -2006. -Vol. 12, № 2. -P. 304-306.
5. Шендеров, Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 3: Пробиотики и функциональное питание. / Б.А. Шендеров. – М.: ГРАНТЬ, 2001. – 286 с.
6. Quigley, E. M. Gut microbiota and the role of probiotics in therapy // *Curr Opin Pharmacol.*-2011.Vol. 11, № 6.- p.593-603.
7. Sekirov, I. Gut Microbiota in Health and Disease / I. Sekirov, S.L. Russell, L.C. Antunes, B.B. Finlay // *Physiol Rev.*-2010.-Vol.90, № 3.-P. 859-904.
8. Острые кишечные инфекции: карманный справочник./ А.В.Горелов – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2016. -144с.
9. Sultan M.A. Assessment of severity of acute gastroenteritis in the paediatric Pakistani population by Modified Vesikari Score / Sultan MA, Hassan Z.// *J Pak Med Assoc.* 2018 Feb;68(2):159-164.
10. Gorelick MH, Shaw KN, Murphy KO. Validity and reliability of clinical signs in the diagnosis of dehydration in children. *Pediatrics.* 1997; 99 (5): E6.
11. Плоскирева А.А. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии у детей клиника, диагностика и терапия / Плоскирева А.А.// автореферат дис. ... доктора медицинских наук / Центр. науч.-исслед. ин-т эпидемиологии МЗ РФ. Москва, 2016.
12. Айзенберг, В.Л. Патогенез и интенсивная терапия токсикодистрофического синдрома у детей раннего возраста / В.Л. Айзенберг, Н.В. Воротынцева, В.Ф. Богачев, А.С. Кадыров // *Анестезиология и реаниматология.* – 1996. – № 6. – С. 17-20.

13. King, C.K. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy / King C.K., Glass R., Bresee J.S., Duggan C. // *MMWR Recomm Rep.* 2003 Nov 21;52(RR-16):1-16.
14. Nager AL, Wang VJ. Comparison of nasogastric and intravenous methods of rehydration in pediatric patients with acute dehydration. *Pediatrics* 2002;109:566--72.
15. Sack, D.A. Oral rehydration in rotavirus diarrhea: a double blind comparison of sucrose with glucose electrolyte solution. / Sack D.A., Chowdbury A., Euso F. A. // *Lancet*, 1978, ii, 80 – 82.
16. Mahalanabis D. Development of an Improved Formulation of oral Rehydration Salts (ORS) with Antidiarrhoeal and nutritional Properties: A «Super ORS». In: *Development of Vaccines Drugs against Diarrhoea*. J. Holmgren, A. Lindberg & R. Mollmy (Eds), 11th Nobel Conference, Stockholm, 1985. Lund, Sweden: Studentlitteratur, 1986, p. 240 – 256.
17. Ruxin, JN. "Magic bullet: the history of oral rehydration therapy" . *Medical History*. 1994. 38 (4): 363–397.
18. Малеев, В.В. Актуальные проблемы, итоги и перспективы изучения острых кишечных инфекций / В.В. Малеев, А.В. Горелов, Д.В. Усенко, К.И. Кулешов // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2014. – № 1. – С. 4-8.
19. Lo Vecchio, A. Comparison of Recommendations in Clinical Practice Guidelines for Acute Gastroenteritis in Children / Lo Vecchio A.; Dias J.A.; Berkley J.A.; Boey C.; Cohen M.B.; Cruchet S.; Liguoro I.; Salazar L.E.; Sandhu B.; Sherman P.; Shimizu T.; Guarino A. // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*: August 2016 - Volume 63 - Issue 2 - p 226–235. doi: 10.1097/MPG.0000000000001133.
20. World Health Organization. International study group on reduced-osmolarity ORS solutions. Multicentre evaluation of reduced-osmolarity oral rehydration salts solution. – *Lancet* 1995; 345: – P. 282-285. Hahn, S. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhoea in children: systematic review. / Hahn S, Kim Y, Garner P. // *BMJ* 2001; 323: 81–85.

21. Alam N.H. Symptomatic Hyponatremia During Treatment of Dehydrating Diarrheal Disease With Reduced Osmolarity Oral Rehydration Solution./ Alam N.H.// JAMA. Aug. 2, 2006;296:567-573.
22. UNICEF: New formulation of Oral Rehydration Salts (ORS) with reduced osmolarity. Retrieved 2009-02-16. Kimberly P. Comparing the accuracy of the three popular clinical dehydration scales in children with diarrhea // Int J Emerg Med. 2011; 4: 58.
23. Parker M.W. Rapid adoption of Lactobacillus rhamnosus GG for acute gastroenteritis / Parker M.W., Schaffzin J.K., Lo Vecchio A., Yau C., Vonderhaar K., Guiot A., Brinkman W.B., White C.M., Simmons J.M., Gerhardt W.E., Kotagal U.R., Conway P.H.// Pediatrics. 2013 Mar;131 Suppl 1:S96-102. doi: 10.1542/peds.2012-14271.
24. Плоскирева А.А. Современные подходы к интенсивной терапии острых кишечных инфекций у детей / Плоскирева А.А., Горелов А.В., Жучкова С.Н., Бондарева А.В., Тхакушинова Н.Х.// Инфекционные болезни. 2012. Т. 10. № 1. С. 50-55.
25. Reid, G. Probiotics: definition, scope and mechanisms of action. / Reid G. // Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016 Feb;30(1):17-25. doi: 10.1016/j.bpg.2015.12.001.
26. Fons, M. Mechanisms of colonization and colonization resistance of the digestive tract. / Fons M, Gomez A, Karjalainen T. // Microbial Ecol. Health Dis. Suppl., 2000;2:240-6.
27. Van der Waaij, D. Evidence of immunoregulation of composition of intestinal microflora and its practical consequences / D. Van der Waaij // Eur. J. Clin. Microbiol. – 1988. – Vol. 7(1). – P. 101-106.
28. Collado, M.C. Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus. / Collado, M.C.; Meriluoto, J.; Salminen, S.// Lett. Appl. Microbiol. 2007, 45, 454–460.
29. Ma C. Cracking Streptococcus thermophilus to stimulate the growth of the probiotic Lactobacillus casei in co-culture / Ma C., Ma A., Gong G., Liu Z., Wu Z., Guo B., Chen Z.// Int J Food Microbiol. 2015 Oct 1;210:42-6. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2015.04.034. Epub 2015 Apr 24.

30. Kligler B, Cohrssen A. Probiotics // *Am Fam Physician*. 2008 Nov 1;78(9):1073-8.
31. Allen, SJ. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. / Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, et al. // *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD003048.
32. Szajewska H. Advances and limitations of evidence-based medicine—impact for probiotics. *Ann Nutr Metab* 2010; 57 (suppl):6–9. Rijkers GT, Bengmark S, Enck P, et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *J Nutr* 2010; 140:S671–S676.
33. Szajewska, H. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics./ Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, Vandenplas Y, Weizman Z. // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Apr;58(4):531-9.
34. Talarico TL, Casas IA, Chung TC, Dobrogosz WJ (1988). "Production and isolation of reuterin, a growth inhibitor produced by *Lactobacillus reuteri*". *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 32 (12): 1854–8. doi:10.1128/aac.32.12.1854. PMC 176032. PMID 3245697. Retrieved 2015-01-19.
35. Dinleyici, E.C. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 effectively reduces the duration of acute diarrhoea in hospitalised children / Dinleyici EC; PROBAGE Study Group., Vandenplas Y.// *Acta Paediatr*. 2014 Jul;103(7):e300-5. doi: 10.1111/apa.12617. Epub 2014 Mar 24. PMID:24579935
36. Francavilla, R. Randomised clinical trial: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhoea--a double-blind study/ Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta S, Ciruzzi F, Indrio F, Masciale A, Fontana C, La Rosa MM, Cavallo L, Francavilla A. // *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Aug;36(4):363-9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05180.x. Epub 2012 Jun 11. PMID:22680836.
37. Urbańska, M. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence / Urbańska M, Szajewska H.// *Eur J*

- Pediatr. 2014 Oct;173(10):1327-37. doi: 10.1007/s00431-014-2328-0. Epub 2014 May 13. Review.PMID:24819885.
- 38.Плоскирева А.А. Результаты сравнительного исследования по оценке эффективности и безопасности пробиотиков в стартовой терапии острыхкишечных инфекций вирусной этиологии у детей / Плоскирева А.А., Тхакушинова Н.Х., Горелов А.В.// Инфекционные болезни. 2013. Т. 11. № 1. С. 50-55.
- 39.Плоскирева АА, Горелов АВ. Алгоритм терапии острых кишечных инфекций у детей. Лечащий врач. 2016; 3: 55-59.
- 40.Eom, T-H. The therapeutic effect of *Lactobacillus reuteri* in acute diarrhea in infants and toddlers. Eom T-H, Oh E-Y, Kim Y-H, Lee H-S, Yang PS, Kim D-U, Kim J-T, Lee B-C. Korean J Ped. 2005.- 48:986-989.
- 41.Захарова ИН, Бережная ИВ, Сугян НГ. Что нужно знать педиатру о диагно-стике и лечении инфекционных диарей? Фарматека. 2018; 2(355): 22-26.
- 42.Плоскирева АА, Горелов АВ. Алгоритм терапии острых кишечных инфек-ций у детей. Лечащий врач. 2016; 3: 55-59.
- 43.Руженцова ТА, Плоскирева АА, Горелов АВ, Усенко ДВ. Стартовая терапия острой диареи у детей. Русский медицинский журнал 2015; 14: 830–833.
- 44.Bhutta ZA, Bird SM, Black RE, Brown KH, Hidayat A et al. Therapeutic effects of oral zinc in acute and persistent diarrhea in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. American Journal of Clinical Nutrition, 2000, 72(6):1516–22. doi:10.1093/ajcn/72.6.1516.
- 45.Baqui AH, Black RE, Arifeen SE, Yunus M, Chakraborty J, Saifuddin Ahmed et al. Effect of zinc supplementation started during diarrhoea on morbidity and mortality in Bangladeshi children: community randomised trial. BMJ. 2002; 325(7372): 1059. doi: 10.1136/bmj.325.7372.1059.
- 46.Khan WU, Sellen DW. Назначение препаратов цинка при лечении диареи. World Health Organization, 2011; 4. [доступ 5 апреля 2018 года] Адрес: http://www.who.int/elena/titles/bbc/zinc_diarrhoea/ru.

- 47.Шумилов ПВ, Асмолова ГА, Продеус АП, Мазанкова ЛН. Роль микробиоце-ноза в становлении здоровья. // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2015. № 4-5(41). С. 6-10.
- 48.Reid G. Probiotics: definition, scope and mechanisms of action. // Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016. Vol. 30(1). P. 17-25. doi: 10.1016/j.bpg.2015.12.001.
- 49.Grech V, Calvagna V, Falzon A, Mifsud A. Fatal, rotavirus associated myocardi-tis and pneumonitis in a 2-year-old boy. Ann Trop Paediatr. 2001; 21: 147-148. doi:10.1080/02724930120058214.
- 50.Rotavirus Infections: Epidemiology, Clinical Characteristics and Treatment Op-tions. Ed. C.D. Zeni. New York: Nova Science Publishers Inc, 2014: 188 p.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.

ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
NSP	Неструктурные белки
АД	Артериальное давление
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ОКИ	Острая кишечная инфекция
ОРИ	Острые респираторные инфекции
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
РВИ	Ротавирусная инфекция
РФ	Российская Федерация
УЗИ	Ультразвуковое исследование
УПФ	Условно патогенная флора
ЦВД	Центральное венозное давление
ЧДД	Частота дыхательных движений
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЭКГ	Электрокардиография