10.21518/2079-701X-2017-9-86-92

Д.В. УСЕНКО, д.м.н., **Е.А. ГОРЕЛОВА,** к.м.н.
Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ:

ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

Острые кишечные инфекции вирусной этиологии являются одной из наиболее распространенных групп инфекционных заболеваний в детском возрасте. Широкая распространенность, нестойкость иммунитета, большая частота микст-инфекций определяют стабильно высокий уровень заболеваемости, что в сочетании со значительной долей среднетяжелых и тяжелых форм является существенным бременем для отечественного здравоохранения. В статье представлены основные данные по этиологии, патогенезу, клинической картине и лечению данной группы заболеваний.

Ключевые слова: *дети, острая диарея, ротавирусная инфекция, пробиотики.*

D.V. USENKO, MD, E.A. GORELOVA, PhD in Medicine
Central Research Institute of Epidemiology under Rospotrebnadzor, Moscow

ACUTE INTESTINAL INFECTIONS OF VIRAL ETIOLOGY IN CHILDREN: PROSPECTS FOR DIAGNOSIS AND THERAPY

Acute intestinal infections of viral etiology are among the most common groups of infectious diseases in childhood. The wide prevalence, instable immunity, high incidence of mixed infections result in a sustainably high incidence rate; this, in combination with a significant proportion of moderate to severe forms, is a heavy burden for the national health care. The article provides key data on the etiology, pathogenesis, clinical pattern and treatment of the group of diseases.

Keywords: *children, acute diarrhea, rotavirus infection, probiotics.*

Среди инфекционных заболеваний детского возраста острые кишечные инфекции (ОКИ) уверенно занимают лидирующие позиции. Данные статистических отчетов свидетельствуют о достаточно напряженной эпидемической ситуации по большинству нозологических форм с тенденцией к ежегодному приросту в объеме 4–7% [1]. Количество официально регистрируемых случаев ОКИ у детей от 0 до 17 лет составляет от 470 до 570 тыс. в год. Безусловно, оценить реальную распространенность ОКИ в детской популяции достаточно сложно, учитывая значительную долю стертых и легких форм заболевания. Помимо недоучета официальной заболеваемости, стертые и легкие формы ОКИ в детском возрасте могут играть важное значение в формировании нозокомиального инфицирования, в первую очередь в отделениях респираторных инфекций, при госпитализации больных ОРВИ, у которых нередко регистрируются нарушения стула, без проведения должной лабораторной диагностики. К примеру, в 2010 г. в детских стационарах было зафиксировано 2 518 случаев ИСМП, из которых на долю ОКИ пришлось 34,8%, а в этиологической структуре лидировали ротавирусная (30%) и норовирусная инфекции (31,6%). К числу факторов, влияющих на данные о распространенности ОКИ, также относится высокая стоимость лабораторной верификации, необходимость одновременной детекции 10–15 видов возбудителей при относительной ретроспективности результатов этиологической расшифровки.

Острые диарейные заболевания входят в четверку главных причин смерти детей на планете. По данным ВОЗ, в 2010 г. 11% всех смертей детей первых 5 лет жизни в мире были ассоциированы с острой диареей, уступив первое место лишь острой пневмонии (18%) [2]. В Европейском регионе на долю острых диарейных инфекций приходилось 13% от общего количества летальных исходов у детей в возрасте младше 5 лет. Американские исследователи сообщают о 150–250 млн ежегодно регистрируемых случаев инфекционной диареи, около 450 тыс. взрослых и 160 тыс. детей госпитализируются в стационары и более 300 случаев заканчиваются летальным исходом [3].

Спектр возбудителей ОКИ крайне разнообразен и включает бактерии, вирусы и простейшие из различных таксономических групп. Бактериальные ОКИ могут вызывать представители родов *Salmonella, Shigella,* патогенные штаммы *E. coli, Campylobacter, Staphylococcus, Klebsiella* и пр. Возбудителями вирусных ОКИ являются ротавирусы группы А и норовирусы, астровирусы, аденовирусы F, саповирусы (*табл.*). Обсуждается роль ротавирусов группы С, бокавирусов, вирусов аичи, парэховирусов, коронавирусов и прочих в развитии острого гастроэнтерита.

По данным международных исследований, от 50 до 80% случаев ОКИ у детей обусловлено диареегенными вирусами, и в первую очередь ротавирусами группы А и норовирусами 2-го генотипа [4, 5]. В России частота ротавирусного гастроэнтерита в структуре заболеваемости острыми кишечными инфекциями составляет 7–35%, а среди детей до 3 лет превышает 60% [6].

Ротавирусная инфекция. Возбудителем ротавирусного гастроэнтерита является вирус, входящий в обширный род Rotavirus семейства Reoviride. Ротавирусная инфекция (РВИ) обусловливает более трети всех случаев тяжелых форм диареи в мире, от 20 до 60% госпитализаций по

Таблица. Дифференциальная диагностика вирусных диарей [18–22]

Дифференциально диагностические признаки	Ротавирусная инфекция	Норовирусная инфекция	Аденовирусная инфекция (серотипы 40 и 41)	Астровирусная инфекция	Энтеровирусная инфекция
Возраст	Разный, чаще от 6 месяцев до 3 лет	Преимущественно старший	Преимущественно от 6 месяцев до 3 лет	Разный	Преимущественно ранний
Сезонность	Зимне-весенняя	Осенне-зимняя	Зимне-весенняя	Осенне-зимняя	Весенне-летняя
Пути инфицирования	Контактно-бытовой, возможен пищевой и водный	Пищевой, водный	Воздушно-капельный, пищевой, водный, контактно-бытовой	Контактно-бытовой, пищевой, водный	Воздушно-капельный, пищевой, водный, контактно-бытовой
Начало болезни	Острое	Острое	Подострое	Острое	Острое, нередко внезапное
Основные симптомы в первые сутки болезни	Лихорадка, рвота, диарея	Лихорадка, многократная рвота	Диарея	Лихорадка и диарея	Возможны различные клинические формы
Локализация инфекционного процесса в желудочно-кишечном тракте	Гастроэнтерит, энтерит	Гастрит, гастроэнтерит	Гастроэнтерит, энтерит, энтероколит	Энтерит	Энтерит
Тяжесть болезни	Чаще легкая и среднетяжелая	Легкая и среднетяжелая	Легкая, реже среднетяжелая	Легкая	Чаще легкая и среднетяжелая
Лихорадка	Фебрильная или субфебрильная	Нормальная или субфебрильная	Субфебрильная, реже фебрильная	Нормальная или субфебрильная	Фебрильная
День появления лихорадки и динамика	С 1 дня с нарастанием к 3 дню	С 1 дня	С 1 дня со снижением ко 2–3 дню	С 1 дня со снижением ко 2–3 дню	В зависимости от клинической формы
Длительность лихорадки	2–3 дня	1–2 дня	1–3 дня	1–2 дня	3–5 дней
Катаральные симптомы	Гиперемия и отечность мягкого неба и небного язычка, острый ринит	Не характерен	Ринофарингит, ларинготрахеит, конъюнктивит	Не характерен	Фарингит, конъюнктивит
Рвота (частота, интенсивность, сроки появления, длительность)	У большинства, повторная или многократная, с 1-го дня болезни, 2–7 дней	Ведущий симптом (синдром «зимних» рвот), повторная или многократная, 3–4 дня	Однократная, реже повторная, со 2-го дня болезни, 1–2 дня	Не характерна	Повторная, до 7–10 дней
Боли в животе (характер, интенсивность, локализация)	Редко, умеренные, в верхней половине живота	Умеренные, в верхней половине живота	Часто, разной интенсивности, в верхней половине живота, в околопупочной или правой подвздошной области при явлениях мезаденита	Не характерны	Разлитые, приступообразные, в верхней половине живота
Метеоризм	У каждого третьего больного	В большинстве случаев	Возможен	Возможен	Возможен у половины больных
Характер стула	Обильный, водянистый, слабоокрашенный, без примесей	Жидкий или водянистый, без патологических примесей	Жидкий или водянистый, без патологических примесей	Жидкий или кашицеобразный, без патологических примесей	Жидкий или водянистый, с незначительной примесью слизи
Максимальная частота стула	6–10 раз	3–5 раз	4–6 раз	До 5 раз	5–10 раз
Сроки появления и дальнейшая динамика диареи	С первого дня болезни с последующим нарастанием	1–2 сутки	С первого дня болезни с последующим уменьшением к 3–4 дню	С первого дня	С первого дня болезни с последующим нарастанием
Длительность диареи	2–7 дней	3–4 дня	Более 5 дней	До 10–14 дней	До 10–14 дней
Гепатолиенальный синдром	Не характерен	Не характерен	У части больных	У части больных	Возможен
Экзантема	Не характерна	Не характерна	Не характерна	Не характерна	Пятнистая, пятнисто-папулезная

поводу ОКИ, при этом 95% детей переносят заболевание в первые 5 лет жизни. Для ротавирусов (RV) характерны антигенное разнообразие и высокий уровень генетической изменчивости. Как и вирус гриппа, RV имеет два типоспецифических антигена VP4 и VP7 (в наружной оболочке), которые определяют P- и G-серотип каждого штамма. Секреторные копроантитела IgA к этим антигенам имеют основное протективное значение. К настоящему времени известно не менее 37 P- и 27 G-серотипов RV группы A, патогенных для человека, которые в циркулирующих штаммах встречаются в самых различных сочетаниях [7]. Согласно данным зарубежных эпидемиологических исследований, наиболее распространенными комбинациями многие годы являются G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] серотипы RV. В нашей стране в последние годы наибольшее распространение имел G4[P]8 тип RV группы A, составлявший 50,2% в 2011–2012 гг. и 36,5% в 2012–2013 гг. [8].

Патогенез диарейного синдрома при РВИ многофакторный. Внедрение RV в энтероциты апикальной части микроворсин начальных отделов тонкого кишечника сопровождается их гибелью, замещением функционально неполноценными эпителиальными клетками с низкой ферментативной активностью, что приводит к развитию мальабсорбции углеводов. Однако на животных моделях было выявлено развитие диареи еще до формирования гистопатологических изменений тонкой кишки (важно отметить, что их распространенность достаточно ограничена и не сопоставима с площадью слизистой тонкой кишки). Это позволило говорить о ведущей роли NSP4-белка – вирусного энтеротоксина – в развитии диарейного синдрома. NSP4 специфично связывается с неопознанным клеточным рецептором, вызывая активацию Ca2+-транспортных систем и повышая его выход из внутриклеточного депо. Внутриклеточная экспрессия NSP4 приводит к нарушению структур межклеточных «плотных контактов» и увеличивает концентрацию филаментозного актина, что снижает барьерную функцию слизистой и повышает парацеллюлярную проницаемость. Помимо этого, целью NSP4-белка могут быть и клетки крипт, где он вызывает секрецию хлоридов, взаимодействуя с кальций-зависимыми ионными каналами, что также повышает экскрецию жидкости. Важное значение в развитии диареи при ротавирусной инфекции имеет влияние NSP4 на энтериновую нервную систему, что приводит к ишемии ворсин и усилению моторики кишечника. В исследованиях Hagbom et al. были получены новые данные о патогенезе рвоты при РВИ: установлена способность RV поражать энтерохромаффинные клетки кишечника и стимулировать выработку 5-гидрокситриптамина (серотонина), что, в свою очередь, активирует вагусные афферентные пути и стимулирует стволовые структуры мозга, контролирующие рвоту [9].

Клинические проявления РВИ включают триаду симптомов: повышенную температуру тела, рвоту и понос – DFV-синдром (диарея, лихорадка, рвота). Заболевание в большинстве случаев характеризуется острым началом, развитием интоксикационного синдрома, симптомами поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и умеренными катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей. Указанные симптомы отмечают у 90% заболевших детей, возникают почти одновременно, в первые дни болезни. У 10% больных рвота и диарея появляются на 2–3 день заболевания. Длительность лихорадки у 70% детей не превышает 3 дней, у 30% больных может составить 7 дней и более. Рвота чаще бывает повторной и многократной (85–94% больных), хотя длительность ее у большинства больных не превышает 3 дней. Диарея является основным симптомом заболевания, при этом у половины детей частота стула составляет от 5 до 10 и более раз. Стул носит преимущественно энтеритический (у 80%) или энтероколитический (у 20%) характер. Наиболее тяжелое течение отмечается при микст-инфекции у детей раннего возраста.

Норовирусная инфекция. Калицивирусы человека включают более 80 вирусов, из которых патогенными для человека являются вирусы рода Norovirus и Sapovirus. Различают несколько генетических групп норовирусов (GI, GII, GIII, GIV и GV), которые подразделяются на разные кластеры или генотипы, серотипы, штаммы и изоляты. Большинство патогенных для человека норовирусов относятся к геногруппе GI (вирус Норфолк, вирус Пустыни Шилд и вирус Саут-Хэмптон), и GII (вирус Бристоль, вирус Лордсдейл, вирус Торонто, вирус Мексико, вирус Гавайи и вирус Снежных гор). Норовирусы группы II, генотип 4 (GII4), являются, по данным зарубежных исследований, причиной до 90% вспышек ОКИ. Вклад норовирусов в спорадическую заболеваемость ОКИ в нашей стране достигает 11,9–30% (в том числе 16,8% в моноинфекции и 13,1% – в сочетании с другими возбудителями) и уступает только ротавирусам.

Патогенез норовирусной инфекции изучен недостаточно. Достоверно не установлено место репликации норовирусов в клетках кишечника. В то же время вирус экскретируется с испражнениями и обнаруживается в рвотных массах.

В настоящее время клиника норовирусной инфекции изучена достаточно полно. При изучении 38 вспышек норовирусной инфекции у заболевших наблюдались следующие симптомы: тошнота (79%), рвота (69%), диарея (66%), головная боль (22%), лихорадка (37%), озноб (32%).

В исследованиях Горелова А.В. и соавт. показано, что у 62,96% детей с норовирусной инфекцией заболевание протекало в форме гастроэнтерита, у 37,04% – в форме гастроэнтероколита, у 35,18% больных в среднетяжелой форме, у 64,83% больных отмечалось легкое течение заболевания. Нередко норовирусная инфекция протекает в форме острого гастрита. Характерно острейшее начало заболевания – повышение температуры в течение 6–8 часов до 38,3–38,8 °C, появляются озноб, ломота в теле, миалгия, головокружение, головная боль. На высоте интоксикации у детей обычно развивается тошнота и рвота, взрослые чаще страдают диареей.

Астровирусная инфекция. Открытые в 1975 г. Madeley C.R., Cosgrove B.P. астровирусы (Ав) в настоящее время разделены на 2 рода: Mamastrovirus и Avastrovirus. Род Mamastrovirus включает в себя восемь типов Ав человека (human astroviruses – HAstVs) и Ав животных. Согласно современным данным, вирус поражает главным образом

эпителий тощей и подвздошной кишки. Однако повреждение слизистой кишечника и развитие воспаления были слабо выражены и носили неспецифический характер и, по мнению N.J. Sebire и соавт. (2004), являются неглавным в патогенезе диарейного синдрома. Высказывается мнение, что отсутствие гистопатологических изменений при АвИ, по аналогии с холерой, косвенно свидетельствует о токсиноподобном действии возбудителя, которое может проявляться как прямым, так и опосредованным воздействием на транспорт ионов в энтероцитах.

Описаний спорадических случаев астровирусной инфекции в доступной литературе мало. Для АвИ, по мнению ряда авторов, была характерна высокая частота легких и субклинических форм. Достаточно часто у детей авторы отмечали превалирование бессимптомных форм астровирусной инфекции. Клинически формы напоминали РвИ, но протекали более легко, хотя и с превалированием водянистой диареи. В последние годы все чаще стали обращать внимание на возрастающее значение астровирусов в развитии диарей у лиц с иммунодефицитами, включая ВИЧ-инфекцию, а также при нозокомиальных инфекциях.

Аденовирусная инфекция. Диареегенные аденовирусы (EAds) серотипов 40 и 41, входящие в группу F семейства Adenoviridae, впервые были идентифицированы в 1975 г. Удельный вес аденовирусных кишечных инфекций в общей структуре вирусных ОКИ колеблется от 1–2 до 22–38% в разных регионах. По данным Козиной Г.А., EAds был идентифицирован у 4,1% госпитализированных по поводу ОКИ детей в г. Москве, главным образом у детей от 3 до 7 лет.

Клиническая картина EAds характеризуется сочетанием гастроинтестинальных нарушений и интоксикационного синдрома. В большинстве случаев (68,2%) регистрируется подострое начало заболевания. У 86,4% детей в первые дни болезни отмечаются симптомы интоксикации, длительность которых не превышает 1–3 дней. Лихорадка имеет субфебрильный характер (43,2%) и сохраняется на протяжении 1–3 дней (54,5%). Рвота встречалась у 77,3% больных. Патологический стул у 90,9% появлялся в 1-й день и у ⅔ больных был кратностью 4–9 раз в сутки. У большинства пациентов стул имел жидкий водянистый или жидкий каловый характер без патологических примесей. У трети больных отмечаются симптомы поражения респираторного тракта в виде умеренной гиперемии и зернистости мягкого неба и небных дужек, заложенность носа.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ВИРУСНЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Для верификации вирусной этиологии кишечной инфекции в настоящее время используются морфологические (электронная микроскопия), иммунологические (реакция пассивной гемагглютинации, реакция диффузионной преципитации в агаре, реакция латекс-агглютинации, радиоиммунный и иммуноферментный анализ), генетические методы, целью которых является обнаружение цельных вирионов, вирусного антигена, вирусспецифической РНК в копрофильтратах, а также специфической сероконверсии.

Методом выбора для обнаружения большинства диареегенных вирусов является полимеразная цепная реакция. В последние годы также разработаны высокочувствительные и специфичные иммунохроматографические системы для экспресс-диагностики рота- и норовирусной инфекции.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ОКИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Многолетние исследования и клинические наблюдения в педиатрической практике и клинике инфекционных болезней позволили сформулировать основные принципы и определить тактику лечения ОКИ у детей. Ключевым элементом в лечении острых диарей в детском возрасте является обеспечение комплексного подхода и этапность проводимой терапии с персонифицированным выбором препаратов, учитывающим тяжесть, фазу и клиническую форму болезни, возраст ребенка и состояние макроорганизма к моменту заболевания.

Базисная терапия ОКИ вирусной этиологии включает пероральную регидратацию, диетотерапию, использование энтеросорбентов и пробиотиков. В острой фазе ОКИ патогенетически обосновано назначение ***пероральной регидратационной терапии***. Активное использование с первых часов появления симптомов кишечной дисфункции глюкозо-солевых растворов, рекомендованных ВОЗ для профилактики и лечения обезвоживания организма, способствовало значительному снижению смертности и частоты осложнений, связанных с диареей. Современные комплексные, прежде всего низкоосмолярные (245 и ниже мосм/л), регидратационные растворы для приема внутрь позволяют добиться высокой эффективности терапии при коррекции дегидратации умеренной степени у детей практически любого возраста. Метаанализ 15 рандомизированных клинических исследований, выполненный в 2001 г. Seokyung Hahn, показал, что применение растворов для оральной регидратации со сниженной осмолярностью оптимизирует всасывание воды и электролитов в кишечнике в большей степени, чем использование гиперосмолярных растворов. Также данный тип растворов уменьшает потребность в инфузионной терапии, снижает выраженность диарейного синдрома и рвоты, при этом не было зарегистрировано случаев клинически значимой гипонатриемии, за исключением случаев холеры.

Диетотерапия. Ключевое место в программе лечения ОКИ занимает диетотерапия, которая выступает одновременно как самостоятельный вид терапии и является частью патогенетической терапии на всех этапах болезни. К настоящему времени сформулированы и общепризнаны основные принципы питания при кишечных инфекциях в раннем детском возрасте, в т. ч.:

- питание детей до 1 года при отсутствии оптимального естественного вскармливания следует проводить с использованием детских молочных смесей. Установлен четкий положительный эффект использования адапти-

рованных смесей с пробиотическими добавками, которые благотворно влияют на функциональное состояние и микробиоценоз кишечника, снижают риск наслоения вторичной вирусно-бактериальной флоры и повышают резистентность организма к различным внешним факторам;

- патогенетически обоснованным видом лечебного питания является использование безлактозных или низколактозных смесей, доказавших свою эффективность в комплексном лечении водянистого типа диарей;
- учитывая высокую частоту развития реактивных изменений поджелудочной железы при ОКИ, в терапии детей до 1 года при тяжелом течении заболевания целесообразно использование смесей на основе гидрализатов или продуктов энтерального питания.

Детям старше года при тяжелых формах ОКИ могут быть рекомендованы продукты лечебного энтерального клинического питания.

Во всех остальных случаях набор продуктов по составу и количеству пищевых веществ должен соответствовать ферментативным возможностям патологически измененной тонкой кишки. В острый период диареи используется механически протертая пища с исключением пищевых продуктов, усиливающих моторно-эвакуаторную и секреторную функции кишечника.

Одним из современных подходов к питанию при ОКИ у детей, активно внедряемых в клиническую практику, является ступенчатая диетотерапия, подразумевающая этапность организации нутритивной поддержки в зависимости от возраста, стадии заболевания и формы тяжести.

Энтеросорбция. Неотъемлемой частью терапии ОКИ является применение энтеросорбентов в качестве средства этиотропной и патогенетической терапии диарей разного типа. Во всем мире энтеросорбция признана единственным эффективным, с позиции доказательной медицины, методом этиотропной терапии вирусных ОКИ (ESPGHAN-2014). Использование энтеросорбентов обеспечивает фиксацию на их поверхности и выведение свободно присутствующих в кишечном содержимом вирусов, снижение концентрации желчных кислот, усиливающих выраженность диарейного синдрома, непереваренных углеводов и газов. В опытах in vivo было установлено, что природный энтеросорбент диосмектит эффективно ограничивает проникновение ротавирусов через защитный слизистый барьер кишечника животных, а также обладает высокой связывающей способностью в отношении ротавирусов – до 90% вирусных частиц удаляется при минимальной концентрации сорбента в первые минуты после их контакта [10].

Пробиотики. Пробиотики занимают принципиально важное место в терапии острых кишечных инфекций у детей, что нашло свое отражение в международных рекомендациях по лечению острых гастроэнтеритов у детей. Тактика стартовой терапии, предусматривающая использование сочетания пероральной регидратации, энтеросорбентов с пробиотическим препаратом с доказанной клинической эффективностью, наиболее оправданна и целесообразна при острых инфекционных гастроэнтеритах вирусной этиологии.

Патогенетические аспекты применения пробиотиков при острых кишечных инфекциях основаны на трех основных компонентах: наличии выраженной антагонистической активности пробиотических штаммов в отношении возбудителей ОКИ, что повышает колонизационную резистентность микробиоценоза ЖКТ в целом; иммунотропном влиянии, не только проявляющемся местно в ЖКТ, но и носящем системный характер; биосовместимости с индигенной микрофлорой пациента и потенцировании ее роста.

Современный подход к терапии пробиотиками подразумевает назначение препарата с учетом свойств штаммов микроорганизмов, входящих в его состав. Генетическое разнообразие пробиотических штаммов определяет не только их фенотипические различия, но и широту клинических эффектов, позволяя говорить о штамм-специфичных свойствах пробиотиков в различных клинических ситуациях. Согласно мнению экспертного сообщества, именно штамм-специфические особенности клинической эффективности пробиотиков требуют учета при разработке официальных рекомендаций по лечению различных заболеваний. Применительно к ОКИ у детей рабочая группа ESPGHAN в 2014 г. на основе анализа опубликованных систематических обзоров и результатов рандомизированных клинических исследований, в том числе плацебо-контролируемых, пришла к выводу, что на современном этапе к пробиотическим штаммам, которые могут быть рекомендованы (несмотря на низкий уровень доказательной базы по мнению экспертов), можно отнести несколько пробиотических штаммов: *Lactobacillus GG, Saccharomyces boulardii, Lactobacillus reuteri,* штамм DSM 17938 (исходный штамм ATCC 55730), а также в этой группе пробиотиков был рассмотрен термически инактивированный штамм *Lactobacillus acidophilus LB*. Однако ошибочно полагать, что спектр препаратов пробиотиков с подтвержденной клинической эффективностью ограничивается лишь перечисленными штаммами.

Одними из наиболее изученных пробиотических штаммов, входящих в состав лекарственного препарата Линекс® Форте, являются *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) и *Lactobacillus acidophilus* (LA-5). Данные штаммы прошли фено- и генотипическую идентификацию (имеют «паспорт» штамма) и соответствуют всем требованиям к пробиотическим штаммам. В эксперименте подтверждена высокая кислото- и желчеустойчивость *B. animalis* (BB-12) и *L. acidophilus* (LA-5), что обеспечивает сохранение количества бактерий при прохождении капсул препарата через желудок и двенадцатиперстную кишку [11]. Важным свойством LA-5 и BB-12, определяющим их преимущества для пациентов с острой диарей, является высокая адгезивная способность, сохраняющаяся в том числе и на фоне ротавирусной инфекции [12], при этом адгезивная способность BB-12 увеличивается более чем в 2 раза в присутствии лактобактерий [17]. Связываясь с рецепторами адгезии слизи и слизистой оболочки кишечника, оба штамма блокируют места связывания с ЖКТ патогенных бактерий, предотвращая колонизацию кишечника патогенными бактериями и усиливая их выведение. Высокая антагонистиче-

ШТАММЫ LA-5 И BB-12 В СОСТАВЕ ЛИНЕКС® ФОРТЕ ИМЕЮТ «ПАСПОРТ»* И ПОТЕНЦИИРУЮТ ДЕЙСТВИЕ ДРУГ ДРУГА[1,2]

Доказанная эффективность в различных ситуациях, связанных с нарушением микрофлоры:**

- Диарея, связанная с приемом антибиотиков[3,4]
- Эрадикация *Helicobacter pylori*[3]
- Профилактика и терапия ротавирусной диареи у детей[5,6]
- Облегчение запоров[7]
- Функциональные нарушения ЖКТ[8]
- Диарея путешественников[9]

* Бактерии определены по классу, виду, штамму, изучен их фено- и генотип.
** Для штаммов Lactobacillus acidophilus (LA-5) и Bifidobacterium animalis susp. lactis (BB-12).

1. Красиков Н. В. и соавт. Микробиоценоз влагалища: клинические аспекты, пути коррекции и профилактика нарушений. Акушерство и гинекология, 2016, № 11, с. 60–66. 2. Андреева И. В., Стецюк О. Эффективность и безопасность комбинации Lactobacillus acidophilus LA-5 и Bifidobacterium lactis BB-12 в гастроэнтерологии, педиатрии и аллергологии. Клин микробиол антимикроб химиотер, 2016, том 18, № 2, с. 116–124. 3. Wenus C. et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhoea by a fermented probiotic milk drink. Eur J Clin Nutr 2008; 62: 299-301. 4. Chatterjee S. et al. Randomised placebo-controlled double blind multicentric trial on efficacy and safety of Lactobacillus acidophilus LA-5® and Bifidobacterium BB-12® for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. JAPI 2013(61): 708–712. 5. Saavedra JM. et al. Feeding of Bifidobacterium bifidum and Streptococcus thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. Lancet, 1994;344:1046–9. 6. Манкевич Р. Н. и соавт. Опыт применения «Линекс Форте» у детей с ротавирусной инфекцией. Материалы XXIII Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, 2016, с.245–246. 7. Eskesen D. et al. Effect of the probiotic strain Bifidobacterium animalis subsp. lactis, BB-12, on defecation frequency in healthy subjects with low defecation frequency and abdominal discomfort: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Br J Nutr 2015; 114(10):1638–46. 8. Kajander K. et al. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27(1):48–57. 9. Katelaris PH et al. Lactobacilli to Prevent Traveller's Diarrhea? N Engl J Med 1995; 333:1360–1361.

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Линекс® Форте. 1 капсула содержит 2 x 10^9 живых лиофилизированных молочнокислых бактерий Lactobacillus acidophilus (LA-5) и Bifidobacterium animalis subsp. lactis (BB-12). ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: лечение и профилактика дисбактериозов; облегчение запоров у взрослых и детей старше 12 лет; дополнение к стандартной эрадикационной терапии Helicobacter pylori у взрослых и детей старше 12 лет. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: во время или после еды, запивая небольшим количеством жидкости. Лечение и профилактика дисбактериоза: взрослые и подростки старше 12 лет – по 1 капсуле 1–3 раза в день (в зависимости от тяжести симптомов); дети от 2 до 12 лет – по 1 капсуле 1–2 раза в день (в зависимости от тяжести симптомов); новорожденные и дети до 2 лет – по 1 капсуле 1 раз в день. Прием препарата Линекс® Форте у детей в возрасте до 1 года не рекомендуется. Для данной возрастной группы рекомендуется выбирать более удобные для приема формы выпуска. Длительность лечения зависит от причины развития дисбактериоза и индивидуальных особенностей организма. Дополнение к стандартной эрадикационной терапии Helicobacter pylori и для облегчения запоров: взрослые и подростки старше 12 лет – по 1 капсуле 3 раза в день. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность к компонентам препарата; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы, изомальтазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ: возможно возникновение реакций гиперчувствительности. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: не следует запивать горячими напитками и принимать одновременно с алкоголем. Применение при беременности и в период лактации возможно только после консультации с врачом. Диарею у детей младше 6 лет необходимо лечить под наблюдением врача.
Рег. номер: ЛП-001920

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва,
Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3,
тел.: +7 (495) 660-75-09;
www.sandoz.ru

SANDOZ A Novartis Division

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников. RU1706656755 РЕКЛАМА

ская активность LA-5 в отношении бактерий *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* и др., а также и грибков достигается продукцией ацидоцина – бактериоцина широкого спектра действия [13]. В эксперименте продемонстрирована выраженная антагонистическая активность *Bifidobacterium lactis* (BB-12) в отношении целого ряда кишечных патогенов (*Bacillus cereus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* Type A, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* subsp *enterica serovar Typhimurium*, *S. enterica* subsp. *enterica serovar Typhi*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Campylobacter jejuni* и *Candida albicans*) [14].

Клиническая эффективность Линекс® Форте в комплексной терапии ротавирусной инфекции у детей в возрасте до 3 лет была продемонстрирована в исследовании Манкевич Р.Н. с соавт. Уже на 2-е сутки приема Линекс® Форте кратность стула значительно уменьшилась – до 1,9 ± 0,3 раза/сут ($p < 0,05$) у пациентов II подгруппы (принимавших 2 капсулы препарата в день) и несколько уменьшилась – до 3,6 ± 0,4 раза/сут ($p > 0,05$) у детей I подгруппы (1 капсула в день), при этом данный показатель практически не изменился в контрольной группе (лечение без пробиотика) – 4,2 ± 0,6 р/сут ($p > 0,05$). У большинства пациентов, получавших пробиотики, изменился и характер стула: стул приобрел кашицеобразный характер, в то время как у детей контрольной группы стул оставался водянистым. На 3-и сутки лечения Линекс® Форте у пациентов обеих подгрупп основной группы имело место достоверное снижение кратности стула по сравнению с детьми контрольной группы (2,1 ± 0,3 р/сут в I подгруппе и 1,1 ± 0,3 р/сут во II подгруппе против 3,3 ± 0,3 р/сут в контрольной группе, $p < 0,05$). При этом получена достоверная корреляционная зависимость уменьшения частоты диареи от кратности приема Линекс® Форте (коэффициент корреляции $r = -0,3$, $p < 0,05$) [15].

Чрезвычайно актуальным является применение пробиотиков для профилактики ОКИ. Результаты контролируемых клинических исследований показали сокращение в 2 раза частоты ротавирусной инфекции у детей на фоне применения *Bifidobacterium animalis* (BB-12) по сравнению с плацебо ($p = 0,0002$) [16]. В качестве примера удобной формы данного пробиотика можно привести Линекс для детей® капли, разрешенные с периода новорожденности. Помимо значимого профилактического эффекта, данный препарат способствует восстановлению и поддержанию равновесия состава и функционального состояния микрофлоры кишечника в период реконвалесценции ОКИ, функциональных пищеварительных расстройств, а также поддержке в формировании и функционировании иммунной системы и т. д.

Таким образом, с учетом широкой распространенности, разнообразия возбудителей и трудностей диагностики проблема острых кишечных инфекций в детском возрасте не теряет своей актуальности. Тактика лечения данной группы заболеваний должна иметь комплексный и этапный характер и включать регидратационную и диетотерапию, средства этиотропного и патогенетического лечения. В последние годы получены убедительные данные эффективности отдельных штаммов пробиотических микроорганизмов и содержащих их лекарственных препаратов, применение которых в стартовой терапии обеспечивает достоверное сокращение основных симптомов заболевания, а также оказывает благоприятное влияние на состояние микрофлоры желудочно-кишечного тракта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2013 г.». URL: http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/3b8/gd_2013_dlya-sayta.pdf (дата обращения – 17.08.2014).
2. Causes of child mortality for the year 2010. URL: http://www.who.int/gho/child_health/mortality/mortality_causes_text/en/index.html.
3. Fischer TK, Viboud C, Parashar U et al. Hospitalizations and deaths from diarrhea and rotavirus among children <5 years of age in the United States, 1993–2003. *J. Infect. Dis.*, 2007, 195: 1117-1125.
4. Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus gastroenteritis. *N. Engl. J. Med.,* 2009, 361: 1776-1785.
5. Lyman WH, Walsh JF, Kotch JB et al. Prospective study of etiologic agents of acute gastroenteritis outbreaks in child care centers. *J. Pediatr.,* 2009, 154: 253-257.
6. Подколзин А.Т., Веселова О.А., Яковенко М.Л. и др. Этиология летальных исходов у детей младшего возраста на фоне острых диарейных заболеваний в Российской Федерации. *Инфекционные болезни*, 2013, 2: 38-44
7. Matthijnssens J, Ciarlet M, McDonald SM, Attoui H, Bányai K, Brister JR et al. Uniformity of rotavirus strain nomenclature proposed by the Rotavirus Classification Working Group (RCWG). *Arch. Virol*, 2011, 156(August 8): 1397–1413.
8. Веселова О.А., Подколзин А.Т., Шипулин Г.А. Циркуляция различных G типов ротавирусов на территории Российской Федерации в 2012–2013 гг. В книге: Молекулярная диагностика – 2014 VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. Под ред. В.И. Покровского. 2014: 374-375.
9. Hagbom M, Istrate C, Engblom D, Karlsson T, Rodriguez-Diaz J, Buesa J et al. Rotavirus stimulates release of serotonin (5-HT) from human enterochromaffin cells and activates brain structures involved in nausea and vomiting. *PLoS Pathog.*, 2011, 7(July 7): e1002115.
10. Szajewska H, Dziechciarz P, Mrukowicz J. Smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children. Aliment. *Pharmacol. Ther.*. 2006, 23(2): 217.
11. Matsumoto M, Ohishi H, Benno Y. H+-ATPase activity in Bifidobacterium with special reference to acid tolerance. *Int J Food Microbiol,* 2004, 93(1): 109-13.
12. Juntunen M, Kirjavainen PV, Ouwehand AC, Salminen SJ, Isolauri E. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2001 Mar, 8(2): 293-6.
13. Hütt J, Shchepetova K, Lõivukene T, et al. Antagonistic activity of probiotic lactobacilli and bifidobacteria against entero- and uropathogens. *J Appl Microbiol*, 2006, 100(6): 1324-32.
14. Martins FS, Silva AA, Vieira AT, Barbosa FH, Arantes RM, Teixeira MM, Nicoli JR. Comparative study of Bifidobacterium animalis, Escherichia coli, Lactobacillus casei and Saccharomyces boulardii probiotic properties. *Arch. Microbiol.*, 2009, 191: 623-630.
15. Манкевич Р.Н., Савич О.Л., Лагир Г.М., Кудин А.П., Завада А.Н. Опыт применения «Линекс форте» у детей с ротавирусной инфекцией. *Вопросы детской диетологии,* 2016, 14(4): 64-65.
16. Chouraqui JP, Van Egroo LD, Fichot MC. Acidified milk formula supplemented with Bifidobacterium lactis: impact on infant diarrhea in residential care settings. *J Pediatr Gastroenterol Nutr,* 2004, 38(3): 288-92.
17. Андреева И.В., Стецюк О.У. Эффективность и безопасность комбинации Lactobacillus acidophilus LA-5 и Bifidobacterium lactis BB-12 в гастроэнтерологии, педиатрии и аллергологии. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.,* 2006, 18(2): 116-124.
18. Горелов А.В., Милютина Л.Н., Усенко Д.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ОКИ у детей. М., 2005, 106 с.
19. Козина Г.А. Клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии острых кишечных инфекций аденовирусной этиологии (F 40/41) у детей. Дисс. канд. мед наук. М., 2010, 168 с.
20. Дорошина Е.А. Клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии норовирусной инфекции у детей. Дисс. канд. мед наук. М., 2010, 106 с.
21. Бабик Р.К. Клинико-иммунологические особенности вирусных кишечных инфекций у детей. Дисс. докт. мед. наук. М., 2013, 279 с.
22. Учайкин В.Ф., Новокшонов А.А., Мазанкова Л.Н. и др. Острые кишечные инфекции у детей (диагностика, классификация, лечение). Пособие для врачей. М., 2004, 136 с.

RU1706659682