

# ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ СИНБИОТИКА НОРМОБАКТ L

## В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

В статье представлены результаты опыта применения синбиотика Нормобакт L при острых кишечных инфекциях (ОКИ) у детей. В исследование были включены 60 детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет с клиническим диагнозом «ОКИ, острый гастроэнтерит вирусной этиологии». Средний возраст вошедших в исследование пациентов составил 2,6 года, доля девочек составила 46,7% (28/60). Лечение ОКИ проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ОКИ и включало патогенетическую и симптоматическую терапию. Помимо этого, в группе исследования применялась биологически активная добавка (БАД) Нормобакт L (производитель – компания «Акрихин», Россия), содержащая пробиотический штамм *Lactodacillus rhamnosus GG*. Согласно рекомендациям ESPGHAN, данный штамм имеет наибольшую доказательную базу эффективности при лечении ОКИ [8]. Синбиотик Нормобакт L применялся по 1 саше в сутки в течение 7 дней. В группе сравнения пациенты получали, помимо патогенетической и симптоматической терапии, Бифидумбактерин по 15 доз в сутки в 3 приема в течение 7 дней. Результаты анализа полученных данных показали более раннее прекращение диарейного синдрома в группе детей, получавших Нормобакт L. Стул нормализовался на 1,19 суток быстрее, чем в группе детей, получавших Бифидумбактерин. В целом сроки нормализации стула в 1-й группе (Нормобакт L) были статистически значимо меньше, чем во 2-й группе (Бифидумбактерин):  $3,24 \pm 0,4$  суток и  $4,43 \pm 0,2$  суток соответственно. Также было выявлено, что сроки нормализации температуры в 1-й группе (Нормобакт L) были статистически значимо меньше, чем во 2-й (Бифидумбактерин):  $53,00 \pm 1,98$  и  $78,3 \pm 2,44$  ч соответственно.

Нормализация температуры тела у 100% пациентов в группе детей, получавших Нормобакт L, была на 5-е сутки, в группе детей, получавших Бифидумбактерин – на 7-е сутки.

**Ключевые слова:** дети, ОКИ, Нормобакт L, гастроэнтерит, синбиотик.

I.A. STEKOLSHCHIKOVA, Yu.O. VORONOVA, M.G. BOROVKOVA, L.V. ANDREEVA, Yu.V. DANILOVA

Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary

EXPERIENCE IN CLINICAL USING NORMOBACT L SINBIOTIC IN COMBINATION THERAPY OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS OF VIRUS ETIOLOGY IN CHILDREN

The article presents the results of using Normobact L Synbiotic for the treatment of acute intestinal infections (AII) in children. The study included 60 children aged between 6 months and 6 years with a clinical diagnosis of AII, acute gastroenteritis of viral etiology. The average age of patients enrolled was 2.6 years, with 46.7% (28/60) girls. The treatment of AII was carried out in accordance with the clinical guidelines for the management of acute intestinal infections and included pathogenetic and symptomatic therapy. In addition, the study group received the biologically active additive (BAA) Normobact L (manufacturer Akrihin, Russia) containing a probiotic strain *Lactodacillus rhamnosus GG*. According to the ESPGHAN guidelines, this strain has the largest evidence base of efficacy in the treatment of AII [8]. Synbiotic Normobact L was used at a dose of 1 sachet once daily for 7 days. In the comparison group, the patients received Bifidumbacterin in the amount 15 doses divided into 3 daily intakes for 7 days in addition to pathogenetic and symptomatic therapy. The obtained data analysis showed that diarrheal syndrome ceased earlier in the group of children who received Normobact L. The stool became normal 1.19 days sooner than in the group of children receiving Bifidumbacterin. In general, the period of normalization of stools in Group 1 (Normobact L) was significantly less than in Group 2 (Bifidumbacterin):  $3.24 \pm 0.4$  days and  $4.43 \pm 0.2$  days, respectively. It was also found that the period of normalization of temperature in Group 1 (Normobact L) was significantly less than in Group 2 (Bifidumbacterin):  $53.00 \pm 1.98$  and  $78.3 \pm 2.44$  h respectively.

The body temperature in 100% of patients in the group of children receiving Normobact L became normal on Day 5, in the group of children receiving Bifidumbacterin on Day 7.

**Keywords:** children, AII, Normobact L, gastroenteritis, synbiotic.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Одной из серьезных проблем педиатрии в мире является уровень заболеваемости острыми кишечными инфекциями (ОКИ) среди детей. По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется от 68,4 до 275 млн диарейных заболеваний [5]. В Чувашской Республике на долю ротавирусной инфекции в 2015 г. приходилось 630,0 на 100

тыс. детей до 17 лет [1]. ОКИ являются широко распространенной патологией, занимающей второе место (после острых респираторных инфекций) среди всех инфекционных заболеваний в детском возрасте. На долю детей приходится около 60–70% всех случаев, регистрирующихся в разных возрастных группах.

Этиологическая структура ОКИ в настоящее время характеризуется преобладанием вирусных агентов над

бактериальными. По данным российской и международной статистики, вирусами вызвано до 70% острых гастроэнтеритов (ОГЭ), а в холодное время года этот показатель достигает 90%. При этом доминирующими возбудителями являются рота- и норовирусные инфекции [5, 6].

Алгоритм терапии ОКИ у детей предполагает коррекцию возникших водно-электролитных расстройств и элиминацию возбудителя. При ОГЭ ВОЗ считает абсолютно доказанной эффективность лечебных мероприятий в виде оральной регидратации и диетотерапии (2006) [12]. В соответствии с консенсусом ESPGHAN-2014. (The European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), в качестве препаратов «стартовой» терапии у детей также эффективны энтеросорбенты (диосмектит) и пробиотические лекарственные средства, особенно при вирусных диареях, применение которых при ОКИ у детей, в соответствии с принципами доказательной медицины, относится к уровню доказательности А [8]. Назначение пробиотиков позволяет сокращать сроки купирования основных симптомов заболевания, способствует восстановлению параметров микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Однако проблема выбора препарата с доказанной эффективностью при ОКИ у детей остается актуальной до настоящего времени, поскольку оценивать нужно штамм-специфичные эффекты, а не коммерческие формы пробиотических лекарственных средств. В ходе проведения анализа рандомизированных клинических, в том числе слепых плацебо-контролируемых, исследований различных штаммов пробиотиков рабочая группа ESPGHAN в 2014 г. разделила все изученные пробиотические штаммы на три группы:

1. Пробиотики с отрицательной рекомендацией
2. Пробиотики с недостаточными доказательствами об их эффективности
3. Пробиотики с положительной рекомендацией.

В группу не рекомендованных к применению в педиатрической практике пробиотических штаммов отнесен *Enterococcus faecium* (штамм SF68). В группу пробиотиков с недостаточными доказательствами об их эффективности при ОКИ у детей отнесены *Bifidobacterium lactis* Bb12, *Escherichia coli* Nissle 1917, *Lactobacillus acidophilus*, *Bacillus clausii*.

Пробиотическими штаммами, которые рекомендованы рабочей группой ESPGHAN в составе комплексной терапии ОКИ у детей, являются: *Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus reuteri*, штамм DSM 17938 (исходный штамм ATCC 55730), термически обработанные *Lactobacillus acidophilus* LB [8].

За последние годы в практической медицине стали широко применяться препараты-синбиотики (сочетание про- и пребиотиков), которые оказывают комплексное воздействие на состояние ЖКТ. Пребиотики повышают эффективность вводимых микроорганизмов-пробиотиков и активируют собственную микробиоту. В многочисленных исследованиях были подтверждены положительные эффекты синбиотических комплексов на кишечный биоценоз, структуру кишечного эпителия, активность кишечных ферментов,

а также на иммунную систему организма при некоторых заболеваниях органов пищеварения. В настоящее время продолжается детальное изучение влияния синбиотических средств на организм детей разного возраста. Нормобакт L – синбиотик для комплексной терапии и профилактики инфекционных диарей, аллергических заболеваний и атопического дерматита у детей с 1 месяца и старше. В состав входит штамм *Lactobacillus rhamnosus* GG-пробиотик: лиофилизированные молочнокислые бактерии – *Lactobacillus rhamnosus* GG ( $4 \times 10^9$  КОЕ) и пребиотик: фруктоолигосахариды (800 мг) – короткоцепочечный фруктоолигосахарид рафтилоза, полученный из цикория.

Однако даже при условии содержания в препарате или БАД штаммов, рекомендованных к применению в комплексной терапии ОКИ у детей, каждый препарат или БАД требует отдельной оценки своей клинической эффективности и безопасности. В связи с этим особую важность приобретает проведение исследований, позволяющих обосновать необходимость и эффективность применения каждого отдельного препарата или БАД, имеющих в составе пробиотические штаммы.

**Цель исследования:** оценить клиническую эффективность применения Нормобакта L в комплексном лечении ОКИ вирусной этиологии у детей.

Задачи:

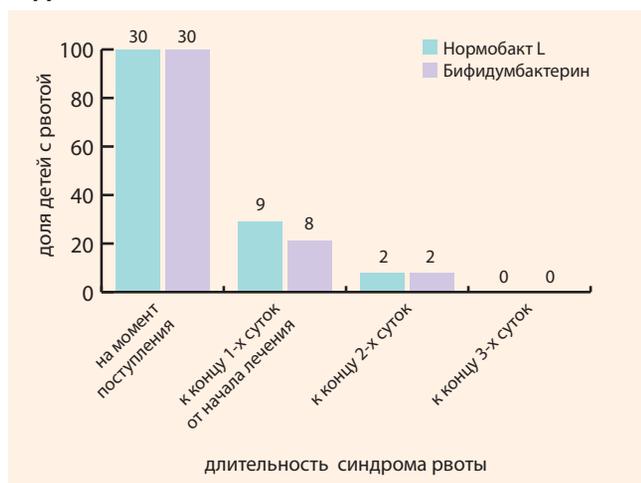
1. Провести сравнительную оценку клинических показателей у больных ОКИ в исследуемой и контрольной группах.
2. Изучить динамику показателей в ходе комплексного лечения больных ОКИ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе инфекционного стационара Городской детской больницы №2 г. Чебоксары (ГДБ №2) нами было проведено исследование клинической эффективности синбиотика Нормобакт L при лечении ОКИ у детей разного возраста. В исследование были включены 60 детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет с клиническим диагнозом «ОКИ, острый гастроэнтерит вирусной этиологии». Средний возраст вошедших в исследование пациентов составил 2,6 года. Достоверных различий по полу выявлено не было: доля девочек составила 46,7%. Выборка пациентов осуществлялась методом сплошного скрининга среди пациентов, госпитализированных в стационар, имевших характерные проявления ОКИ (лихорадка  $\geq 37,5$  °C, частый жидкий стул, рвота, синдромы интоксикации и эксикоза). По данным БУ ГДБ №2, процент этиологической расшифровки инфекционных диарей в 2016 г. составил 26,7%, из них 54,2% приходилось на вирусы. Среди вирусов преобладали ротавирусы (96,4%), норо- и астровирусы были подтверждены лишь в 1,4% случаев.

Методом простой рандомизации пациенты были разделены на две группы по характеру назначаемой терапии. В 1-ю группу были включены 30 детей, получавших помимо стандартной патогенетической терапии Нормобакт L по 1 саше в сутки в течение 7 дней; 2-ю группу составили 30 детей, получавших помимо стандартной патогенетической терапии Бифидумбактерин по 15 доз в сутки в 3 при-

**Рисунок 1. Длительность рвоты (в днях) в исследуемых группах**



ема в течение 7 дней. Группы были сопоставимы между собой по всем основным характеристикам: по полу, возрасту пациентов, а также проводимой комплексной терапии (энтеросорбенты, растворы для пероральной регидратации, по показаниям – парентеральная регидратация). Также группы были сопоставимы между собой по синдрому поражения желудочно-кишечного тракта (в 1-й и 2-й группах – 100%-ный острый гастроэнтерит), формам тяжести основного заболевания и степени выраженности токсикоза с эксикозом.

Всем детям перед началом исследования были проведены клинический осмотр и лабораторная диагностика. Все пациенты сравниваемых групп находились под ежедневным врачебным наблюдением, в ходе которого анализировались изменения клинических данных (наличие рвоты, диареи, лихорадки, интоксикации) на фоне проводимого лечения.

Клиническая эффективность синбиотика Нормобакт L в сравнении с Бифидумбактерином оценивалась по его влиянию на купирование основных синдромов ОКИ:

**1. Диспепсического синдрома:**

- Оценка сроков прекращения рвоты и нормализации стула.

**2. Лихорадочного синдрома:**

- Нормализация температуры тела от момента начала лечения, измеряемая в часах (под нормализацией понимали установление температуры тела ниже 37 °С без подъема выше данных значений в последующий период наблюдения).

- Оценка доли пациентов с нормализацией температуры тела в динамике (к 24, 48, 72, 96, 120, 144 часам от начала терапии).

**3. Интоксикационного синдрома:**

- Головокружение, вялость, плаксивость, нарушение сна, снижение аппетита, потливость и т. д.

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерной программы Statistica-10. Значения показателей в группах больных сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента (*p*). Значения параметров до и после лечения оценивали с использованием парного теста Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Анализ сроков прекращения рвоты от начала терапии показал, что она в целом в 1-й группе (Нормобакт L) и во 2-й группе (Бифидумбактерин) статистически не отличалась. Прекращение рвоты у 100% детей в исследуемой и контрольной группе наступило на 3-е сутки (*рис. 1*).

В ходе анализа полученных данных было выявлено также, что в целом сроки нормализации стула в 1-й группе (Нормобакт L) были статистически значимо меньше, чем во 2-й группе (Бифидумбактерин):  $3,24 \pm 0,4$  и  $4,43 \pm 0,2$  суток соответственно. В группе детей, получавших Нормобакт L, стул нормализовался на 1,19 суток быстрее, чем в группе детей, получавших Бифидумбактерин (*табл.*).

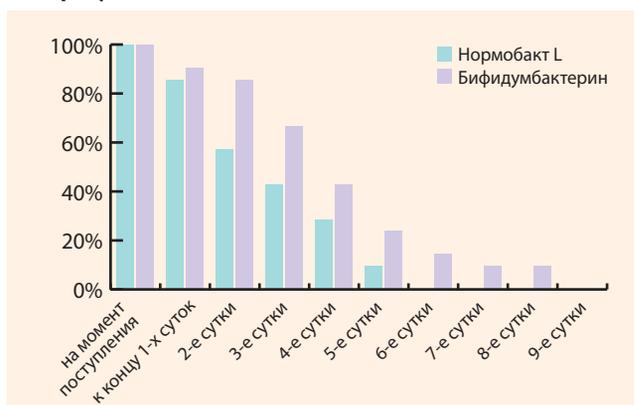
**Таблица. Сравнительная оценка статистически значимых клинических показателей больных ОКИ в группе Нормобакт L и Бифидумбактерин**

Показатели комплексного лечения	Нормобакт L	Бифидумбактерин	p
	M+SD	M+SD	
Сроки нормализации температуры тела от момента начала лечения	$53,0 \pm 1,98$ ч	$78,3 \pm 2,44$ ч	0,01
Сроки нормализации стула от момента начала лечения	$3,24 \pm 0,4$ суток	$4,43 \pm 0,2$ суток	0,016

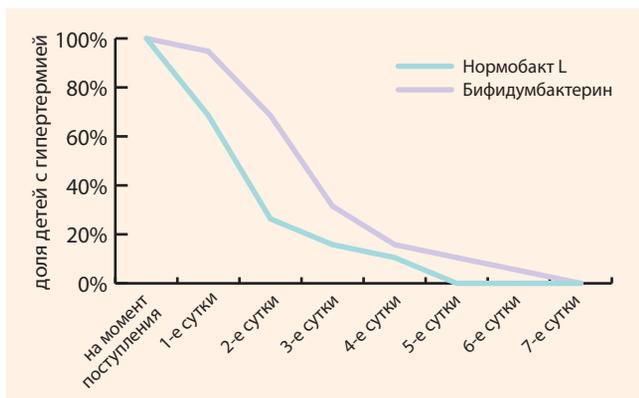
Уже после первых суток терапии доля пациентов с нормализацией стула в группе исследования была на 4,8% больше, чем в контрольной группе, после вторых – на 23,8% больше ( $p < 0,01$ ), различия были статистически значимыми. Нормализация стула у 100% детей в исследуемой группе была на 6-е сутки заболевания, а в группе контроля – на 9-е сутки (*рис. 2, 3*).

Результаты исследования показали также, что в целом сроки нормализации температуры в 1-й группе (Нормобакт L) были статистически значимо меньше, чем во 2-й (Бифидумбактерин):  $53,00 \pm 1,98$  и  $78,3 \pm 2,44$  ч

**Рисунок 2. Темпы нормализации стула (длительность диареи)**



**Рисунок 4.** Доля детей с нормализацией температуры тела в зависимости от сроков лечения в сутках



соответственно. В группе детей, получавших Нормобакт L, температура нормализовалась на 25 ч быстрее, чем в группе получавших Бифидумбактерин (табл.).

На рисунке 4 показана доля детей с нормализацией температуры тела в зависимости от сроков лечения в сутках. У 100% детей в исследуемой группе нормальная температура была на 5-е сутки, а в группе контроля – на 7-е сутки.

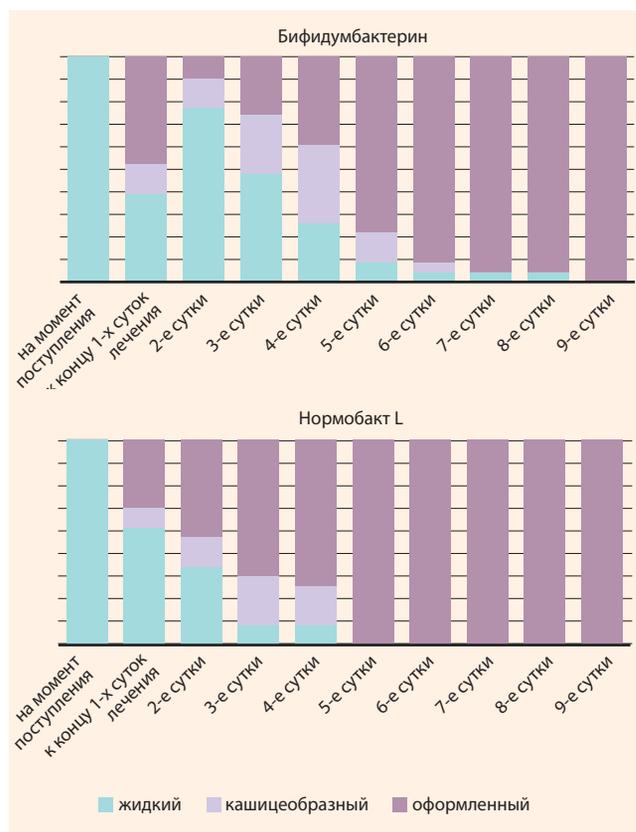
## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное нами исследование позволяет обосновать необходимость применения Нормобакта L с пробиотическим штаммом LGG в комплексном лечении острых гастроэнтеритов вирусной этиологии у детей.

## ВЫВОДЫ

1. Купирование диарейного синдрома при лечении острых гастроэнтеритов вирусной этиологии у детей с применением синбиотика Нормобакт L происходит на 1,19 суток быстрее, чем в группе детей, получавших Бифидумбактерин.

**Рисунок 3.** Динамика изменений стула



2. Нормализация температуры в 1-й группе (Нормобакт L) наступала раньше, на 5-е сутки лечения, тогда как во 2-й группе (Бифидумбактерин) – на 7-е сутки лечения.
3. Лечение детей как Нормобактом L, так и Бифидумбактерином не повлияло на сроки прекращения рвоты: в обеих группа рвота прекратилась на 3-е сутки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Краснов М.В., Акимова В.П., Стекольников И.А., Андреева Л.В. Клинико-эпидемиологические особенности ротавирусной инфекции у детей. *Медицинский Альманах*, 2016, 5(45): 229-231./ Krasnov MV, Akimova VP, Stekolshchikova IA, Andreeva LV. Clinical and epidemiological features of rotavirus infection in children. *Meditinskiy Almanakh*, 2016, 5 (45): 229-231.
2. Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Старовойтова Е.В. Диагностические и терапевтические подходы при остром гастроэнтерите у детей. *Вопросы современной педиатрии*, 2007, 6(3): 18-23./ Bakradze MD, Tatochenko VK, Starovoitova EV. Diagnostic and therapeutic approaches to acute gastroenteritis in children. *Voprosy Sovremennoj Peditrii*, 2007, 6 (3): 18-23.
3. Лобзин Ю.В., Анохин В.А., Халиуллина С.В. Острые кишечные инфекции у детей. Новый взгляд на старую проблему. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*, 2014, 3./ Lobzin YuV, Anokhin VA, Khaliullina SV. Acute intestinal infections in children. A fresh look at an old problem. *Rossiyskiy Mediko-biologicheskii Vestnik Imeni Akademika I.P. Pavlova*, 2014, 3.
4. Горелов А.В., Милутина Л.Н., Усенко Д.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей. Пособие для врачей. М., 2006. 91 с. /Gorelov AV, Milutina LN, Usenko DV. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute intestinal infections in children. A guide for practitioners. М., 2006. 91 p.
5. Учайкин В.Ф., Новокшонов А.А., Мазанкова Л.Н., Соколова Н.В. Острые кишечные инфекции у детей (диагностика, классификация, лечение): пособие для врачей. М., 2003, 34 с. / Uchaykin VF, Novokshonov AA, Mazankova LN, Sokolova NV. Acute intestinal infections in children (diagnosis, classification, treatment): a guide for practitioners. М., 2003, 34 p.
6. Бакрадзе М.Д. Ротавирусный гастроэнтерит у детей. *Детский врач*, 2007, 3: 6-8./ Bakradze MD. Rotavirus gastroenteritis in children. *Detskiy Vrach*, 2007, 3: 6-8
7. WHO Library Cataloging-in-Publication Data 2009. Diarrhoea: Why children are still dying and what can be done. The United Nations Children's Fund (UNICEF)/World Health Organization (WHO), 2009.
8. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, Vandenplas Y, Weizman Z. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, Apr, 58(4): 531-539.
9. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective / World Gastroenterology Organisation Global Guidelines [Электронный ресурс]. 2012. URL: [http://www.worldgastroenterology.org/as\\_sets/export/userfiles/AcuteDiarrhea\\_long\\_FINAL\\_120604.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/as_sets/export/userfiles/AcuteDiarrhea_long_FINAL_120604.pdf).
10. Guarino A et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition / European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008, 46(2): 81-122.
11. Szajewska H. Advances and limitations of evidence-based medicine – impact for probiotics. *Ann Nutr Metab*, 2010, 57(Suppl): 6-9.
12. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008, 46(2): 81-122.