

Эффективность и безопасность цитомукопротектора желатина танната в лечении острой инфекционной диареи у детей

Е.Р. Мескина^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1960-6868>, meskinaelena@rambler.ru

А.Ю. Ушакова¹, <https://orcid.org/0000-0001-8438-7609>, vaoe_08@mail.ru

М.К. Хадисова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8293-6643>, murzabekova.marina.1979@mail.ru

Т.В. Сташко³, <https://orcid.org/0000-0001-9654-9863>, Stashko.tatyana@mail.ru

А.Н. Антоненко⁴, medanta@mail.ru

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

² Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24а, стр. 1

³ Домодедовская центральная городская больница; 142005, Россия, Московская обл., Домодедово, ул. Пирогова, д. 9

⁴ Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, Рубцовско-Дворцовая ул., д. 1/3

Резюме

Введение. Острая инфекционная диарея – одна из ведущих причин заболеваемости и смертности у детей. Применение цитомукопротекторов, стабилизирующих кишечный барьер, может повысить эффективность лечения.

Цель. Определить клиническую эффективность, безопасность и противовирусную активность применения желатина танната в лечении острой инфекционной диареи у детей, госпитализированных в стационар.

Материалы и методы. В открытое проспективное рандомизированное исследование включено 52 ребенка < 7 лет с острой инфекционной диареей. Группа вмешательства (n = 28) получала желатина таннат, который назначался внутрь по 250 мг детям < 3 лет и 500 мг детям ≥ 3 лет 4 раза в день курсом 7 дней. Тяжесть острой инфекционной диареи (шкала Визикари – 10–14 баллов и CDC – 1–5 баллов) в параллельных группах была значительной. Стандартное лечение включало регидратацию и пробиотик *B. bifidum* 1 (15 × 10⁸ КОЕ/сутки в три приема). Антибактериальную терапию получали по 50% детей из каждой группы. Образцы фекалий на скрининге и на 7-й день лечения исследованы в ПЦР-ПВ с определением нуклеиновых кислот ротавирусов А, норо-, адено-, астро- и энтеровирусов. Вирусная этиология острой инфекционной диареи подтверждена у 53,8%, сальмонеллез – у 3,8% и кампилобактериоз – у 1,9% пациентов.

Результаты. Желатина таннат снижал риск диареи к 5-му дню на 32% [95% ДИ: 14–50%], ОШ 0,25 [0,11–0,25] и к 7-му дню лечения на 14% [4–24%]. В группе желатина танната на 7-й день лечения у всех пациентов консистенция стула была нормальной. Желатина таннат сокращал сроки нормализации стула на 1,3 дня [0,2–2,3]. Более значительный эффект получен у пациентов с факторами риска недостаточной эффективности лечения и с воспалительной острой инфекционной диареей, потребовавшей антибактериальную терапию. У получавших желатина таннат обнаружено снижение концентрации вирусов в фекалиях в контроле без статистических отличий. Возобновление симптомов острой инфекционной диареи в течение госпитального лечения регистрировалось с частотой 3,6 и 16,7% соответственно (p = 0,111).

Выводы. Желатина таннат существенно сокращал риски неполного эффекта терапии к 7-му дню лечения и среднюю продолжительность нормализации стула. Тенденции противовирусного действия желатина танната и его положительного влияния на частоту внутрибольничных вирусных кишечных инфекций должны быть в перспективе оценены.

Ключевые слова: дети, острая кишечная инфекция, острая инфекционная диарея, острый гастроэнтерит, лечение, желатина таннат, ротавирусы А, норовирусы, аденовирусы, астровирусы, антибактериальная терапия, факторы риска

Для цитирования: Мескина Е.Р., Ушакова А.Ю., Хадисова М.К., Сташко Т.В., Антоненко А.Н. Эффективность и безопасность цитомукопротектора желатина танната в лечении острой инфекционной диареи у детей. *Медицинский совет*. 2021;(17):163–173. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-163-173>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The efficacy and safety of the cytomucoprotector gelatin tannate in the treatment of acute gastroenteritis in children

Elena R. Meskina^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1960-6868>, meskinaelena@rambler.ru

Anna Yu. Ushakova¹, <https://orcid.org/0000-0001-8438-7609>, vaoe_08@mail.ru

Marima K. Khadisova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8293-6643>, murzabekova.marina.1979@mail.ru

Tatyana V. Stashko³, <https://orcid.org/0000-0001-9654-9863>, Stashko.tatyana@mail.ru

Aleksandra N. Antonenko⁴, medanta@mail.ru

¹ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

² Research Clinical Institute of Childhood; 24a, Bldg. 1, Comintern St., Moscow Region, Mytishchi, 141009, Russia

³ Domodedovo Central City Hospital; 9, Pirogov St., Moscow Region, Domodedovo, 142005, Russia

⁴ St. Vladimir's Children's City Clinical Hospital; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia

Abstract

Introduction. Acute gastroenteritis (AGE) is one of the leading causes of pediatric morbidity and mortality. The use of cytomucoprotectors that stabilize the intestinal barrier can increase the effectiveness of treatment.

The aim is to determine the gelatin tannate (GT) clinical efficacy, safety and antiviral activity in AGE in children admitted to the hospital.

Materials and methods. An open, prospective, randomized study included 52 children <7 years of age with AGE. The intervention group (n = 28) received GT, which was administered orally at 250 mg to children <3 years of age and 500 mg to children ≥ 3 years of age 4 times a day for 7 days. The severity of AGE (Vizikari scale: 10–14 points and CDC: 1–5 points) in parallel groups was significant. Standard treatment included rehydration and probiotic *B. bifidum* 1 (15×10^8 CFU / day in three divided doses). Antibiotic therapy (ABT) was received by 50% of children from each group. Fecal samples at screening and on the 7th day of treatment were examined in Real-time PCR with the determination of nucleic acids of rotaviruses A, noro-, adeno-, astro- and enteroviruses. The viral etiology of AGE was confirmed in 53.8%, salmonellosis – in 3.8% and campylobacteriosis – in 1.9% of patients.

Results. GT reduced the risk of diarrhea on day 5 by 32% [95% confidence interval 14–50%] OR 0.25 [0.11–0.25] and by 14% [4–24%] by day 7. In the GT group, on day 7 of treatment, all patients had normal stool consistency. GT reduced the time for stool normalization by 1.3 days [0.2–2.3]. A more significant effect was obtained in patients with risk factors for insufficient treatment efficacy and in patients with inflammatory AGE requiring ABT. In those who received GT, a decrease in the concentration of viruses in feces was found, in the control – no statistical differences. The recurrence of AGE symptoms during hospital treatment was recorded with a frequency of 3.6% and 16.7%, respectively (p = 0.111).

Conclusions. GT significantly reduced the risks of incomplete therapy effect by day 7 of treatment and the average positiveness of stool normalization. Trends in the antiviral action of GT and its positive effect on the incidence of nosocomial viruses.

Keywords: children, acute intestinal infection, acute infectious diarrhea, acute gastroenteritis, treatment, gelatin tannate, rotavirus A, norovirus, adenovirus, astrovirus, antibiotic therapy, risk factors

For citation: Meskina E.R., Ushakova A.Y., Khadisova M.K., Stashko T.V., Antonenko AN. The efficacy and safety of the cytomucoprotector gelatin tannate in the treatment of acute gastroenteritis in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):163–173. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-163-173>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Вирусные и бактериальные кишечные инфекционные болезни – одна из ведущих причин заболеваемости и смертности – остаются нерешенной проблемой для здоровья детей в глобальном масштабе [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, только пищевой путь заражения может привести к 2 млрд случаев болезни, более чем 1 млн смертей и 78,7 млн лет, скорректированных по нетрудоспособности за один год [2]. В глобальном масштабе ежегодно 25 млн амбулаторных посещений, 2 млн госпитализаций (вне зависимости от экономического уровня страны) и 180–450 тыс. летальных исходов у детей младше 5 лет обусловлены ротавирусами группы А [3]. Норовирусная инфекция у детей этого возраста обходится обществу в 39,8 млрд долларов против 20,4 млрд для всех остальных возрастных групп вместе взятых [4]. Этиология примерно 80% случаев острой инфекционной диареи (ОИД) остается нерасшифрованной из-за широкого спектра

энтеропатогенов, ограниченного арсенала доступных тестов, их низкой чувствительности и использования антибиотиков [5]. Клинический вклад отдельных возбудителей пересмотрен в связи с появившимися новыми данными [1, 6]. Как выяснилось, обнаружение нескольких возбудителей в образцах стула в остром периоде диареи – обычное явление [7, 8]. Это обусловлено естественной динамикой экологии современного человека, внедрением высоко воспроизводимых диагностических технологий [6] и универсальной вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции в некоторых странах [9], но существенно влияет на эмпирический выбор терапии и ее результаты в реальной практике.

Ключевые принципы лечения ОИД у детей, основанные на клинических доказательствах, включают полуколичественную оценку тяжести эксикоза, пероральную регидратацию низкоосмолярными растворами и применение препаратов, уменьшающих тяжесть и продолжительность диареи [10, 11]. Антибактериальная терапия (АБТ) не показана большинству пациентов

с ОИД, рекомендована при конкретной этиологии, в определенных клинических ситуациях и не должна назначаться рутинно, так как ассоциирована с распространением антибиотикорезистентности и с повреждением кишечной микробиоты [12, 13]. Необходимость новых надежных и эффективных вмешательств очевидна [1].

Концепция активного применения средств, сокращающих тяжесть и продолжительность ОИД вне зависимости от этиологии, все чаще используется в лечении педиатрических пациентов и может быть рассмотрена в качестве перспективной опции, решающей важные терапевтические задачи и удовлетворяющей ожидания пациентов.

Протекция физиологических функций защитного барьера слизистой оболочки представляет собой вариант лечения ОИД у детей с оригинальным спектром терапевтических возможностей. Желатина таннат (ЖТ) – стабильный комплекс таниновой кислоты и желатина – образует биопленку на основе белка на слизистой оболочке кишечника, тем самым способствует восстановлению кишечного гомеостаза, целостности слизистого слоя, его проницаемости, модуляции воспаления и состава микробиоты [14–16]. Клинические исследования, проведенные к настоящему времени, были в основном сосредоточены на оценке противодиарейного эффекта ЖТ у взрослых и детей (в т.ч. первого года жизни) в ранние сроки [17–19]. Данное исследование посвящено изучению дополнительных аспектов лечения ОИД у детей, включающих оценку противовирусной активности.

Цель – определить клиническую эффективность, безопасность и противовирусную активность применения ЖТ в лечении ОИД у детей, госпитализированных в стационар.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое рандомизированное (методом конвертов) проспективное контролируемое исследование в двух параллельных группах.

Критерии включения: возраст < 7 лет (для получения однородных данных), госпитализация в инфекционный стационар, установленный на скрининге диагноз острой кишечной инфекции вне зависимости от сроков болезни, этиологии и формы тяжести, подписание законными представителями информированного согласия на проведение исследования.

Критериями исключения были тяжелая сопутствующая патология других органов и систем, аномалии развития, подозрение на хирургическое заболевание или заболевание желудочно-кишечного тракта неинфекционной природы, иммунодефицит любой этиологии, иммуносупрессивная терапия, необходимость реанимационного лечения и проведение ИВЛ. Пациентов исключали из исследования, если законные представители отказались от сотрудничества или пациенты не выполнили протокол исследования.

ОИД определяли как изменение консистенции стула (водянистый, жидкий, кашицеобразный/рыхлый) по отношению к предыдущей консистенции стула и (или) увеличение частоты дефекаций (как правило, ≥ 3 раз в течение 24 ч) с лихорадкой или рвотой продолжительностью менее 72 ч, либо без таковых¹. Консистенцию стула оценивали визуально по Бристольской шкале, тяжесть ОИД – по модифицированной шкале Визикари, тяжесть гипогидратации – по клинической шкале степени гипогидратации [10]. Для расшифровки этиологии ОИД применяли рутинный бактериологический посев фекалий. Дважды образцы фекалий, собранные в момент скрининга и на 7-й день лечения, исследовали методом мультиплексной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием набора реагентов «ОКИ-Монитор» Стандарт (НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова) для выделения нуклеиновых кислот (НК) ротавирусов группы А (РВА), норовирусов (НВ), аденовирусов (АДВ), астровирусов (А), энтеровирусов (ЭВ). В эти же сроки проведено копрологическое исследование (дважды). В период наблюдения фиксировали все клинические симптомы и результаты рутинного обследования пациентов.

После скринирования пациенты были рандомизированы на две параллельные группы. Пациентам из группы вмешательства назначался ЖТ согласно инструкции по применению. ЖТ (Адиарин®, Novintethical Pharma SA, Швейцария, владелец регистрационного удостоверения – Jadran-Galenski Laboratorij d.d., Хорватия) – порошок для приготовления суспензии, в одном саше 250 мг. ЖТ назначали внутрь с небольшим количеством воды детям до 3 лет по 1 саше (250 мг) 4 раза в день, старше 3 лет – по 2 пакета (500 мг) 4 раза в день на 7 дней. Группа контроля не получала ЖТ.

Стандартное лечение включало оральную или инфузионную регидратацию (при экзикозе II степени, неэффективности оральной регидратации) и пробиотик *B. bifidum* 1 (5×10^8 КОЕ трижды в день). Антибактериальную терапию назначали согласно показаниям² [10, 11] – нифуроксазид внутрь или цефтриаксон внутримышечно / внутривенно в возрастных дозировках (табл. 1). Смектит и другие сорбенты не были разрешены.

В качестве первичных критериев эффективности была принята частота регистрации диареи на 5-й и 7-й дни вмешательства. Вторичные критерии эффективности – средняя продолжительность симптомов ОИД, содержания НК кишечных вирусов в фекалиях до и после вмешательства, частота случаев ухудшения диарейного синдрома и внутрибольничной вирусной диареи, данных копрологического исследования в параллельных группах. Учитывали все возможные побочные действия и нежелательные явления во взаимосвязи с применением ЖТ.

¹ World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/acute-diarrhea-in-adults.html>.

² World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/acute-diarrhea-in-adults.html>.

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика групп вмешательства (желатина таннат) и контроля

● **Table 1.** Clinical characteristics of the intervention (gelatin tannate) and control groups

Показатель	Группа вмешательства (n = 28)	Группа контроля (n = 24)	p
Возраст, n (%) от 3 месяцев до 1 года от 1 до 3 лет от 3 до 7 лет	8 (28,6) 13 (46,4) 7 (25)	3 (12,5) 13 (54,2) 8 (33,3)	0,360 df = 1
Пол мужской, n (%) женский, n (%)	12 (42,9) 16 (57,1)	13 (54,2) 11 (45,8)	0,416 df = 1
Отягощенное преморбидное состояние всего, n (%) Два и более отягощающих фактора, n (%) в том числе:	24 (85,7) 11 (39,3)	19 (79,2) 7 (29,2)	0,534 0,445
аллергические заболевания	9 (32,1)	5 (20,8)	0,360
анемия 1-й степени	5 (17,9)	2 (8,3)	0,316
инфекция мочевыводящих путей	1 (3,6)	1 (4,2)	0,912
функциональные гастроинтестинальные расстройства	10 (35,7)	10 (41,7)	0,661
из них с рождения	8 (28,6)	8 (33,3)	0,711
хронический гастродуоденит	–	1 (4,2)	
повторные респираторные инфекции	2 (7,1)	3 (12,5)	0,514
болели острыми инфекциями за 1 месяц до настоящего заболевания	13 (46,4)	6 (25)	0,110
Сопутствующие заболевания, всего, n (%) в том числе:	12 (42,9)	9 (37,5)	0,695
ОРВИ	7 (25)	5 (20,8)	0,723
острый отит	1 (3,6)	2 (8,3)	0,463
острый тонзиллит	2 (7,1)	–	
герпетический везикулезный дерматит	1 (3,6)	1 (4,2)	0,912
инфекция мочевыводящих путей	1 (3,6)	–	
атопический дерматит	–	1 (4,2)	
Гастроэнтерит, энтерит Гастроэнтероколит, энтероколит	17 (60,7) 11 (39,3)	13 (54,2) 11 (45,8)	0,634 df = 1
Выделенные возбудители, всего, n (%) в том числе:	19 (67,9)	12 (50)	0,191
ротавирус группы А	8 (28,6)	7 (29,2)	> 0,05 df = 6
норовирус	4 (14,3)	3 (12,5)	
аденовирус	3 (10,7)	1 (4,2)	
ротавирус + астровирус	1 (3,6)	–	
норовирус + энтеровирус	1 (3,6)	–	
<i>S. enteritidis</i>	1 (3,6)	1 (4,2)	
<i>Campylobacter spp.</i>	1 (3,6)	–	
лихорадка, n (%) лихорадка, M ± SD	26 (92,9) 38,3 ± 0,9	21 (87,5) 38,2 ± 1,0	0,514 0,855
Нарушение общего состояния, n (%)	26 (92,9)	22 (91,7)	0,873
Гипогидратация всего, n (%) в том числе:	26 (92,9)	22 (91,7)	0,873
умеренная (I степени)	19 (67,9)	15 (62,5)	0,686
тяжелая (II степени)	7 (25)	7 (29,2)	0,736
Средний балл гипогидратации по шкале CDC, M ± SD	3,0 ± 1,5	3,5 ± 1,3	0,209
Инфузионная регидратация, n (%)	13 (46,4)	16 (66,7)	0,143
Средний балл тяжести по шкале Визикари, M ± SD	12,3 ± 1,3	12,3 ± 1,6	0,890
Средний балл характера стула по Бристольской шкале, M ± SD	6,9 ± 0,3	6,8 ± 0,5	0,839
Гемодинамические нарушения, n (%)	20 (71,4)	18 (75)	0,733
Рвота, n (%)	19 (67,9)	15 (62,5)	0,686
Средняя частота дефекаций в сутки на скрининге, M ± SD	6,0 ± 3,1	5,6 ± 3,4	0,620
Патологические примеси, n (%), в том числе:			
слизь	13 (46,4)	12 (50)	0,798
зелень	9 (32,1)	11 (45,8)	0,312
кровь	6 (21,4)	9 (37,5)	0,203

● **Таблица 1 (окончание).** Клиническая характеристика групп вмешательства (желатина таннат) и контроля
 ● **Table 1 (ending).** Clinical characteristics of the intervention (gelatin tannate) and control groups

Показатель	Группа вмешательства (n = 28)	Группа контроля (n = 24)	p
Вздутие живота, n (%)	19 (67,9)	21 (87,5)	0,094
Боли в животе, n (%)	23 (82,1)	21 (87,5)	0,594
Урчание по ходу кишечника, n (%)	26 (92,9)	22 (91,7)	0,873
Увеличение размеров печени, n (%)	4 (14,3)	1 (4,2)	0,218
Гиперемия зева, n (%)	14 (50)	7 (29,2)	0,058
Кашель, n (%)	5 (17,9)	3 (12,5)	0,594
Ринит, n (%)	6 (21,4)	3 (12,5)	0,397
Анемия 1-й степени, n (%)	4 (14,3)	4 (16,7)	0,813
Лейкоцитоз, n (%)	6 (21,4)	4 (16,7)	0,665
Нейтрофилез, n (%)	7 (25)	2 (8,3)	0,114
Лейкопения, n (%)	1 (3,6)	2 (8,3)	0,463
Лимфоцитопения, n (%)	4 (14,3)	3 (12,5)	0,851
Тромбоцитопения, n (%)	1 (3,6)	2 (8,3)	0,463
С-реактивный белок > 5 мг/л, n (%)	6 (21,4)	4 (16,7)	0,665
АЛТ > 40 Ед/л, n (%)	2 (7,1)	2 (8,3)	0,873
АСТ > 40 Ед/л, n (%)	7 (25)	6 (25)	1,0
Гипонатриемия < 135 ммоль/л, n (%)	4 (14,3)	3 (12,5)	0,851
Умеренная протеинурия, n (%)	7 (25)	3 (12,5)	0,255
Кетонурия, n (%)	7 (25)	3 (12,5)	0,255
Стандартное лечение, в том числе: Пробиотик <i>B. bifidum</i> 1 (15×10^7 КОЕ/г)/сутки Нифуроксазид внутрь Азитромицин внутрь Цефтриаксон парентерально	28 (100) 5 (17,9) 1 (3,6) 8 (26,8)	24 (100) 5 (20,8) – 7 (29,2)	1 0,822 df = 3
День болезни на момент вмешательства, M $\pm$ SD	2,6 $\pm$ 1,9	2,5 $\pm$ 1,2	0,759

Примечание. В таблице при сравнении качественных показателей использован χ^2 Пирсона, количественных – t-критерий Стьюдента.

Протокол и текст информированного согласия были одобрены независимым комитетом по этике при Московском областном научно-исследовательском клиническом институте имени М.Ф. Владимирского № 4 от 14 мая 2019 г.

В исследование включены 52 ребенка, закончившие все процедуры исследования. В группу вмешательства рандомизированы 28 пациентов и в группу контроля – 24.

Группы вмешательства и контроля по клиническим характеристикам были сопоставимы (табл. 1).

Из табл. 1 видно, что в исследование включены пациенты с выраженными проявлениями болезни (средний балл Визикари ≥ 11) и значительной частотой гипогидратации (средний бал обезвоживания в пределах 1–4, обезвоживание I степени), потребовавшей инфузионной регидратации в половине случаев (табл. 1). Симптомы воспалительной диареи регистрировались у 39 и 46% детей в параллельных группах соответственно, у осталь-

ных она имела водянистый характер. Преобладала вирусная этиология ОИД.

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2011, STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные представлены для нормально распределенных совокупностей в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Дискретные признаки представлены в виде частоты событий (% случаев от общего числа наблюдений). Проверка нулевой гипотезы о равенстве средних проводилась с помощью t-критерия Стьюдента (для двух независимых групп), парного t-критерия Стьюдента (для двух зависимых переменных). Если распределения отличались от нормального, применены непараметрические методы: U-тест Манна – Уитни (сравнение независимых переменных двух групп) и Уилкоксона (для зависимых переменных). При сравнении качественных призна-

ков использован критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера при числе наблюдений в одной из ячеек 4-польной таблицы менее пяти. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Качественное суждение о значимости статистических отличий проводили с помощью 95%-го доверительного интервала (95% ДИ) для среднего, доли, разности средних. Если 95% ДИ разницы средних не содержал ноль, отличия между группами считали значимыми.

Для оценки величины эффекта вмешательства использовались критерии риска пользы и вреда: частота события в группах лечения (ЧИЛ) и контроля (ЧИК), отношение рисков события в сравниваемых группах (ОР), сокращение относительного риска (COP), сокращение абсолютного риска (CAP), число больных, которых нужно лечить, чтобы предотвратить неблагоприятный исход (ЧБНЛ), отношение шансов события к отсутствию шансов события в сравниваемых группах (ОШ) с расчетом доверительных интервалов. ОШ < 1 свидетельствует о снижении риска, ОШ = 1 – об отсутствии эффекта, ОШ > 1 – об увеличении риска.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Табл. 2 демонстрирует, что у каждого третьего ребенка, получившего ЖТ, риск продолжающейся диареи на 5-й день лечения сокращен в среднем на 32% (CAP). К 7-му дню лечения у всех детей группы вмешательства, в отличие от контроля (табл. 2), стул нормализовался.

Средняя продолжительность симптомов в группах представлена в табл. 3. Из нее следует, что гипогидратация и примесь слизи в фекалиях у получавших ЖТ купированы быстрее, а средний день нормализации стула был короче.

Качественная оценка размера эффекта свидетельствовала о том, что применение ЖТ существенно уменьшало продолжительность диареи (табл. 4). Эффекты ЖТ в отношении длительности гипогидратации и слизи в фекалиях были более слабыми.

Ухудшение состояния (возобновление рвоты, усиление диареи с лихорадкой или без нее) регистрировалось в сравниваемых группах с частотой 3,6 и 16,7% соответственно ($p = 0,111$). В трех случаях (в группе вмешатель-

● **Таблица 2.** Критерии эффективности желатина танната (сокращение числа детей с диареей) к 5-му и 7-му дням вмешательства

● **Table 2.** Criteria for efficacy of gelatin tannate (reducing children with diarrhea) by the 5th and 7th days of intervention

Нормализация стула	ЧИЛ / 95% ДИ	ЧИК / 95% ДИ	CAP / 95% ДИ	COP / 95% ДИ	ОШ / 95% ДИ	ЧБНЛ / 95% ДИ	$p \chi^2$
К 5-му дню	26,0 / 14,6–40,3	58,0 / 43,2–71,8	0,32 / 0,14–0,50	0,55 / 0,24–0,73	0,25 / 0,11–0,59	3,13 / 1,98–7,30	0,002
К 7-му дню	0	14,0 / 5,8–26,7	0,14 / 0,04–0,24	–	–	7,14 / 4,23–22,8	0,007

Примечание. ЧИЛ – частота события в группе лечения, ЧИК – частота события в группе контроля, CAP – сокращение абсолютного риска, COP – сокращение относительного риска, ОШ – отношение шансов события к отсутствию шансов события в сравниваемых группах, ЧБНЛ – число больных, которых нужно лечить, чтобы предотвратить неблагоприятный исход.

● **Таблица 3.** Средняя продолжительность ($M \pm SD$) основных симптомов острой кишечной инфекцией в группах вмешательства (желатина таннат) и контроля

● **Table 3.** Average length ($M \pm SD$) of the main symptoms of acute intestinal infection in the intervention (gelatin tannate) and control groups

Симптомы	Средняя продолжительность симптомов						p t-критерий Стьюдента
	Группа вмешательства (n = 28)			Группа контроля (n = 24)			
	М	SD	95% ДИ	М	SD	95% ДИ	
Лихорадка	2,0	0,9	1,6–2,4	1,8	0,8	1,4–2,2	0,479
Нарушение общего состояния	2,0	0,8	1,7–2,3	2,5	1,0	1,9–2,7	0,051
Гипогидратация	1,8	1,0	1,4–2,2	2,5	1,0	2,1–2,9	0,021
Гемодинамические нарушения	1,7	0,8	1,3–2,1	2,0	0,8	1,6–2,4	0,356
Рвота	1,2	0,5	0,8–1,5	1,3	0,8	0,8–1,8	0,591
День нормализации стула	4,5	1,1	4,1–4,9	5,8	1,5	5,1–6,4	0,001
Патологические примеси в фекалиях:							
Слизь	1,5	0,7	1,1–1,9	2,6	1,3	1,7–3,4	0,018
Зеленое окрашивание	1,9	0,9	1,2–2,6	2,3	1,4	1,5–3,2	0,413
Кровь	1,7	0,8	0,8–2,5	1,8	1,0	1,1–2,4	0,859
Вздутие живота	2,3	1,4	1,3–3,0	3,0	1,2	2,5–3,6	0,085
Боли в животе	1,8	1,1	1,3–2,3	2,4	1,3	1,8–3,0	0,112

● **Таблица 4.** Критерии качественной значимости статистических отличий длительности симптомов в группах вмешательства и контроля

● **Table 4.** Criteria for qualitative significance of statistical differences in the duration of symptoms in the intervention and control groups

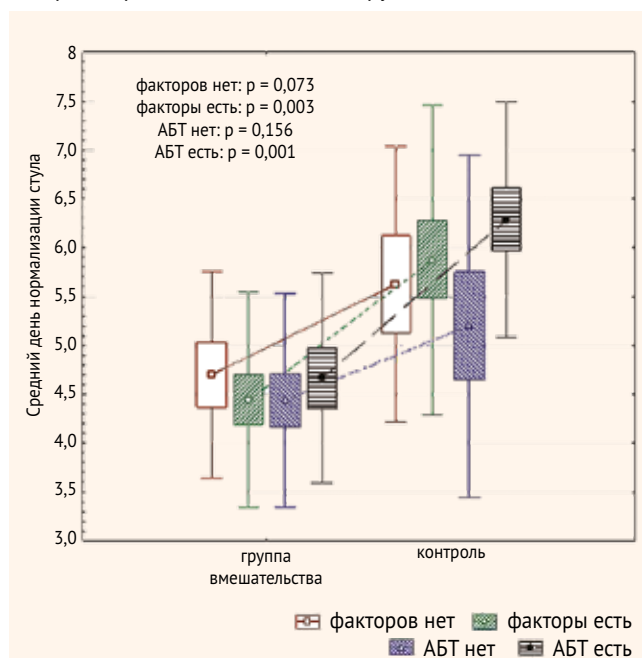
Симптомы	Статистические показатели					p t-критерий Стьюдента
	Средняя длительность		разница средних	95% ДИ нижний	95% ДИ верхний	
	Группа вмешательства	Группа контроля				
День нормализации стула	4,5	5,8	1,3	0,2	2,3	0,001
Гипогидратация	1,8	2,5	0,7	-0,1	1,5	0,021
Слизь в фекалиях	1,5	2,6	1,1	-0,1	2,2	0,018

ства – один, в группе контроля – два ребенка) ухудшение было связано с внутрибольничным инфицированием РВА (в группе вмешательства и контроля) или НВ + АДВ (группа контроля).

В подгруппах пациентов, стратифицированных по признаку «нет/есть факторы риска длительности диареи» (повторные ОРЗ в анамнезе, ОРЗ, перенесенная за 1–2 мес. до госпитализации, функциональные гастроинтестинальные расстройства) [20] и «нет/есть эмпирическая антибактериальная терапия (АБТ)», сроки нормализации стула отличались (рис. 1). У детей с факторами риска и получавших АБТ для лечения воспалительной ОИД эффект ЖТ был более значительным, чем у пациентов без них.

● **Рисунок 1.** Средний день нормализации стула у детей групп вмешательства и контроля в зависимости от факторов риска и назначения антибактериальной терапии

● **Figure 1.** Median stool normalization day for children in the intervention and control groups, depending on the risk factors and prescription of antibiotic therapy

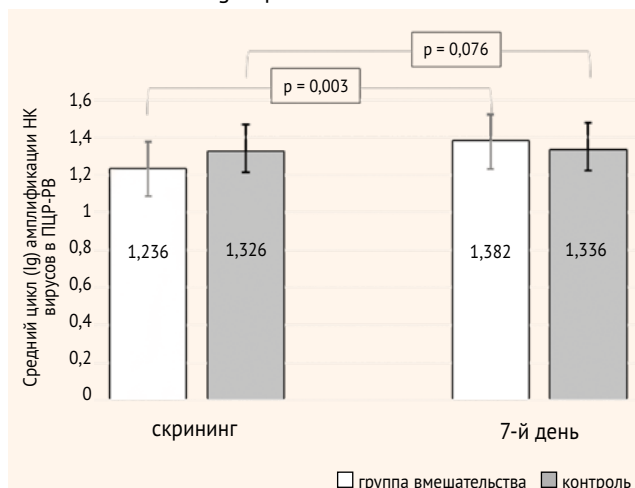


Примечание. Факторы риска – повторные ОРЗ в анамнезе, ОРЗ, перенесенная за 1–2 мес. до госпитализации, функциональные гастроинтестинальные расстройства. АБТ – антибактериальная терапия. В диаграмме размаха: ящик – $M \pm m$, усы – $M \pm SD$; использован t-критерий Стьюдента.

Поскольку цикл ПЦР-РВ отражает кинетику накопления продуктов амплификации и связан с исходным количеством инфекционных агентов в фекалиях, то более поздний цикл детекции НК свидетельствует о более низкой концентрации вирусов в образце биологического материала. Средний цикл (преобразованный в десятичный логарифм) ПЦР-РВ обнаружения РНК/ДНК кишечных вирусов на скрининге и на 7-й день лечения отображен на рис. 2. Средняя концентрация НК вирусов в сравниваемых группах в указанных временных точках статистически не отличалась. У пациентов группы ЖТ отмечено статистически значимое снижение средней концентрации вирусов в образцах фекалий, собранных на 7-й день (на два порядка), в отличие от группы сравнения (рис. 2). Не выявлено элиминации вирусных возбудителей ОИД к 7-му дню лечения в обеих группах. Новые (по отношению к моменту госпитализации) вирусы были обнаружены у 7,1% (РВА) и 12,5% (РВА, НВ и НВ + АДВ) детей сравниваемых

● **Рисунок 2.** Средний цикл ($\lg \pm SD$) амплификации нуклеиновых кислот вирусов в ПЦР-РВ в динамике лечения в группе желатина танната и контроля

● **Figure 2.** Median nucleic acid amplification cycle ($\lg \pm SD$) in real-time PCR in the dynamics of treatment in the gelatin tannate and control groups



Примечание. Более поздний цикл свидетельствует о меньшей концентрации вируса в образце. На скрининге и на 7-й день концентрации вирусов в сравниваемых группах статистически не отличались ($p > 0,05$).

групп соответственно ($p = 0,514$), в т. ч. в трех случаях с клинической реализацией инфекции. Динамика данных копроцитограмм в сравниваемых группах статистически не отличалась (данные не приведены).

Ежедневное динамическое наблюдение за пациентами не обнаружило побочных действий вмешательства или каких-либо нежелательных явлений применения ЖТ. Задержка опорожнения кишечника более 24 ч в периоде обратного развития ОИД встречалась реже у получавших ЖТ (28,6 против 62,5% соответственно, $p = 0,015$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Использование фармакологических препаратов, способствующих сокращению продолжительности ОИД, является важным методом ведения детей с вирусными и бактериальными диарейными инфекциями. Европейские руководящие принципы (ESPGHAN/ESPID) управления острым гастроэнтеритом у детей не рассматривались после 2014 г. [10]. Последние обновления рекомендаций Общества по инфекционным болезням США касаются главным образом вопросов диагностики [11]. Исследования в этой области за указанный период в основном оценивали эффективность пробиотиков и противорвотных средств.

В последние годы накапливается информация о результатах применения ЖТ в качестве противодиарейного средства. Исследования демонстрируют в целом сокращение длительности диареи в первые 24–48 ч от начала применения ЖТ в сравнении с оральной регидратацией [17, 21]. Имеется положительный опыт применения ЖТ в сравнении с другими антидиарейными средствами [22–25] или при применении короткого курса (3–5 дней) [26].

Однако имеющиеся данные следует признать предварительными, поскольку в проведенных исследованиях не оценивался весь спектр возможных физиологических эффектов ЖТ. Представляется, что способность ЖТ улучшать свойства кишечной слизи [16, 27], ингибировать провоспалительные цитокины [28] и усиливать кишечный барьер [27], тем самым уменьшая транслокацию энтеропатогенов и тяжесть колита [16], следует рассматривать как инструмент управления воспалением при ОИД. Следует иметь в виду, что кишечные вирусы стимулируют бактериальный рост, повышают доступность гликанов для бактерий, способных его деградировать, что может потенцировать вирулентность кишечных энтеропатогенов [29, 30] с клинической или субклинической реализацией воспаления в поздние сроки болезни. ОИД – значимый фактор постинфекционных функциональных гастроинтестинальных расстройств (ПИ-ФГИР), основу патофизиологии которых составляет моторная и барьерная дисфункции кишечника, нарушения микробиоты и иммунной регуляции с развитием минимального воспаления [31]. Поэтому сильной стороной проведенного исследования можно считать попытку оценить некоторые аспекты этой проблемы при применении ЖТ.

Мы показали, что достигнутое сокращение общих сроков нормализации стула (но не только диареи) при использовании ЖТ может быть более выраженным у детей с факторами риска недостаточной эффективности лечения, особенно ФГИР [20] и воспалительной диареей (по поводу которой назначалась АБТ). И несмотря на ограничения исследования (небольшое количество пациентов), эти данные позволяют более точно обозначить оптимальные показания применения ЖТ при ОИД и направления последующих клинических исследований. С этой точки зрения интересным можно считать также факт более редкой задержки стула (на 1–2 дня) в периоде обратного развития ОИД у получавших ЖТ. Полученный факт свидетельствует также в пользу отсутствия негативного влияния ЖТ на кишечную перистальтику. Крайне важно оценить влияние ЖТ, назначенного для профилактики или лечения ПИ-ФГИР.

Мы оценили также степень вирусной нагрузки в динамике лечения ЖТ и частоту внутрибольничных инфекций у наблюдавшихся пациентов. Необходимо продолжить исследование, чтобы получить достоверные доказательства выявленных тенденций – более быстрого уменьшения количества кишечных вирусов (снижение примерно на 2 порядка у получавших ЖТ и отсутствие статистической разницы в группе сравнения) и эффекта ЖТ в качестве протектора клинической реализации внутрибольничного инфицирования кишечными вирусами.

Представляется, что спектр применения ЖТ при ОИД у детей не должен ограничиваться получением доказательств краткосрочных противодиарейных эффектов. Насущной современной потребностью является потенциальная возможность ЖТ поддерживать функциональное состояние кишечного барьера и улучшать исходы ОИД у детей.

ВЫВОДЫ

Назначение ЖТ курсом на 7 дней в составе стандартного лечения ОИД снижало риск отсутствия нормального характера стула к 5-му дню лечения на 32% [95% ДИ: 14–50], ОШ 0,25 [0,11–0,25] и к 7-му дню лечения на 14% [4–24]. ЖТ сокращал сроки полной нормализации стула на 1,3 дня [0,2–2,3]. Более значительный эффект ЖТ получен у пациентов с факторами риска недостаточной эффективности лечения (ФГИР, острые инфекции, перенесенные за 1–2 мес. до ОИД) и у пациентов с воспалительной ОИД, потребовавшей антибактериальной терапии.

Эффекты ЖТ в отношении сокращения сроков гипогидратации и выделения слизи с фекалиями при ОИД нуждаются в дополнительной проверке. Полученные тенденции противовирусного действия ЖТ и его положительного влияния на частоту внутрибольничных вирусных кишечных инфекций также должны быть оценены. 

Поступила / Received 26.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2021
Принята в печать / Accepted 12.09.2021

Список литературы

- Mokomane M., Kasvosve I., de Melo E., Pernica J.M., Goldfarb D.M. The Global Problem of Childhood Diarrhoeal Diseases: Emerging Strategies in Prevention and Management. *Ther Adv Infect Dis.* 2018;5(1):29–43. <https://doi.org/10.1177/2049936117744429>.
- Kirk M.D., Pires S.M., Black R.E., Caipo M., Crump J.A., Devleeschauwer B. et al. World Health Organization Estimates of the Global and Regional Disease Burden of 22 Foodborne Bacterial, Protozoal, and Viral Diseases, 2010: A Data Synthesis. *PLoS Med.* 2015;12(12):e1001921. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001921>.
- Tate J.E., Burton A.H., Boschi-Pinto C., Steele A.D., Duque J., Parashar U.D. 2008 Estimate of Worldwide Rotavirus-Associated Mortality in Children Younger Than 5 Years before the Introduction of Universal Rotavirus Vaccination Programs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet.* 2011;12(2):136–141. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70253-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70253-5).
- Bartsch S.M., Lopman B.A., Ozawa S., Hall A.J., Lee B.Y. Global Economic Burden of Norovirus Gastroenteritis. *PLoS ONE.* 2016;11(4):e0151219. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151219>.
- Scallan E., Griffin P.M., Angulo F.J., Tauxe R.V., Hoekstra R.M. 2011. Foodborne Illness Acquired in the United States-Unspecified Agents. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(1):16–22. <https://doi.org/10.3201/eid1701.P21101>.
- Spina A., Kerr K.G., Cormican M., Barbut F., Eigentler A., Zerva L. et al. Spectrum of Enteropathogens Detected by the FilmArray GI Panel in a Multicentre Study of Community-Acquired Gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(8):719–728. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.04.007>.
- Torres-Miranda D., Akselrod H., Karsner R., Secco A., Silva-Cantillo D., Siegel M.O. et al. Use of BioFire FilmArray Gastrointestinal PCR Panel Associated with Reductions in Antibiotic Use, Time to Optimal Antibiotics, and Length of Stay. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):246. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01394-w>.
- Gupta S., Krishnan A., Sharma S., Kumar P., Aneja S., Ray P. Changing Pattern of Prevalence, Genetic Diversity, and Mixed Infections of Viruses Associated with Acute Gastroenteritis in Pediatric Patients in New Delhi, India. *J Med Virol.* 2018;90(3):469–476. <https://doi.org/10.1002/jmv.24980>.
- Kim A., Chang J.Y., Shin S., Yi H., Moon J.S., Ko J.S., Oh S. Epidemiology and Factors Related to Clinical Severity of Acute Gastroenteritis in Hospitalized Children after the Introduction of Rotavirus Vaccination. *J Korean Med Sci.* 2017;32(3):465–474. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.3.465>.
- Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., Vecchio A.L., 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: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):132–152. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000375>.
- Shane A.L., Mody R.K., Crump J.A., Tarr P.I., Steiner T.S., Kotloff K. et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2017;65(12):1963–1973. <https://doi.org/10.1093/cid/cix959>.
- Zollner-Schwetz I., Krause R. Therapy of Acute Gastroenteritis: Role of Antibiotics. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(8):744–749. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.03.002>.
- Bruzzese E., Giannattasio A., Guarino A. Antibiotic Treatment of Acute Gastroenteritis in Children. *F1000Res.* 2018;7:193. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12328.1>.
- Lopetuso L.R., Scaldaferrri F., Bruno G., Petito V., Franceschi F., Gasbarrini A. The Therapeutic Management of Gut Barrier Leaking: the Emerging Role for Mucosal Barrier Protectors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(6):1068–1076. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/8706>.
- Lopetuso L., Graziani C., Guarino A., Lamborghini A., Masi S., Stanghellini V. Gelatin Tannate and Tyndallized Probiotics: A Novel Approach for Treatment of Diarrhea. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(4):873–883. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/12255>.
- Scaldaferrri F., Lopetuso L.R., Petito V., Cufino V., Bilotta M., Arena V. et al. Gelatin Tannate Ameliorates Acute Colitis in Mice by Reinforcing Mucus Layer and Modulating Gut Microbiota Composition: Emerging Role for 'Gut Barrier Protectors' in IBD? *United European Gastroenterol J.* 2014;2(2):113–122. <https://doi.org/10.1177/2050640614520867>.
- Mocini M., Mennini M. Efficacy of Gelatin Tannate for Acute Diarrhea in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Comp Eff Res.* 2019;8(2):91–102. <https://doi.org/10.2217/ceer-2018-0115>.
- Калугина Т.В., Константинова Ю.В., Малявина Т.Е. Клиническая оценка применения желатина танната в лечении детей первого года жизни с острой диареей. *Лечащий врач.* 2019;6(1):16–18. Режим доступа: <https://doi.org/10.26295/OS.2019.67.11.003>.
- Халлиулина С.В., Анохин В.А., Урманцева Ю.Р., Сушников К.В., Нургулиева Н.М., Черепанова Л.А. Проспективное открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности желатина танната в лечении острых диарей у детей. *Вопросы практической педиатрии.* 2014;9(1):24–28. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatric/2014/tom-9-nomer-1-8346>.
- Мескина Е.Р. Синдром мальабсорбции углеводов у детей с вирусным гастроэнтеритом. *Альманах клинической медицины.* 2015;42:79–86. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-42-79-86>.
- Mennini M., Tolone C., Frassanito A., Midulla F., Cucchiara S., Aloisi M. Gelatin Tannate for Acute Childhood Gastroenteritis: A Randomized, Single-Blind Controlled Trial. *Paediatr Drugs.* 2017;19(2):131–137. <https://doi.org/10.1007/s40272-016-0207-z>.
- Kotodziej M., Bebenek D., Konarska Z., Szajewska H. Gelatine Tannate in the Management of Acute Gastroenteritis in Children: A Randomised Controlled Trial. *BMJ Open.* 2018;8(5):e020205. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020205>.
- Мазанкова Л.Н., Корсунский А.А., Продеус А.П., Ардатская М.Д., Перловская С.Г. Совершенствование тактики биоценозсберегающей терапии при применении антибиотиков у детей с острыми кишечными инфекциями. *Детские инфекции.* 2017;16(3):41–49. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-3-41-49>.
- Горбунов С.Г., Мазанкова Л.Н., Дегтярева Е.А., Минаева Л.А., Оськин А.Н. Опыт комплексной этиопатогенетической терапии ротавирусной инфекции у детей: эффективность инноваций. *Детские инфекции.* 2020;19(2):38–41. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-38-41>.
- Ловердо Р.Г., Соловьев Ю.В., Штокалов К.Г., Сулима Н.Н. Опыт применения и оценка эффективности желатина танната в лечении острых кишечных инфекций у детей. *Детские инфекции.* 2019;18(1):38–41. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-1-38-41>.
- Бехтерева М.К., Комарова А.М., Усков А.Н., Раздьяконова И.В., Алексеева Л.А., Бессонова Т.В. Оценка эффективности желатина танната при острых инфекционных диареях у детей. *Детские инфекции.* 2017;16(4):58–63. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-4-58-63>.
- Eutamene H., Beaufrand C., Harkat C., Theodorou V. The Role of Mucoprotectants in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(1):83–90. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1378573>.
- Frasca G., Cardile V., Puglia C., Bonina C., Bonina F. Gelatin Tannate Reduces the Proinflammatory Effects of Lipopolysaccharide in Human Intestinal Epithelial Cells. *Clin Exp Gastroenterol.* 2012;5:61–67. <https://doi.org/10.2147/CEG.S28792>.
- Engevik M.A., Banks L.D., Engevik K.A., Chang-Graham A.L., Perry J.L., Hutchinson D.S. et al. Rotavirus Infection Induces Glycan Availability to Promote Ileum-Specific Changes in the Microbiome Aiding Rotavirus Virulence. *Gut Microbes.* 2020;11(5):1324–1347. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1754714>.
- Sohail M.U., Al Khatib H.A., Al Thani A.A., Al Ansari K., Yassine H.M., Al Asmak M. Microbiome Profiling of Rotavirus Infected Children Suffering from Acute Gastroenteritis. *Gut Pathog.* 2021;13(1):21. <https://doi.org/10.1186/s13099-021-00411-x>.
- Barbara G., Grover M., Bercik P., Corsetti M., Ghoshal U.C., Ohman L., Rajilic-Stojanovic M. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2019;156(1):46.e7–58.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.011>.

References

- Mokomane M., Kasvosve I., de Melo E., Pernica J.M., Goldfarb D.M. The Global Problem of Childhood Diarrhoeal Diseases: Emerging Strategies in Prevention and Management. *Ther Adv Infect Dis.* 2018;5(1):29–43. <https://doi.org/10.1177/2049936117744429>.
- Kirk M.D., Pires S.M., Black R.E., Caipo M., Crump J.A., Devleeschauwer B. et al. World Health Organization Estimates of the Global and Regional Disease Burden of 22 Foodborne Bacterial, Protozoal, and Viral Diseases, 2010: A Data Synthesis. *PLoS Med.* 2015;12(12):e1001921. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001921>.
- Tate J.E., Burton A.H., Boschi-Pinto C., Steele A.D., Duque J., Parashar U.D. 2008 Estimate of Worldwide Rotavirus-Associated Mortality in Children Younger Than 5 Years before the Introduction of

- Universal Rotavirus Vaccination Programs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet*. 2011;12(2):136–141. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70253-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70253-5).
4. Bartsch S.M., Lopman B.A., Ozawa S., Hall A.J., Lee B.Y. Global Economic Burden of Norovirus Gastroenteritis. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0151219. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151219>.
 5. Scallan E., Griffin P.M., Angulo F.J., Tauxe R.V., Hoekstra R.M. 2011. Foodborne Illness Acquired in the United States-Unspecified Agents. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(1):16–22. <https://doi.org/10.3201/eid1701.P21101>.
 6. Spina A., Kerr K.G., Cormican M., Barbut F., Eigentler A., Zerva L. et al. Spectrum of Enteropathogens Detected by the FilmArray GI Panel in a Multicentre Study of Community-Acquired Gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(8):719–728. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.04.007>.
 7. Torres-Miranda D., Akselrod H., Karsner R., Secco A., Silva-Cantillo D., Siegel M.O. et al. Use of BioFire FilmArray Gastrointestinal PCR Panel Associated with Reductions in Antibiotic Use, Time to Optimal Antibiotics, and Length of Stay. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):246. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01394-w>.
 8. Gupta S., Krishnan A., Sharma S., Kumar P., Aneja S., Ray P. Changing Pattern of Prevalence, Genetic Diversity, and Mixed Infections of Viruses Associated with Acute Gastroenteritis in Pediatric Patients in New Delhi, India. *J Med Virol*. 2018;90(3):469–476. <https://doi.org/10.1002/jmv.24980>.
 9. Kim A., Chang J.Y., Shin S., Yi H., Moon J.S., Ko J.S., Oh S. Epidemiology and Factors Related to Clinical Severity of Acute Gastroenteritis in Hospitalized Children after the Introduction of Rotavirus Vaccination. *J Korean Med Sci*. 2017;32(3):465–474. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.3.465>.
 10. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., Vecchio A.L., 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: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):132–152. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000375>.
 11. Shane A.L., Mody R.K., Crump J.A., Tarr P.I., Steiner T.S., Kotloff K. et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2017;65(12):1963–1973. <https://doi.org/10.1093/cid/cix959>.
 12. Zollner-Schwetz I., Krause R. Therapy of Acute Gastroenteritis: Role of Antibiotics. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(8):744–749. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.03.002>.
 13. Bruzzese E., Giannattasio A., Guarino A. Antibiotic Treatment of Acute Gastroenteritis in Children. *F1000Res*. 2018;7:193. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12328.1>.
 14. Lopetuso L.R., Scaldaferri F., Bruno G., Petito V., Franceschi F., Gasbarrini A. The Therapeutic Management of Gut Barrier Leaking: the Emerging Role for Mucosal Barrier Protectors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(6):1068–1076. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/8706>.
 15. Lopetuso L., Graziani C., Guarino A., Lamborghini A., Masi S., Stanghellini V. Gelatin Tannate and Tyndallized Probiotics: A Novel Approach for Treatment of Diarrhea. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(4):873–883. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/12255>.
 16. Scaldaferri F., Lopetuso L.R., Petito V., Cufino V., Bilotta M., Arena V. et al. Gelatin Tannate Ameliorates Acute Colitis in Mice by Reinforcing Mucus Layer and Modulating Gut Microbiota Composition: Emerging Role for 'Gut Barrier Protectors' in IBD? *United European Gastroenterol J*. 2014;2(2):113–122. <https://doi.org/10.1177/2050640614520867>.
 17. Aloï M., Mennini M. Efficacy of Gelatin Tannate for Acute Diarrhea in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Comp Eff Res*. 2019;8(2):91–102. <https://doi.org/10.2217/ce-2018-0115>.
 18. Kalugina T.V., Konstantinova Yu.V., Malyavina T.E. Clinical evaluation of the use of gelatin tannate in the treatment of children in the first year of life with acute diarrhea. *Lechashchiy vrach*. 2019;(6):16–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.26295/OS.2019.67.11.003>.
 19. Khallilulina S.V., Anokhin V.A., Urmanceeva Y.R., Sushnikov K.V., Nurgalieva N.M., Cherepanova L.A. A Prospective Open-Label Comparative Randomized Study of the Efficacy of Gelatin Tannate in the Treatment of Acute Diarrhea in Children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2014;9(1):24–28. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatric/2014/tom-9-nomer-1-/8346>.
 20. Meskina E.R. Carbohydrate Malabsorption Syndrome in Children with Viral Gastroenteritis. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2015;42:79–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-42-79-86>.
 21. Mennini M., Tolone C., Frassanito A., Midulla F., Cucchiara S., Aloï M. Gelatin Tannate for Acute Childhood Gastroenteritis: A Randomized, Single-Blind Controlled Trial. *Paediatr Drugs*. 2017;19(2):131–137. <https://doi.org/10.1007/s40272-016-0207-z>.
 22. Kołodziej M., Bebenek D., Konarska Z., Szajewska H. Gelatine Tannate in the Management of Acute Gastroenteritis in Children: A Randomised Controlled Trial. *BMJ Open*. 2018;8(5):e020205. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020205>.
 23. Mazankova L.N., Korsunsky A.A., Prodeus A.P., Ardatskaya M.D., Perlovskaya S.G. Improving the Tactics of Biocenosis-Saving Therapy when Using Antibiotics in Children with Acute Intestinal Infections. *Detskije infektsii = Children's Infections*. 2017;16(3):41–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-3-41-49>.
 24. Gorbunov S.G., Mazankova L.N., Degtyareva E.A., Minaeva L.A., Oskin A.N. Experience of Complex Etiopathogenetic Therapy of Rotavirus Infection in Children: the Effectiveness of Innovation. *Detskije infektsii = Children's Infections*. 2020;19(2):38–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-38-41>.
 25. Loverdo R.G., Solovyev Yu.V., Shtokalo V.K., Sulima N.N. Experience in the Use and Evaluation of the Effectiveness of Gelatin Tannate in the Treatment of Acute Intestinal Infections in Children. *Detskije infektsii = Children's Infections*. 2019;18(1):38–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-1-38-41>.
 26. Bekhtereva M.K., Komarova A.M., Uskov A.N., Razdyakonov I.V., Alekseeva L.A., Bessonova T.V. Effectiveness of Gelatin Tannate in Acute Infectious Diarrhea in Children. *Detskije infektsii = Children's Infections*. 2017;16(4):58–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-4-58-63>.
 27. Eutamene H., Beaufrand C., Harkat C., Theodorou V. The Role of Mucoprotectants in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(1):83–90. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1378573>.
 28. Frasca G., Cardile V., Puglia C., Bonina C., Bonina F. Gelatin Tannate Reduces the Proinflammatory Effects of Lipopolysaccharide in Human Intestinal Epithelial Cells. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012;5:61–67. <https://doi.org/10.2147/CEG.S28792>.
 29. Engevik M.A., Banks L.D., Engevik K.A., Chang-Graham A.L., Perry J.L., Hutchinson D.S. et al. Rotavirus Infection Induces Glycan Availability to Promote Ileum-Specific Changes in the Microbiome Aiding Rotavirus Virulence. *Gut Microbes*. 2020;11(5):1324–1347. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1754714>.
 30. Sohail M.U., Al Khatib H.A., Al Thani A.A., Al Ansari K., Yassine H.M., Al Asmakh M. Microbiome Profiling of Rotavirus Infected Children Suffering from Acute Gastroenteritis. *Gut Pathog*. 2021;13(1):21. <https://doi.org/10.1186/s13099-021-00411-x>.
 31. Barbara G., Grover M., Bercik P., Corsetti M., Ghoshal U.C., Ohman L., Rajilić-Stojanović M. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2019;156(1):46.e7–58.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.011>.

Информация об авторах:

Мескина Елена Руслановна, д.м.н., заведующая отделением детских инфекций отдела терапии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24а, стр. 1; meskinaelena@rambler.ru

Ушакова Анна Юрьевна, к.м.н., ассистент курса детских инфекционных болезней при кафедре педиатрии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; vaoo_08@mail.ru

Хадисова Марима Касумовна, к.м.н., научный сотрудник отделения детских инфекций отдела терапии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24а, стр. 1; murzabekova.marina.1979@mail.ru

Сташко Татьяна Владимировна, врач инфекционного отделения, Домодедовская центральная городская больница; 142005, Россия, Московская обл., Домодедово, ул. Пирогова, д. 9; Stashko.tatyana@mail.ru

Антоненко Александра Николаевна, к.м.н., заведующая инфекционным отделением, Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, Рубцовско-Дворцовая ул., д. 1/3; medanta@mail.ru

Information about the authors:

Elena R. Meskina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Infections, Department of Therapy, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; Research Clinical Institute of Childhood; 24a, Bldg. 1, Comintern St., Moscow Region, Mytishchi, 141009, Russia; meskinaelena@rambler.ru

Anna Yu. Ushakova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Course of Pediatric Infectious Diseases at the Department of Pediatrics, Faculty of Advanced Training for Physicians, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; vaoe_08@mail.ru

Marima K. Khadisova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Pediatric Infections, Department of Therapy, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; Research Clinical Institute of Childhood; 24a, Bldg. 1, Comintern St., Moscow Region, Mytishchi, 141009, Russia; murzabekova.marina.1979@mail.ru

Tatyana V. Stashko, Doctor of the Infectious Diseases Department, Domodedovo Central City Hospital; 9, Pirogov St., Moscow Region, Domodedovo, 142005, Russia; Stashko.tatyana@mail.ru

Aleksandra N. Antonenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Infectious Disease Department, St. Vladimir's Children's City Clinical Hospital; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; medanta@mail.ru