

Консенсус экспертного совета

Дифференциальная диагностика диарейного синдрома в зависимости от его патогенеза в практике врача-педиатра, роль пробиотических лекарственных средств в его лечении

Авторы, члены экспертного совета:

чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор Горелов А.В.; д.м.н., профессор Захарова И.Н., д.м.н., профессор Макарова С.Г.; д.м.н., профессор Ших Е.В., д.м.н., профессор Новик Г.А.; д.м.н. Усенко Д.В., к.м.н., доцент Бережная И.В.

Коллегия экспертов под председательством заместителя директора ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора чл.- корр. РАН Горелова Александра Васильевича и заведующей кафедрой педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России д.м.н., профессора Захаровой Ирины Николаевны состояла из 7 человек, в нее также входили следующие эксперты: Геннадий Айзикович Новик, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского педиатрического университета и главный аллерголог-иммунолог СЗФО Минздрава РФ, Евгения Валерьевна Ших, д.м.н., профессор, директор Института профессионального образования, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Сеченовского Университета, Денис Валерьевич Усенко, д.м.н., в.н.с. клинического отдела инфекционной патологии ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Светлана Геннадьевна Макарова, д.м.н., профессор, заместитель директора и руководитель центра профилактической педиатрии НМИЦ «Здоровье детей», а также Ирина Владимировна Бережная, к.м.н., доцент кафедры педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ.

На заседании Экспертного совета 10 ноября 2021 г. был утвержден Консенсус «Дифференциальная диагностика диарейного синдрома в зависимости от его патогенеза в практике врача-педиатра», обсуждалась роль пробиотиков в качестве препаратов первой линии терапии при диарейном синдроме у детей, в частности лекарственного препарата «Бифиформ Кидс», содержащего пробиотические штаммы *Lactobacillus rhamnosus GG* и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12*, а также витаминов В1 и В6.

Консенсус Экспертного совета содержит 7 основных положений, описание которых приведено ниже.

1. Дифференциальная диагностика диареи у детей и роль нарушения баланса микрофлоры кишечника в развитии различных типов диарей

С нарушенной микробиотой ассоциирован целый ряд болезней. По своей роли в поддержании гомеостаза микрофлора кишечника не уступает другим жизненно важным органам, поэтому любые нарушения ее состава мо-

гут приводить к значительным отклонениям в состоянии здоровья [1].

Любая диарея сопровождается дисбиотическими изменениями.

Дифференциальный диагноз при диарейном синдроме проводится на основании анамнеза жизни, заболевания, сведений о наследственности, результатов клинического осмотра ребенка, а также лабораторных и инструментальных методов исследования [2].

По этиологии выделяют инфекционные и неинфекционные диареи. По длительности течения – острую диарею, когда симптомы сохраняются в течение 1–3 нед., и хроническую диарею (более 3 нед.) [2]. По данным Горелова А.В., при острых диареях микрофлора страдает в 99,9% случаев.

2. Схема выбора пробиотиков на ранних стадиях дифференциальной диагностики диарейного синдрома

Основным условием для использования пробиотических штаммов в лекарственных препаратах является их фено- и генотипическая классификация [3].

Одной из характеристик штамма, входящего в препарат для перорального приема, является выживаемость в агрессивной среде желудочно-кишечного тракта [3, 4]. Устойчивость штамма *Lactobacillus rhamnosus GG* к действию соляной кислоты, желчи и желчных кислот была изучена в доклинических экспериментах. Исследования показали, что пробиотические штаммы *Lactobacillus rhamnosus GG* обладают высокой выживаемостью в условиях агрессивной среды желудочно-кишечного тракта [5]. Устойчивость штамма *BB-12* к действию соляной кислоты и желчных кислот также была высокой [6].

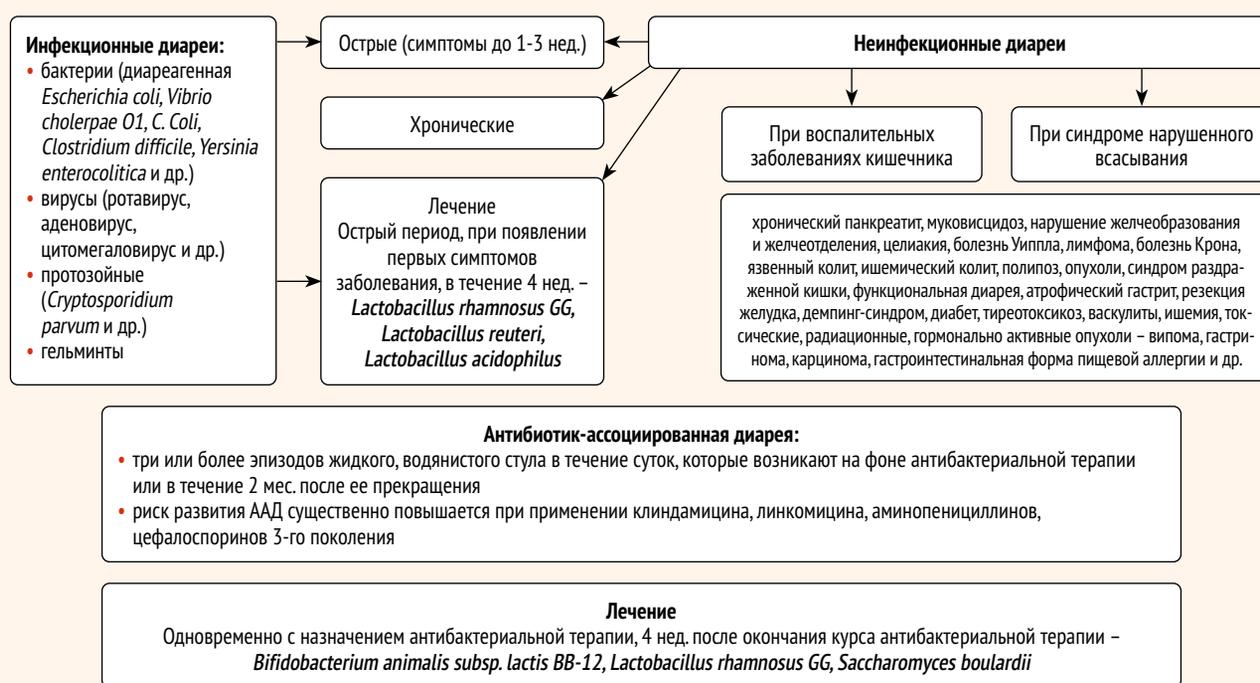
Во всех случаях диареи (инфекционной, неинфекционной, антибиотик-ассоциированной) Консенсус экспертов рекомендует на стадии диагностического и дифференциального поиска в острый период, при появлении первых симптомов заболевания, и в течение 4 нед. прием штамм-специфичных пробиотиков, таких как *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus reuteri* и *Lactobacillus acidophilus*. При подозрении на антибиотик-ассоциированную диарею, а также одновременно с назначением антибактериальной терапии и в течение 4 нед. после окончания курса антибактериальной терапии рекомендовано применение штамм-специфичных пробиотиков, таких как *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12*, *Lactobacillus rhamnosus GG* и *Saccharomyces boulardii*.

Активное лечение комбинацией пробиотиков *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 (BB-12)* в дополнение к пероральной регидратации в самом начале заболевания эффективно снижает продолжительность и интенсивность симптомов гастроэнтерита, отметили эксперты. Назначение пробиотиков *Lactobacillus*

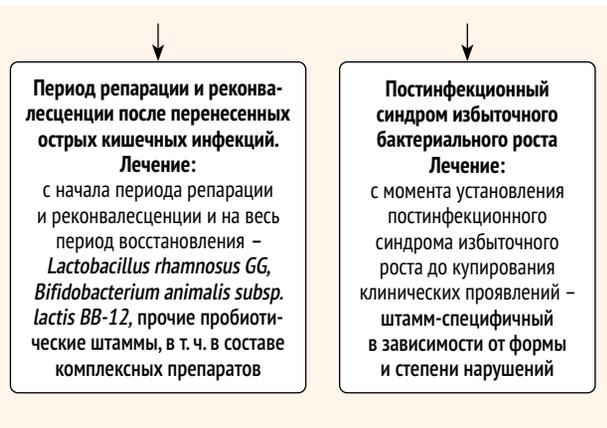
rhamnosus GG + Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 – в острый период (рис. 1). При антибиотик-ассоциированной диарее – *Lactobacillus rhamnosus GG* и *Saccharomyces boulardii*, при инфекции у детей, посещающих детские сады, – *Lactobacillus rhamnosus GG* и *Lactobacillus reuteri*, при внутрибольничной диарее – *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12* и *Streptococcus thermophilus*, при функциональной абдоминальной боли у детей – *Lactobacillus rhamnosus GG* и *Lactobacillus reuteri*.

Экспертами был утвержден алгоритм применения пробиотиков для лечения диареи у детей, представленный на рис. 1.

● **Рисунок 1.** Алгоритм применения пробиотиков для лечения диареи у детей
 ● **Figure 1.** Algorithm of probiotic treatment for diarrhea in children



● **Рисунок 2.** Рекомендации по применению пробиотиков в период восстановления после перенесенной диареи у детей
 ● **Figure 2.** Recommendations for probiotics in recovery from diarrhea in children



● **Рисунок 3.** Схема применения пробиотиков для профилактики диареи у детей
 ● **Figure 3.** Scheme for using probiotics to prevent diarrhea in children



3. Пробиотическая эффективность с точки зрения штамм-специфичности и различных заболеваний. Синергизм пробиотических штаммов

Одним из специфических, отличительных свойств пробиотиков является их способность к адгезии к слизистой кишечника. Адгезия пробиотических микроорганизмов к слизистой оболочке кишечника важна для реализации таких положительных эффектов пробиотиков в организме человека, как колонизация, подавление патогенов, иммунные взаимодействия и усиление барьерной функции кишечника [5, 6].

Способность пробиотического штамма прилипать к оболочке кишечника – очень важная характеристика для временной колонизации. LGG в составе «Бифиформ Кидс» содержит специальные ворсинки (пили). Изучение возможностей *BB-12* к адгезии в исследовании продемонстрировали также высокий уровень [5, 6].

Подавление патогенов

LGG ингибирует патогены за счет производства ингибирующих веществ (молочная кислота, бактериоцины и др.), конкуренции за питательные вещества или участки прикрепления, деградации токсинов (связывание токсинов живыми пробиотическими бактериями) и индукции иммунного ответа хозяина (влияние на секрецию цитокинов, баланс Т-хелперов 1-го и 2-го типов). *BB-12* ингибирует патогены за счет выработки антимикробных веществ, а также конкуренции за адгезию к слизистой кишечника [4, 7–9].

Усиление барьерной функции кишечника

Исследования *in vitro* показали, что *L. rhamnosus GG* является одним из лучших штаммов для усиления барьерной функции кишечника [10, 11].

По заключению Экспертного совета, сочетания *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12* и *Lactobacillus rhamnosus GG* оказывают лучший протективный эффект, чем монотерапия отдельным штаммом.

4. Антибиотики против пробиотиков: место в терапии диареи у детей, их взаимодействие и сопутствующее приращение

Терапия антибиотиками провоцирует развитие антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) у 5–50% пациентов. Это связано с нарушением состава кишечного микробиоценоза и его последствиями, такими как изменение спектра продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), нарушение микробного метаболизма углеводов и желчных кислот [12]. Известно, что каждый четвертый пациент после отмены антибактериального препарата в течение последующих 8 нед. имеет высокие риски развития антибиотик-ассоциированной диареи, зачастую с клостридиозной этиологией. При тяжелом течении ААД, связанной с *Clostridium difficile*, возможно развитие псевдомембранозного колита и токсического мегаколона. Проблема целесообразности применения пробиотиков в предотвращении *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни изучена в 23 РКИ, по результатам некоторых из них сделан вывод об эффективности применения *S. boulardii CNCM I-745*, *L. Casei DN114001*, *L. rhamnosus GG* [13].

Согласно рекомендациям Всемирного гастроэнтерологического общества (ВГО) 2017 г., применение пробиотиков предотвращает развитие ААД у детей и взрослых с высоким уровнем доказательности.

5. Пробиотический лекарственный препарат или БАД: что выбрать врачу?

Пробиотик, зарегистрированный в качестве лекарственного средства, идентифицируется как иммунобиологический лекарственный препарат, который содержит живые или инактивированные патогенные микроорганизмы (эубиотики), обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий. Лекарственный препарат всегда предпочтительней, т. к. он содержит определенный пробиотический штамм (штаммы), обладает доказанной эффективностью и жизнеспособностью штамма до окончания срока годности. Проведена и клинически доказана оценка риска и положительного эффекта при назначении пробиотико-лекарственного препарата, т. к. лекарственный препарат проходит все контрольные исследования, соответствующие нормативам испытаний лекарственных средств. Пробиотический лекарственный препарат может применяться для профилактики и лечения конкретных заболеваний, а также входить в рекомендуемые схемы лечения [14]. Первые показания в мире, по которым использовались пробиотики до настоящего момента, – это показания для применения при острых диареях, и у них на сегодняшний день остается самый высокий уровень доказательности – 1А.

6. Диарейный синдром и иммунитет. Какая между ними связь? Механизмы влияния пробиотиков на иммунные процессы в желудочно-кишечном тракте

Влияние пробиотиков и микронутриентов на функцию иммунных клеток осуществляется через ингибирование провоспалительных медиаторов, активацию противовоспалительных функций, модуляцию клеточного иммунитета, изменение функции антигенпрезентирующих клеток. Под влиянием патогенов в кишечной стенке начинает формироваться процесс воспаления благодаря повышению уровня интерлейкина 8 (ИЛ-8, IL-8), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интерферона гамма (IFNγ), так формируется локальный ответ. Также формируется иммунный системный ответ вследствие того, что под влиянием микроорганизмов происходит стимуляция толл-подобных рецепторов (TLR). В ряде исследований продемонстрирована эффективность LGG при применении у детей в отношении снижения риска заболеваний верхних дыхательных путей, средних отитов [15–17].

Таким образом, взаимодействие компонентов пробиотических бактерий с иммунокомпетентными клетками хозяина прямо или опосредованно ведет к активации местного и системного противовоспалительного иммунного ответа.

В настоящий момент очевидно, что кишечная микробиота – это мишень и для профилактической, и для терапевтической стратегии ведения пищевой аллергии. Ис-

следования показали, что *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* могут способствовать снижению риска возникновения бронхиальной астмы у детей и взрослых [18–21]. Назначение пробиотиков также играет важную роль в поддержании иммунитета при профилактике и для терапии аллергических заболеваний. Для снижения риска развития экземы World Allergy Organization (WAO) рекомендует использование пробиотиков в группах высокого риска. Витамины, входящие в состав «Бифоформ Кидс», являются важными иммунонутриентами, одновременно влияющими на метаболическую активность определенных представителей микробиоты. Витамин В1 способствует поддержанию иммунного гомеостаза, активизирует энергетический обмен [22].

7. COVID-19 и нарушение микробиоты

Обсуждая эффективность пробиотиков в лечении детей разного генеза в условиях продолжающейся пандемии COVID-19, эксперты уделили особое внимание острым вирусным инфекциям, которые могут сопровождаться поражением желудочно-кишечного и респираторного тракта. Особое внимание было уделено SARS-CoV-2. Взаимоусиливающее нарастание клинических проявлений и неблагоприятных исходов COVID-19 ассоциировано с вторичным поражением желудочно-кишечного тракта. В рамках Экспертного совета были представлены данные о частоте и динамике роста клинических проявлений поражений ЖКТ в общей популяции детей и взрослых в зависимости от циркуляции вариантов коронавируса SARS-CoV-2: при варианте альфа – 10–12%, при варианте дельта в Индии – до 80% поражения желудочно-кишечного тракта [23, 24].

Выделяют три ключевых фенотипа поражения желудочно-кишечного тракта при COVID-19. Наиболее частый – диспепсический фенотип с рвотой, тошнотой

и снижением аппетита, а также нарушением вкусовых ощущений и вздутием живота. Чаще всего он встречается у детей. Отмечается и абдоминалгический фенотип. В этом случае проводится дифференциальная диагностика с синдромом «острого живота», часть пациентов госпитализируют с подозрением на аппендицит, где он исключается. В дальнейшем при стандартном первичном обследовании на антиген вируса экспресс-тестом либо методом ПЦР выявляется возбудитель. Третий – диарейный фенотип. В этом случае диарея встречается в 15% случаев, но этот показатель может изменяться с учетом изменения циркулирующих штаммов [25].

Один из механизмов воздействия вируса SARS-CoV-2 на организм является нарушение экспрессии рецептора ACE2 и связанный с этим каскад ассоциированных механизмов, в т. ч. нарушение микробиоты, обусловленное гипоксией [26].

По мнению экспертов, пробиотики могут восстанавливать микробный пейзаж и, как следствие, дефицит нормальной микрофлоры и ее ключевые функции – метаболическую и иммунорегуляторную. Пробиотики могут оказывать прямое противовирусное действие, подавлять и регулировать экспрессию рецепторов ACE2, усиливать мукозальный иммунный барьер и регулировать активность лимфоцитов, а также препятствовать вторичной бактериальной суперинфекции, т. е. диссеминации кишечной ассоциированной микрофлоры в дыхательные пути, тем самым прекращая развитие вторичных бактериальных осложнений.

Эксперты отметили, что «Бифоформ Кидс» – это единственное на российском рынке специальное пробиотическое лекарственное средство для детей от 3 до 12 лет в форме выпуска жевательные таблетки с апельсиновым и малиновым вкусом, которые придают препарату особую привлекательность для детей.



Список литературы

- Усенко Д.В. Covid-19 и микробиом человека – «две стороны одной медали». Симпозиум COVID-19 в детской практике. М.; 2021.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Бифоформ Кидс. РУ ЛРС-009020/10.
- Захарова И.Н., Андриухина Е.Н., Дмитриева Ю.А. Алгоритм дифференциальной диагностики и лечения инфекционных и неинфекционных диарей у детей. *Эффективная фармакология. Педиатрия*. 2010;(1).
- Бельмер С.В., Ардатская М.Д. и др. *Практическая гастроэнтерология. Короткоцепочечные жирные кислоты в лечении функциональных заболеваний кишечника у детей*. 2015.
- Кайбышева В.О., Никонов Е.Л. Пробиотики с позиции доказательной медицины. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;(3):45–54.
- Chr. Hansen, Science behind LGG, WEB, October 2017.
- Probiotics and prebiotics. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, 2017. Accessed October 10, 2019.
- Azad M.B., Conelys J.G., Kozyrskyj A.L., Field C.J., Ramsey C.D., Becker A.B. et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f6471.
- Корниенко Е.А. Микробиота кишечника как ключевой фактор формирования иммунитета и толерантности. Возможности пробиотиков. *Медицинский совет*. 2020;(10):92–100.
- Seth A., Yan F., Polk D.B. et al. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;294(4):G1060–1069.
- Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Мишушкин О.Н. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(5):13–50.
- Trottein F., Sokol H. Potential Causes and Consequences of Gastrointestinal Disorders during a SARS-CoV-2 Infection. *Cell Rep*. 2020;32(3):107915.
- Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H. et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;357:1076–1079.
- Захарова И.Н., Ардатская М.Д. Метаболическая активность кишечной микрофлоры у детей на фоне применения синбиотика, содержащего *Bifidobacterium BB-12*, *Lactobacillus Acidophilus LA-5* и фруктоолигосахарид. *Педиатрия*. 2011;(3).
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеев С.А., Горелов А.В. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;(2):65–91.
- Kalliomaki M., Salminen S., Poussa T. et al. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1869–1871.
- Chr. Hansen, Science behind BB-12. 2019.
- Kumpu M., Kekkonen R., Kautiainen H. et al. Milk containing probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG and respiratory illness in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66:1020–1023.
- Mao R. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2020;5(7):667–678.
- Elazab N., Mendy A., Gasana J., Vieira E.R., Quizon A., Forno E. Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics*. 2013;132:e666–676.
- Shan Liu et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for preventing respiratory infections in children: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Indian Pediatr*. 2013;50(4):377–381.
- Горелов А.В. и др. Кишечная микробиота: современные доказательные данные эффективности применения *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium longum* в практике педиатра. *Медицинский совет*. 2018;(11):175–180. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-175-180>
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14.
- Hojdak I. et al. *Lactobacillus* GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical nutrition*. 2010;29(Suppl. 3):312–316.
- Yan F., Cao H., Cover T.L. et al. *Gastroenterology*. 2007;132(2):562–575.
- Попова Е.Н., Гордеев И.Г. Современные представления о микробиоте человека. В: Никонова Е.Л., Попова Е.Н. (ред.). *Микробиота*. М.; 2019. С. 5–19.