

Влияние пробиотиков на продолжительность осмо-секреторной диареи при острых кишечных инфекциях у детей

Е. А. Дондурей^{1,2}, И. М. Косенко^{2,3}, Е. К. Костицына², Ю. С. Полковникова², А. В. Шестакова²

¹ Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

² Детская городская клиническая больница №5 имени Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

В современных условиях острые кишечные инфекции (ОКИ) сохраняют ведущие позиции в структуре инфекционной патологии детского возраста с преобладанием вирусной этиологии заболевания и осмо-секреторным типом диареи. Пробиотики в составе комплексной терапии гастроэнтеритов у детей считаются высокоэффективными средствами. Выбор препарата ограничивается штаммами с доказанной эффективностью и осложняется большим спектром пробиотических средств на фармацевтическом рынке. **Целью** проведенного сравнительного пострегистрационного проспективного исследования была оценка эффективности и безопасности применения пробиотического препарата Адиярин Пробио при осмо-секреторных диареях у детей в условиях стационара. В исследование включено 60 госпитализированных детей в возрасте от 6 мес. до 7 лет. В результате подтверждена эффективность и безопасность Адиярин Пробио при осмо-секреторных диареях у детей, а также высокая приверженность к препарату.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, дети, осмо-секреторные диареи, пробиотики, Адиярин Пробио

The probiotics influence on the acute osmo-secretory diarrhea in children

E. A. Dondurey^{1,2}, I. M. Kosenko^{2,3}, E. K. Kostitsyna², Yu. S. Polkovnikova², A. V. Shestakova²

¹ Scientific Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

² Children's City Clinical Hospital No. 5 named after N.F. Filatov, Saint-Petersburg, Russia

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Nowadays acute gastroenteritis retains the leading infectious disorder in children, has viral etiology and osmosecretory type of diarrhea in the most cases. Probiotics are considered highly effective medicines as part of the complex gastroenteritis therapy in children. The choice of the probiotics is limited by strains with proven efficacy and complicated by a large range of commercially available probiotics. **The aim** of the comparative post-registration prospective study was to evaluate the efficacy and safety the probiotic drug Adiarin Probio for treatment of osmosecretory diarrhea inpatient children. The study included 60 hospitalized children aged 6 months to 7 years. Results: the efficacy and safety as well as high adherence to the Adiarin Probio in children with osmosecretory diarrhea were confirmed.

Keywords: acute gastroenteritis, watery diarrhea (osmo-secretory diarrhea), probiotics, Adiarin Probio

Для цитирования: Дондурей Е.А., И.М. Косенко, Е.К. Костицына, Ю.С. Полковникова, А.В. Шестакова. Влияние пробиотиков на продолжительность осмо-секреторной диареи при острых кишечных инфекциях у детей. Детские инфекции. 2023; 22(1):32-36. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-1-32-36

For citation: Dondurey E.A., I.M. Kosenko, E.K. Kostitsyna, Yu.S. Polkovnikova, A.V. Shestakova. The probiotics influence on the acute osmo-secretory diarrhea in children. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2023; 22(1):32-36. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-1-32-36

Информация об авторах:

Дондурей Елена Александровна (Dondurey E., PhD), к.м.н., старший научный сотрудник отделения РВИ у детей, Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева, DondureyElena@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2382-9172>

Косенко Ирина Максимовна (Kosenko I., PhD), к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; ikos2511@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4353-7273>

Костицына Елизавета Константиновна (Kostitsyna E.), врач-инфекционист ДГКБ №5 им. Н.Ф. Филатова; elizaveta.kostitsyna@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4375-6994>

Полковникова Юлия Сергеевна (Polkovnikova Y.), врач-педиатр ДГКБ №5 им. Н.Ф. Филатова; polkovnikova.md@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3845-0088>

Шестакова Александра Владимировна (Shestakova A.), врач-педиатр ДГКБ №5 им. Н.Ф. Филатова; a.v.titeva@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6193-2130>

Острые кишечные инфекции (ОКИ) сохраняют ведущие позиции в структуре инфекционной патологии в Российской Федерации, устойчиво занимая второе место после ОРВИ, как по заболеваемости, так и по величине экономического ущерба [1, 2]. При этом более 70% случаев регистрируется в детском возрасте, представляя собой лишь вершину айсберга из-за регистрации по обращаемости и большого числа неучтенных эпизодов желудочно-кишечной (ЖК)

дисфункции [1–4]. В то же время, даже на фоне серьезного усиления профилактических мероприятий в период пандемии COVID-19, смертность от острых гастроэнтеритов в мире стабильно входила в топ 10 ведущих причин смерти [5].

В этиологической структуре ОКИ общеизвестно преобладание вирусных агентов над бактериальными, однако в рутинной клинической практике причина ЖК дисфункции чаще остается нерасшифрованной, а старто-

вая терапия определяется на основании эпидемиологических и клинических данных, т.е. типом диареи [4, 6].

Ведущим проявлением вирусных гастроэнтеритов является осмотическая или «водянистая» диарея с явлениями метеоризма, а пусковым механизмом ее развития дисахаридазная (главным образом лактазная) недостаточность, ведущая к гиперосмолярности химуса и нарушению всасывания воды и электролитов в кишечнике.

Кроме того, немаловажным патогенетическим звеном ОКИ любой этиологии является изменение качественного и количественного состава микрофлоры ЖК тракта. Как следствие дисбиотических нарушений — повышение проницаемости кишки, развитие и усиление в ней воспалительной реакции, снижение протективных свойств муцинового слоя, усугубляющие синдром дегидратации, увеличивающие вероятность инвазии патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и утяжеление интоксикации за счет высвобождения их токсинов [7, 8].

Основными направлениями лечебных мероприятий при осмо-секреторной диарее является купирование дисахаридазной недостаточности и метеоризма (низколактозная или безлактозная диета, ферменты и др.), регидратация и этиотропная терапия, в том числе с использованием пробиотиков [9]. Действие последних обусловлено как «прямым» воздействием на возбудителей заболевания (за счет высокой антагонистической активности), так и опосредованно через стимуляцию местного (кишечного) звена иммунитета и нормализацию количественного и качественного состава микрофлоры кишечника [9–11].

Выбор пробиотика, используемого в лечении инфекционных диарей, основывается на штаммоспецифичности по наличию доказанных клинических эффектов и определен Европейской ассоциацией детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European society for paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition, ESPGHAN) в 2014 г. [9, 12].

В условиях широкого разнообразия на рынке пробиотических препаратов отечественного и зарубежного производства представляет интерес оценка их эффективности в реальной клинической практике. Кроме того, если для лекарственных средств в нормативных документах прописана необходимость в регулярной (периодической) оценке пользы и рисков, то это не касается биологически-активных добавок (БАД), которыми являются большинство пробиотиков для детей раннего возраста, выпускаемых в жидком виде [13]. Таким образом, актуальные сведения об эффективности пробиотика помогут практикующим врачам в выборе эффективных и безопасных средств в комплексной терапии ОКИ у детей.

Цель исследования: оценить влияние Адиарин Пробио на продолжительность жидкого (неоформленного) стула у детей с осмо-секреторной диареей в условиях стационара, а также определить частоту развития суперинфекций и аллергических реакций.

Материалы и методы исследования

На базе СПб ГБУЗ ДГКБ №5 им. Н. Ф. Филатова в период с апреля 2019 г. по май 2021 г. было проведено пострегистрационное проспективное исследование с группой сравнения эффективности и безопасности применения в комплексной терапии ОКИ с осмо-секреторной диареей, пробиотического препарата Адиарин Пробио (капли на масляной основе для приема внутрь), одобренное Независимым этическим советом.

В составе исследуемого препарата: пробиотический штамм *Lactobacillus rhamnosus*, LGG® с положительной рекомендацией рабочей группы ESPGHAN от 2014 г., второй штамм — *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, BB-12® является наиболее изученным штаммом бифидобактерий, однако в настоящее время причислен к 3-й группе с недостаточной доказательной базой относительно эффективности. Одна доза (6 капель) препарата содержит 10⁹ КОЕ (не менее 1 млрд) бактерий. Препаратом сравнения был отечественный пробиотический препарат Бифидумбактерин, порошок для приема внутрь, содержащий в 1 пакете не менее 500 млн (5 × 10⁸) КОЕ бифидобактерий, вспомогательное вещество — лактозы моногидрат — до 0,85 г. Оба препарата назначались в составе комплексной терапии заболевания согласно клиническим рекомендациям и инструкциям по применению: Адиарин Пробио — по 1 дозе (6 капель) 1 раз в день; бифидумбактерин — по 1 пакету 4 раза в день. Курс лечения — 14 дней.

Критерии включения:

1. Госпитализированные пациенты с ОКИ в возрасте 6 мес. — 7 лет;
2. Осмо-секреторная диарея (вирусная);
3. 1–2 сутки заболевания;
4. Наличие жидкого стула более 3 раз в день.

В исследование было включено 60 пациентов (по 30 детей в каждой группе), которым с момента поступления, согласно критериям включения и списку рандомизации (получен с использованием генератора случайных цифр в таблице EXEL), в составе комплексной терапии назначались пробиотики. Однако в ходе работы пришлось исключить 7 пациентов (6 — получавших Адиарин Пробио и 1 — получавшего Бифидумбактерин) в связи с прекращением приема препарата на разных сроках наблюдения по желанию законных представителей или невозможности связи с ними после ранней выписки.

Группы были сопоставимы по основным показателям: возрасту, срокам госпитализации, клинической картине и этиологии заболевания (табл. 1).

Подавляющее большинство (до 75,0%) вошедших в исследование пациентов — дети раннего возраста. Заболевание у всех протекало в среднетяжелой форме с симптомами интоксикации, в том числе повышением температуры в 88,0–90,0% случаев. Осмо-секреторная диарея имела место в 100,0% случаев (критерий включения) с сопоставимой частотой стула в дебюте болезни.

В результате лабораторного обследования с использованием вирусологических и бактериологических

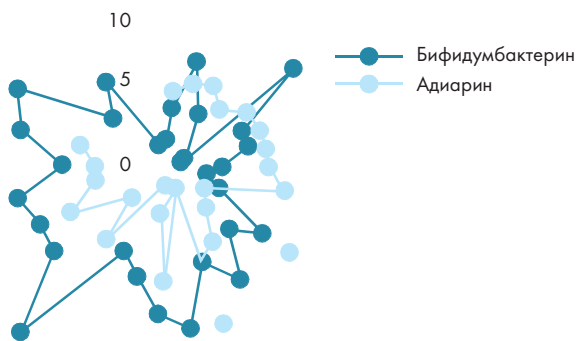


Рисунок 1. Продолжительность неоформленного стула (дни)
Figure 1. Duration of loose stool (days)

ких методов этиология заболевания осталась нерасшифрованной в 13,0–14,0% случаев. Ведущей причиной желудочно-кишечной дисфункции явилась ротавирусная инфекция, в единичных случаях — норо- и аденовирусная. Бактериальная инфекция (эшерихиоз) установлена в 4,0% в группе, получавшей Адиарин Пробио, против 7,0% случаев в группе сравнения и у всех пациентов протекала в виде микст-инфекции с ротавирусной.

За 14-дневный период наблюдения проведен анализ продолжительности разжиженного стула у детей, а также установлена частота аллергических реакций и наложения вторичной инфекции (ОРВИ или ОКИ), как во время пребывания в стационаре, так и амбулаторно (со всеми законными представителями проводилась беседа по телефону по завершении срока наблюдения).

Статистический анализ проведен с помощью программы STATISTICA 13 (Stat Soft Inc., США). Описываемые качественные показатели (представлены в виде медианы (25; 75-й процентиль) сравнивались с помощью критерия Хи-квадрат. Гипотезу о равенстве медианы

проверяли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

На фоне стандартной комплексной терапии ОКИ, протекающих с осмо-секреторной диареей (включающей безмолочную диету с исключением свежих овощей, фруктов, соков, по показаниям оральную или парентеральную регидратацию, сорбенты, симптоматические препараты) у пациентов группы Адиарин Пробио имела место меньшая продолжительность неоформленного стула: 6 (4,5; 6) дней против 7 (4; 9) дней у пациентов, получавших Бифидумбактерин (рис. 1).

Также в группе, получавшей Адиарин Пробио, отмечена тенденция к меньшей продолжительности сохранения патологических примесей в стуле (зелень, слизь) и потребности в инфузионной терапии (табл. 2). Статистическая значимость полученных закономерностей отсутствовала в связи с ограниченным числом участников исследования и может быть установлена в дальнейшем.

Помимо основной цели проведенного наблюдения, изучались дополнительные критерии эффективности. В частности, в сравниваемых группах не выявлено статистически значимых различий в частоте развития суперинфекции (ОРВИ или ОКИ) на фоне приема пробиотиков — у каждого четвертого пациента (в 25% против 24% случаев) (табл. 2). Кроме того, у получавших Адиарин Пробио не наблюдалось развития аллергических реакций против одного случая на фоне приема Бифидумбактерина (табл. 2).

В целом, использование в комплексной терапии осмо-секреторных диарей у детей пробиотиков благоприятно сказывалось на продолжительности стационарного лечения, при этом удобство однократного применения Адиарин Пробио сопровождалось большей степенью приверженности пациентов и их законных представителей к лечению.

Таблица 1. Характеристика наблюдаемых групп сравнения
Table 1. Characteristics of the observed comparison groups

	Адиарин Пробио (n = 24)	Бифидумбактерин (n = 29)	P level
Возраст, Ме (LQ; UQ), мес	16 (11; 32)	18 (12; 37)	$p > 0,05$
День госпитализации, Ме (LQ; UQ), дни	1 (1; 2)	1 (1; 2)	$p > 0,05$
Клиническая картина (абс/%):			
Лихорадка	21/88,0	26/90,0	$p > 0,05$
Интоксикация	24/100,0	29/100,0	$p > 0,05$
ЖК симптомы	24/100,0	29/100,0	$p > 0,05$
Частота стула в начале заболевания, Ме (LQ; UQ)	4 (3; 6)	5 (3; 7)	$p > 0,05$
Этиология заболевания (абс/%):			
Неуточненная	3/13,0	4/14,0	$p > 0,05$
Вирусная	21/88,0	25/86,0	$p > 0,05$
Бактериальная	1/4,0	2/7,0	$p > 0,05$
Микст-инфекция	1/4,0	2/7,0	$p > 0,05$

Адиарин® – комплекс для решения проблем диареи у детей и взрослых



3+ мес

1

Адиарин® (желатина таннат)

Помогает при любом виде диареи

- Создает на слизистой кишечника барьер, защищающий от вирусов, бактерий и токсинов
- Сокращает частоту стула уже в первые 12 часов приема¹



+



0+

2

Адиарин® Регидрокомплекс®

- Профилактика и устранение обезвоживания при диарее и рвоте
- Соответствует рекомендациям ВОЗ²

245мОсм/л



+

Реклама



0+

3

Адиарин® Пробио

- Помогает восстановить микрофлору кишечника
- Специальная комбинация штаммов с доказанным антидиарейным действием³
- Способствует защите микрофлоры от негативного влияния антибиотиков



000 «ЯДРАН», 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, оф. VII
Тел.: +7 (499) 143 33 71. email: jadran@jgl.ru, www.jgl.ru

WWW.ADIARIN.RU

Адиарин®, изделие медицинское для защиты слизистой оболочки кишечника, №РЗН 2017/5412 от 19.07.2021 г., Адиарин® Регидрокомплекс®, специализированный пищевой продукт диетического лечебного питания для детей с первых дней жизни и взрослых, RU.77.99.32.004.E.001035.03.19 от 22.03.2019 г., Адиарин® Пробио, биологически активная добавка к пище, №КЗ.16.01.98.003.E.000461.06.17 от 23.06.2017г.

1. Наблюдательное проспективное исследование с участием 2 когорт пациентов с острой диареей, принимавших желатина таннат, с оценкой показателей через 0 и 12 ч от момента начала (представлено на конференции SED — Semana de las Enfermedades Digestivas, июнь 2007, г. Мадрид)

2. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69227/WHO_FCH_CAH_06.1.pdf?sequence=1&isAllowed=y

3. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D. 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: update 2014 | J. Pediatric Gastroenterol. Nutr. 2014. Vol. 59.Nº1. P.132-152.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ



Таблица 2. Продолжительность симптомов, терапия и дополнительные критерии эффективности в группах сравнения
Table 2. Duration of symptoms, therapy and additional efficacy criteria in the comparison groups

	Адиарин Пробио (n = 24)	Бифидумбактерин (n = 29)	P level
Симптоматика:			
Интоксикация, дни	2,5 (2; 3)	2 (2; 3)	p > 0,05
Продолжительность неоформленного стула, дни	6 (4,5; 6)	7 (4; 9)	p > 0,05
Примеси в стуле, дни	1 (0; 1)	1,5 (0; 2)	p > 0,05
Терапия:			
Инфузионная, дни	2 (2; 3)	3 (2; 4)	p > 0,05
Сорбенты, дни	3 (2; 4)	3 (3; 4)	p > 0,05
Дополнительные критерии:			
Частота суперинфекций, %	25,0	24,0	p > 0,05
Частота аллергических реакций, %	0,0	3,0%	p > 0,05

Выводы:

- Применение Адиарин Пробио на ранних сроках ОКИ с осмо-секреторной диареей у детей сопровождается сокращением продолжительности неоформленного стула.
- Использование Адиарин Пробио безопасно и не вызывает увеличения частоты аллергических реакций.
- Прием пробиотиков в течение 14 дней не оказывает влияние на частоту суперинфицирования другими респираторными и кишечными возбудителями.
- Удобный способ применения Адиарин Пробио сопровождается высокой приверженностью к лечению препаратом.
- Адиарин Пробио можно рекомендовать на ранних сроках заболевания у детей раннего возраста в комплексной терапии ОКИ с осмо-секреторной диареей.

Литература / References:

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020:299. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2020:299. (In Russ.).]
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021:256. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2021:256. (In Russ.).]
3. Лобзин Ю.В., Рычкова С.В., Усков А.Н., Скрипченко Н.В., Федоров В.В. Современные тенденции инфекционной заболеваемости у детей в Российской Федерации. Кубанский научный медицинский вестник. 2020; 27(4):119–133. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-119-133>. [Lobzin Yu.V., Rychkova S.V., Uskov A.N., Skripchenko N.V., Fedorov V.V. Modern trends of infectious morbidity in children in the Russian Federation. *Kubanskiy Nauchnyy Meditsinskiy Vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020; 4(27): 119–133. (In Russ.).]
4. Плоскирева А.А., Горелов А.В. Алгоритм терапии острых кишечных инфекций у детей. Лечащий врач. 2016; 3:55.

- [Ploskireva A.A., Gorelov A.V. Algorithm of therapy of acute intestinal infections in children. *Lechashhij Vrach*. 2016; 3:55. (In Russ.).]
5. WHO global health estimates (<https://www.who.int/data/global-health-estimates>).
6. Новокшенов А.А., Мазанкова Л.Н., Учайкин В.Ф. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ОКИ у детей в зависимости от типа диареи. Лечение и профилактика. 2013; 4(8): 62–73. [Novokshonov A.A., Mazankova L.N., Uchajkin V.F. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of acute intestinal infections in children, depending on the type of diarrhea. *Lechenie i Profilaktika*. 2013; 4(8):62–73. (In Russ.).]
7. Плоскирева А.А. Пробиотическая терапия при острых кишечных инфекциях у детей. Лечащий врач. 2018; 6:20–24. [Ploskireva A.A. Probiotic therapy for acute intestinal infections in children. *Lechashhij Vrach*. 2018; 6:20–24. (In Russ.).]
8. Sekirov I., Finlay B.B. The role of the intestinal microbiota in enteric infection. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т.3: Пробиотики и функциональное питание. М.: Грантъ, 2001:286. [Sekirov I., Finlay B.B. The role of the intestinal microbiota in enteric infection. Shenderov B. A. Medical microbial ecology and functional nutrition. Vol.3: Probiotics and functional nutrition. M.: Grant, 2001:286.].
9. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным ротавирусной инфекцией. СПб., 2015:88. [Clinical recommendations (treatment protocol) of medical care for children with rotavirus infection. St. Petersburg, 2015:88. (In Russ.).]
10. Allen S.J., Martinez E.G., Gregorio G.V. et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; CD003048.
11. Quigley E.M. Gut microbiota and the role of probiotics in therapy. *Curr Opin Pharmacol*. 2011; 11(6):593–603.
12. Hojsak I., Fabiano V., Pop T.L., Goulet O. et al. Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. *Acta Paediatr*. 2018; Jun 107(6):927–937. DOI: 10.1111/apa.14270.
13. ICH guideline E2C (R2) on periodic benefit-risk evaluation report (PBRER). January 2013 EMA/CHMP/ICH/544553/1998.

Статья поступила 15.01.2022

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить. Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflicts of interest, financial support, which should be reported