

# Роль пробиотиков в терапии острой ротавирусной инфекции у детей

И.М.Щербенков

Консультативно-диагностический центр многопрофильной клиники «Центр эндохирургии и литотрипсии», Москва

## Введение

Ротавирусная инфекция (РВИ) занимает особое место в структуре острых кишечных заболеваний развитых стран. По данным Всемирной организации здравоохранения, заболеваемость в разных государствах колеблется в очень широких пределах: от 250 до 3 тыс. на 100 тыс. детей. Ежегодно в США наблюдают свыше 1 млн случаев тяжелых ротавирусных диарей среди пациентов в возрасте от 1 до 4 лет. Массовые скрининговые обследования детей, проведенные в этой стране, показали, что еще до начала программы вакцинации против РВИ 80% детей были серопозитивны, что прямо свидетельствовало о ранее перенесенной ими инфекции.

Статистика показывает, что ротавирусный гастроэнтерит обнаруживается преимущественно у детей самой ранней возрастной группы. Так, в первые 4 года жизни РВИ выявляется в 80,4%, в возрастной группе 5–9 лет – всего лишь в 19,6%. Именно РВИ у детей первых лет жизни наиболее часто становится причиной развития тяжелой диареи и обезвоживания, а в странах третьего мира лидирует в структуре заболеваемости и смертности среди детей грудного и раннего возраста (рис. 1).

## Этиология

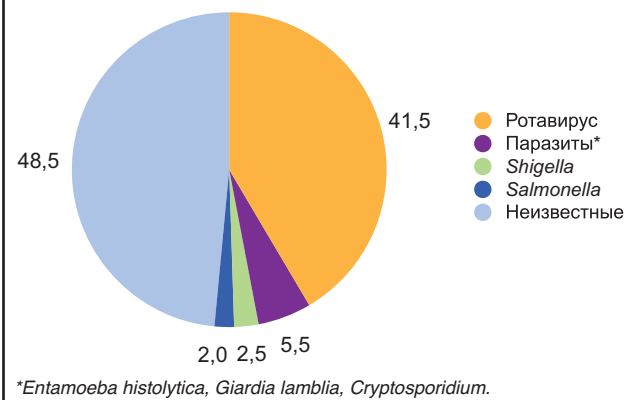
Ротавирусы – представители семейства *Reoviridae* – большой группы вирусов, вызывающих гастроэнтерит у птиц и млекопитающих, в том числе у многих домашних животных и человека. Впервые ротавирусы были описаны в 1973 г. как этиологический фактор гастроэнтерита у человека на основании обнаружения вирусных частиц при электронной микроскопии биоптатов дуоденальной слизи, полученных у детей, госпитализированных по поводу острого небактериального гастроэнтерита.

Ротавирусы внешне представляют микроорганизмы диаметром 100 нм. Свое название этот тип вирусов получил от латинского слова *rota* – колесо, потому что вирусные частицы имеют соответствующий вид. Трехслойная капсула определяет высокую устойчивость ротавируса к агрессивным внешним факторам.

Геном ротавируса состоит из 11 сегментов двухцепочечной РНК, каждый из которых кодирует структурные протеины вириона (VP) и неструктурные белки [2, 3]. Вирусная частица имеет трехслойный икосаэдрический капсид диаметром около 70 нм. В состав наружной оболочки вируса входят структурные белки VP4 и VP7, которые в организме человека вызывают выработку нейтрализующих антител и определяют возникновение противовирусного иммунитета. Внутренняя оболочка состоит преимущественно из структурного белка VP6, являющегося групповым и субгрупповым антигеном. Неструктурные белки выполняют разные функции, в том числе отвечают за репликацию вируса, связывание РНК, эндотоксическую активность, сборку вируса. Неструктурный NSP4-пептид принимает непосредственное участие в формировании основного клинического проявления РВИ – диареи, реализуя «секреторную» причину водно-электролитных нарушений.

Групповая и типовая гетерогенность ротавирусов способствует развитию повторных заболеваний этой инфекцией. Вероятность повторного заражения на первом году жизни составляет ~30%, а к двум

Рис. 1. Основные возбудители острой диареи у детей по результатам исследования, % [1].



годам фактически 70% детей переносят РВИ уже дважды.

Возбудитель устойчив к внешней среде, выдерживает воздействие эфира, хлороформа, ультразвука. Дезинфектант при этой инфекции – 95% этанол, более эффективный, чем, например, хлорамин или формальдегид; на передачу РВИ можно лишь относительно повлиять соблюдением санитарно-гигиенических условий. Об относительности этих мероприятий говорят данные об одинаковой частоте РВИ в странах с разным уровнем развития системы здравоохранения.

## Эпидемиология

Особенность эпидемического процесса при РВИ – достаточно четко выраженная зимне-весенняя сезонность, хотя спорадические случаи заболевания регистрируются в течение всего года. В исследованиях было показано, что при температуре воздуха 5°C регистрируются лишь единичные случаи РВИ, если же она опускается ниже 0°C – заболеваемость достигает своего максимума.

Основной механизм передачи – фекально-оральный, реализуемый с участием разных путей и множества факторов передачи. Зарегистрированы водные и пищевые вспышки РВИ. При спорадической заболеваемости распространение ротавируса осуществляется преимущественно контактным путем.

РВИ отличается высокой контагиозностью, хотя бы однажды с ней встречается каждый ребенок в первые годы жизни. Ротавирусы – самая частая причина внутрибольничной кишечной инфекции, особенно среди новорожденных недоношенных детей и больных раннего возраста. Внутрибольничному инфицированию содействуют холодный сезон, длительное пребывание детей в стационаре, способность вирусов долго сохранять жизнеустойчивость на твердых поверхностях. Существенную роль в передаче ротавирусов играет и медицинский персонал. Так, по результатам одного из исследований, у 20% сотрудников стационара в сыроворотке крови были обнаружены иммуноглобулин (Ig) М-антитела к ротавирусу и в кале – ротавирусный антиген.

Воздушно-капельный механизм передачи ротавируса до настоящего времени является предметом обсуждения. В пользу этой гипотезы говорят факт нали-

чия катарального синдрома (до 50–75%) у больных ротавирусным гастроэнтеритом, вирусные поражения слизистых среднего уха и придаточных пазух носа. Отечественные исследователи методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) даже смогли выделить РНК вируса из слюны 43,6% детей, больных ротавирусным гастроэнтеритом. Однако все попытки обнаружить ротавирусы в носоглоточных смывах с помощью электронного микроскопа заканчивались неудачей. Не исключено, что при внебольничном инфицировании ротавирусами развитие катарального синдрома связано с сопутствующей респираторной вирусной инфекцией.

Источник инфекции – больной манифестной или стертой формой заболевания или вирусоноситель. Вирусы в фекалиях заболевших появляются одновременно с развитием клинических симптомов, причем наибольшая их концентрация (до  $10^9$ – $10^{11}$  вирусных частиц в 1 г) регистрируется в первые 3–5 дней болезни. В эти дни пациенты представляют наибольшую эпидемическую опасность. Выделение возбудителя уменьшается по мере нормализации стула и длится обычно не более 10–14 дней. Примерно у 70% детей экскреция ротавирусов продолжается до 20-го дня при отсутствии каких-либо симптомов болезни.

РВИ – частое, но излечимое заболевание с развитием сероспецифического иммунитета. Защитный потенциал перекрестного иммунитета остается неполным, инфицирование одним серотипом не предотвращает заболевания ротавирусным гастроэнтеритом с другим серотипом.

### Патогенез заболевания

Репликация вируса происходит в клетках ворсинчатого эпителия тонкой кишки. Ротавирусы оральным путем попадают в тонкий кишечник. Под влиянием вирусных частиц происходит повреждение эпителиальных клеток на вершине ворсинок и их отторжение, что провоцирует ускоренное продвижение эпителиоцитов от основания ворсинки к ее поврежденной верхушке. Клетки не успевают дифференцироваться и формируют на ворсинке функционально незрелый слой эпителиоцитов, не способных полноценно обеспечивать процессы пристеночного пищеварения, в первую очередь в виде развития ферментативной (преимущественно дисахаридазной) недостаточности. В результате повышается концентрация этих веществ, обладающих высокой осмотической активностью, изменяются процессы резорбции воды и электролитов в содержимом тонкой кишки, развивается осмотическая диарея.

Сегодня обычно рассматриваются 3 механизма, способствующих развитию диареи при ротавирусной инвазии: помимо нарушения пристеночного пищеварения в результате повреждения ворсинок энтероцитов происходит стимуляция вегетативной нервной системы, тонкой кишки и активация энтеротоксической активности неструктурных протеинов ротавирусов NSP4.

В исследованиях на животных моделях было выяснено, что NSP4 или один из ее пептидов может вызывать диарею даже при отсутствии гистологических повреждений посредством повышения внутриклеточной концентрации ионов кальция, что нарушает электролитный гомеостаз. РВИ, оказывая стимулирующее действие на вегетативную нервную систему тонкой кишки, усиливает секрецию жидкости и электролитов в просвет кишки и увеличивает интестинальную моторику, усугубляя водянистую диарею и укорачивая время эвакуации кишечного содержимого из кишечника.

Воспалительная реакция слизистой оболочки кишки выражена достаточно умеренно и не играет ведущей роли в патогенезе болезни. Гистологическое исследование биоптатов слизистой кишки при РВИ характеризуется изменениями в виде поверхност-

ного, минимально выраженного катарального энтерита и колита с незначительной дистрофией эпителия. При электронной микроскопии в просвете кишки, а также в эпителии и в фагоцитах собственной оболочки обнаруживаются вирусные частицы. На более поздних стадиях болезни начинают проявляться признаки воспалительного процесса: увеличенная секреция слизи, наличие в ворсинках избыточного количества лимфоцитов и инфильтрация стромы лимфоцитами, плазмócитами и эозинофильными лейкоцитами.

Диарея при ротавирусном гастроэнтерите может приводить к значительной дегидратации, метаболическому ацидозу и истощению запасов калия. Мальабсорбция углеводов и диарея продолжают до восстановления ворсинчатого эпителия. Выделение ротавирусных частиц со стулом происходит в течение всего периода регенерации энтероцитов.

Защита пораженного организма от РВИ осуществляется взаимодействием активного и пассивного, общего и местного иммунитета в сочетании с влиянием факторов неспецифической резистентности. Максимальное значение IgM-антител можно обнаружить к 10–14-му дню от начала заболевания. Их титр снижается постепенно, в течение последующих 6–10 нед. Антитела класса IgG появляются в конце 1-й недели болезни, достигают своего максимума через 3–4 нед и сохраняются, по данным разных авторов, на протяжении 40 нед и более. Часть вирусов, попавших на слизистые оболочки, нейтрализуется секреторными IgA-антителами, которые появляются в первые 2 нед с момента инфицирования. При повторной РВИ в крови практически одновременно появляются Ig всех 3 классов, обуславливая развитие относительно легкой формы заболевания.

Для детей первого года жизни ведущую роль играет пассивный иммунитет, противоротавирусные IgG ребенок получает трансплацентарно. Однако в активной защите против ротавируса имеет значение сочетание влияния секреторного IgA и неспецифического фактора – ингибитора трипсина, которые содержатся в грудном молоке. Инфекционная активность возрастает при добавлении протеолитических ферментов – трипсина, панкреатина, эластазы.

### Клиническая картина

Инкубационный период болезни обычно не превышает 2 дней, но иногда может продолжаться до 7 дней. Начало – острое. Развернутая клиническая картина формируется в первые сутки заболевания. У 90% детей проявляется в виде триады симптомов – диарея, лихорадка и повторная рвота.

Для РВИ характерна профузная водянистая диарея (до 10–20 эпизодов в сутки), которая регистрируется у всех больных с первых часов заболевания. Стул желтого или желто-зеленого цвета, как правило, патологические примеси (слизь, кровь) отсутствуют. К другим наиболее частым проявлениям ротавирусного гастроэнтерита относят боль в животе (35% детей), метеоризм (60%).

Симптомы интоксикации обнаруживают у большинства детей, они неспецифичны. Отмечаются вялость, слабость, сонливость, резкое снижение аппетита. Лихорадка имеет место более чем у 90% больных, обычно не превышая 38°C, но у 1/3 госпитализированных детей раннего возраста превышает 39°C. Как правило, гипертермия предшествует развернутой клинической симптоматике. Длительность температурной реакции в 60% случаев составляет от 3 до 7 сут.

РВИ вызывает заболевание разной степени тяжести: от бессимптомного течения или легкой диспепсии до тяжелого профузного поноса с жизнеугрожающей дегидратацией. В большинстве случаев инфекция протекает в стертой форме или в виде легкого гастроэнтерита и не требует госпитализации.

РВИ нередко (от 35 до 70% заболевших) сопровождается умеренными катаральными явлениями в виде ги-

перемии и зернистости мягкого неба, задней стенки глотки, миндалин, ринита, конъюнктивита. Катаральный синдром отмечается в первые дни заболевания, имеет невыраженный характер и полностью купируется через 3–4 дня. Предполагается, что синдром обусловлен непосредственным действием вируса на слизистую оболочку респираторного тракта или проявляется сочетанным действием ротавирусной и респираторной инфекций.

### Критерии диагностики

Предварительная диагностика РВИ основывается на:

- клинической симптоматике (триада симптомов: диарея, рвота, лихорадка);
- возрасте больного (в типичных случаях от 6 до 24 мес);
- сезонности заболевания (холодные месяцы в странах с умеренным климатом).

В лабораторных анализах в первые сутки болезни нередко отмечаются повышение скорости оседания эритроцитов, нейтрофильный лейкоцитоз, который на фоне регидратации обычно на 2-й неделе заболевания сменяется умеренной лейкопенией и лимфоцитозом. На 7–10-е сутки болезни иногда отмечается эозинофилия крови с превышением нормы по количеству эозинофилов в 2–3 раза. Остальные показатели, включая уровень С-реактивного белка, прокальцитонина, остаются в пределах нормы на всем протяжении болезни. Изменения в анализах мочи регистрируются преимущественно у больных с тяжелыми формами РВИ и также неспецифичны: протеин-, лейкоцит- и эритроцитурия; возможно появление гиалиновых цилиндров.

Каловые массы обычно не содержат крови, в них могут обнаруживаться в большом количестве слизь, лейкоциты в кале обнаруживаются менее чем в 15% случаев.

Однако, поскольку РВИ в форме гастроэнтерита имеет сходную клиническую картину с другими инфекционными гастроэнтеритами, диагноз желательно подтвердить лабораторными тестами. В настоящее время может быть использован целый комплекс лабораторных исследований, направленных на обнаружение цельных VP и вирусных антигенов, вирусной РНК, а также специфических антител.

Для выявления самого вируса и его антигенов используют электронную микроскопию, диффузную преципитацию, латекс-агглютинацию, иммуноферментный анализ, реакцию иммунофлюоресценции, иммуноэлектрофорез и др. Электронная микроскопия, позволяющая непосредственно визуализировать вирус, хотя и признана «золотым стандартом» в диагностике вирусной инфекции, остается достаточно дорогой для рутинного использования.

В настоящее время в педиатрической практике для верификации РВИ наиболее широко используются иммуноферментный анализ и латекс-агглютинация. Иммуноферментный анализ имеет большую чувствительность, чем электронная микроскопия, и является высокоспецифичным методом; количество ложноположительных результатов не превышает 3–5%. Метод латекс-агглютинации также обладает удовлетворительными параметрами чувствительности и специфичности, не требуя к тому же дорогостоящего оборудования для его выполнения. В последние годы для быстрой диагностики нередко используются специальные тест-системы, в основе которых лежит иммунохроматографический метод. С его помощью возможно выявление ротавирусных антигенов при их концентрации в фекалиях – 50 нг/мл. Чувствительность этого метода в 10 раз превышает таковую латекс-агглютинации и сравнима по чувствительности с иммунофер-



ментным анализом. В специальных исследованиях установленная чувствительность иммунохроматографического метода составила 100%, а специфичность – 98%.

ПЦР-диагностика используется для выявления ротавируса пока недостаточно широко, преимущественно в научных исследованиях, что связано с высокой стоимостью специального оборудования. Вместе с тем чувствительность ПЦР-диагностики высока, метод позволяет выявлять разные антигены ротавирусов. Однако есть исследования, которые показывают, что чувствительность ПЦР сравнима с иммуноферментным анализом, причем при использовании ПЦР положительные результаты имеют до 18% клинически здоровых людей, в связи с этим в практике оптимальным методом диагностики считается иммуноферментный анализ.

### Аспекты терапии РВИ

Вследствие отсутствия специфической антиротавирусной терапии, лечение симптоматическое и направлено, в первую очередь, на борьбу с дегидратацией, интоксикацией.

*Основной принцип терапии РВИ – раннее начало терапии с учетом тяжести течения, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний, а также возраста ребенка и его преморбидного фона.* Наиболее серьезный симптом РВИ – развитие дегидратации. Это связано с анатомо-физиологическими особенностями детей: преобладанием объема внеклеточной жидкости по сравнению со взрослыми, развитой сосудистой системой желудочно-кишечного тракта, сниженной концентрационной способностью почек, которые увеличивают риск и скорость развития тяжелой дегидратации. Именно степень обезвоживания у детей определяет тяжесть течения заболевания. Оценка данной степени определяет характер и объем проводимой регидратационной терапии.

Сравнивая массу тела ребенка до диареи с массой на фоне заболевания (на момент осмотра), можно определить степень дегидратации. При потере жидкости 15–20% от массы тела возникают выраженные метаболические изменения в органах и тканях. Потеря более 20–22% воды несовместима с жизнью. В тех случаях, когда исходный показатель массы тела ребенка неизвестен, степень эксикоза можно определить по клиническим симптомам.

#### 1-я степень дегидратации (легкая степень тяжести)

Возникает почти в 90% случаев острых диарейных заболеваний у детей, составляющих контингент амбулаторных больных. Слизистые оболочки полости рта и конъюнктивы глаз достаточной влажности. Стул – 3–5 раз в сутки, рвота редкая. Дефицит массы тела не превышает 5%.

#### 2-я степень дегидратации (средняя степень тяжести)

Развивается в течение 1–2 сут при наличии клинически учащенного стула до 10 раз в сутки, рвоты. Наблюдаются беспокойство, сухость слизистых оболочек, лабильность пульса, умеренная тахикардия, снижение эластичности кожи (замедление расправления кожной складки до 2 с), снижение тургора тканей, умеренное западение большого родничка.

#### 3-я степень дегидратации (тяжелая дегидратация)

Клиническая картина при этой степени обезвоживания соответствует гиповолемическому шоку. Основные симптомы: сухость слизистой оболочки полости рта, маскообразное лицо, значительное западение большого родничка и глазных яблок, несмыкание век, сухость роговицы, цианоз (на начальных этапах – акроцианоз) и мраморный рисунок кожи, похолодание конечностей, выраженная тахикардия. Арте-

риальное давление снижено, олиго- или анурия, явления декомпенсированного метаболического ацидоза. Сознание нарушено, реакция на раздражители отсутствует.

**Регидратация** состоит из 2 этапов:

- 1) восполнение дефицита жидкости и электролитов;
- 2) профилактика дегидратации при продолжающейся диарее.

Внутривенное введение жидкости необходимо при:

- тяжелой дегидратации (потеря жидкости 10% и более);
- развитии гиповолемического шока;
- неукротимой рвоте;
- сочетании эксикоза (любой степени) с тяжелой интоксикацией;
- неэффективности пероральной регидратации в течение суток.

Адекватная пероральная регидратация позволяет быстро восстановить водно-солевой баланс детского организма и снизить необходимость проведения инфузионной терапии на 90%.

### Объем и состав питания

Определяются возрастом детей, тяжестью заболевания, характером предшествующего вскармливания. Голodание не является целесообразным, так как без адекватного питания диарея обычно усиливается. Показана соответствующая возрасту диета, в том числе продолжение грудного вскармливания, поскольку в грудном молоке содержатся факторы, облегчающие течение болезни. При искусственном вскармливании целесообразно перевести ребенка на низколактозные и безлактозные смеси, в связи с относительной лактазной недостаточностью у детей с ротавирусным гастроэнтеритом. Во время острого периода РВИ рекомендуется ограничить прием более взрослыми детьми углеводов, молока, исключить свежие овощи и фрукты, мясо и рыбу.

### Энтерол

Поскольку при ротавирусном гастроэнтерите имеет место нарушение микробиоценоза кишечника, целесообразно включение в комплексную терапию **пробиотиков и симбиотиков**. В ряде исследований доказана эффективность пробиотических препаратов в комплексе терапии РВИ, в связи с чем интерес представляет препарат Энтерол, эффективность лечения которым у пациентов с диарейным синдромом, в том числе и при РВИ, имеет широкую доказательную базу. Созданный на основе штаммов дрожжевых грибов группы актиномицет *Saccharomyces boulardii*, Энтерол включен в рекомендации 4 международных ассоциаций: ESPGHAN (The European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), NICE (The National Institute for Health and Care Excellence), Iberic-Latin American Guidelines, WGO (The World Gastroenterology Organisation) как пробиотик с доказанной эффективностью.

В рамках симптоматической терапии становится важным антисекреторный эффект Энтерола, связанный с продукцией белка, не обладающего протеолитической активностью, но способного ингибировать синтез циклического аденозинмонофосфата, что ведет к снижению секреции воды и электролитов в просвет кишечника и уменьшению диареи.

Достоинство Энтерола ассоциировано с достоверным нормализующим действием *S. boulardii* на ферменты щеточной каемки (дисахаридазы, щелочная фосфатаза), функционирование которых нарушается при РВИ. Этот трофический эффект на слизистую оболочку может быть обусловлен разными механизмами: во-первых, за счет влияния полиаминных соединений (спермидин, спермин, путресцин); во-вторых, за счет восстановления пула короткоцепочечных жирных кислот до нормальных значений.

Несомненный интерес к Энтеролу связан с данными о способности регулировать воспаление в стенке кишечника. С учетом новых данных механиз-

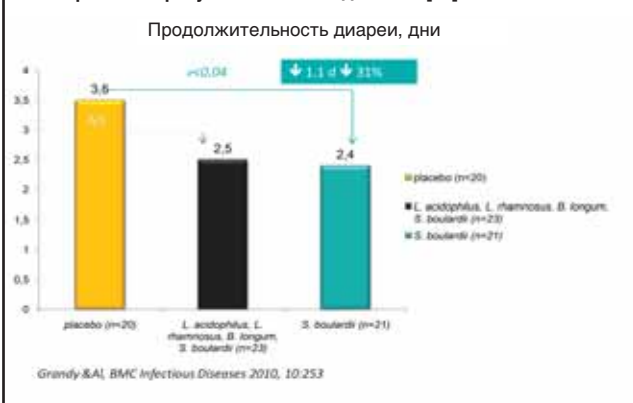
подавления нуклеарного транскрипционного фактора  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) зависит от селективного блокирования деградации субъединицы I $\kappa\text{B}$ - $\alpha$ , что приводит к секвестрации NF- $\kappa\text{B}$  в цитоплазме с соответствующим снижением продукции ряда провоспалительных медиаторов (например, интерлейкина-8). Согласно другим сведениям *S. boulardii* может уменьшать уровень таких высокоактивных молекул, как NO-синтаза, вызывая ослабление синтеза NO из аргинина, и далее – стабилизацию вазодилатации, транспорта воды и электролитов, вторично смягчая негативные эффекты воспалительного процесса. Доказана также терапевтическая противовоспалительная активность *S. boulardii* за счет снижения секреции интерлейкина-8 и продукции фактора некроза опухоли  $\alpha$ , ограничения инфильтрации Т-хелперов типа 1 в воспаленную толстую кишку.

Эффективность применения Энтерола при острой диарее разного генеза доказана в целом ряде исследований. Так, в метаанализе, проведенном в 2006 г. и оценивающим эффективность *S. boulardii* в терапии острой инфекционной диареи у детей, были изучены следующие электронные базы данных с целью поиска значимых исследований по оценке применения *S. boulardii* при острой инфекционной диарее: MEDLINE (The MEDLARS-ON-LINE), EMBASE, CINAHL (The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature) и Кохрановская электронная библиотека. Данные 5 рандомизированных клинических исследований (РКИ) [1, 4–8] с участием 619 пациентов были включены в исследование. Комбинированные данные 4 РКИ демонстрируют, что *S. boulardii* значительно сокращает длительность диареи по сравнению с контролем. Объединенное среднее различие составило 1,1 дня (95% доверительный интервал – ДИ от 1,3 до 0,8) в фиксированной модели и оставалось значительным при модели случайного эффекта. Прием *S. boulardii* значительно снижал риск развития диареи в 3, 6 и 7-й дни. Кроме того, риск развития диареи, длящейся дольше 7 дней, был значительно ниже в группе, принимавшей *S. boulardii*, по сравнению с контрольной группой (одно РКИ,  $n=88$ , относительный риск – ОР 0,25, 95% ДИ 0,08–0,83, 95% ДИ 3–20). Анализ данных, полученных при этих РКИ, показал, что применение *S. boulardii* у здоровых детей и детей с острыми инфекционными гастроэнтеритами по сравнению с контрольной терапией связано с умеренным терапевтическим эффектом, воспроизводимым в независимости от методов измерения конечного результата (т.е. длительность диареи, возможность случайного выздоровления или риск диареи в определенные временные интервалы, количество эпизодов стула и длительность госпитализации).

Проведенное в Италии многоцентровое РКИ [9] позволило сравнить эффективность 5 пробиотических препаратов (включая *S. boulardii*) у детей в возрасте 3–36 мес, которым случайным образом назначили или только регидратацию (контрольная группа), или регидратацию совместно с 1 из 5 пробиотиков (*Lactobacillus rhamnosus* штамм GG, *S. boulardii*; *Bacillus clausii*; смесь *Lactobacillus delbrueckii* вариант *bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium bifidum* или *Enterococcus faecium* SF68). В исследовании участвовал 571 ребенок. Средняя продолжительность регидратирующей терапии составила 115,5 ч. Отличий в группе, принимавшей *S. boulardii*, по сравнению с контрольной группой отмечено не было. Однако это исследование не лишено недостатков, основным из которых считается то, что оно не является слепым. Все перечисленное, а также некоторые другие факторы (исследование проводилось амбулаторно) могут объяснить, почему прием *S. boulardii* не продемонстрировал эффект в данном исследовании.

Следующее исследование было проведено [2] с участием 100 детей с острой диареей. Прием *S. boulardii*

Рис. 2. Продолжительность лечения в зависимости от проводимой терапии по результатам исследования [11].



снижил длительность диареи по сравнению с плацебо ( $3,08 \pm 0,95$  против  $4,68 \pm 1,23$  дня соответственно).

Упомянутый метаанализ был обновлен с учетом новых данных. По совокупности данных, 6 РКИ с участием 756 детей *S. boulardii* по сравнению с плацебо или отсутствием приема сокращали длительность диареи на 22 ч (среднее отличие – 22, ДИ от –26 до –18) [26].

Представляют интерес результаты двойного слепого рандомизированного исследования у детей с персистирующей диареей, проведенного исследователями из Аргентины, поскольку у 27% включенных в исследование детей был выявлен ротавирус [10]. Группы детей получали пастеризованное коровье молоко с добавлением 2 штаммов *Lactobacillus casei* и *L. acidophilus* (штаммы CERELA) в количестве  $10^{10}$ – $10^{12}$  КОЕ/г ( $n=30$ ), или лиофилизированные *S. boulardii* в количестве  $10^{10}$ – $10^{12}$  КОЕ/г ( $n=30$ ), или пастеризованное коровье молоко в качестве плацебо ( $n=29$ ) 2 раза в день в течение 5 дней. Кишечные патогены (ротавирус, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*) были выделены из образцов стула у 40% пациентов, 27% образцов содержали ротавирус. Прием *Lactobacillus* и *S. boulardii* значительно снизил количество эпизодов стула в течение дня ( $p<0,001$ ) и длительность диареи ( $p<0,005$ ). Одновременно 2 пробиотика значительно снизили рвоту по сравнению с плацебо ( $p<0,002$ ). Отличий при терапии в зависимости от вида ротавируса не было.

В 2010 г. были опубликованы данные двойного слепого РКИ, целью которого было сравнить эффективность применения пробиотиков в терапии острой ротавирусной диареи у детей в возрасте от 1 до 23 мес [11]. Дети были распределены на 3 группы, в зависимости от получаемой терапии. Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась регидратационная терапия. Помимо этого пациенты 1-й группы получали плацебо, 2-й – *S. boulardii*, 3-й – пробиотик, в состав которого входили: *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium longum* and *S. boulardii*. Согласно полученным результатам применение *S. boulardii* позволило уменьшить длительность диареи на 31,4% и сократить лихорадочный период на 73% по сравнению с плацебо (рис. 2).

#### Список использованной литературы

1. Kurugol Z, Koturoglu G. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr* 2005; 94: 44–7.
2. Htwe K, Yee KS, Tin M, Vandenplas Y. Effect of *Saccharomyces boulardii* in the treatment of acute watery diarrhea in Myanmar children: a randomized controlled study. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 78: 214–6.
3. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. *Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2007; 4: 16.
4. Castaneda C, Garcia E, Santa Cruz M et al. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with chronic diarrhea, especially cases due to giardiasis. *Rev Mex Pueric Pediatr* 1995; 2: 12–6.

5. Billoo AG, Memon MA, Khaskbeli SA et al. Role of a probiotic (*Saccharomyces boulardii*) in management and prevention of diarrhoea. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4557–60.
6. Hafeez A, Tariq P, Ali S et al. The efficacy of *Saccharomyces boulardii* in the treatment of acute watery diarrhea in children: a multicentre randomized controlled trial. *J Coll Phys Surg Pakist* 2002; 12: 432–4.
7. Szajewska H, Skórka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 257–64.
8. Villarruel G, Rubio DM, Lopez F et al. *Saccharomyces boulardii* in acute childhood diarrhea: a randomized controlled study. *Acta Paediatr* 2007; 96: 538–41.
9. Canani RB, Cirillo P, Terrin GA et al. Probiotics for treatment of acute diarrhea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ* 2007; 335: 340–7.
10. Gaon D, Garcia H, Winter L et al. Effect of *Lactobacillus* strains and *Saccharomyces boulardii* on persistent diarrhea in children. *Medicina (B Aires)* 2003; 63: 293–8.
11. Grandy G et al. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhea. *BMC Infectious Diseases* 2010; 10: 253.
12. Adam J, Barrett-ballet C. Essays cliniques controles en double insude 1 & Ultra-levure leophilisee. Etude multicenterque par 25 medicina de 388 cas. *Med Chir Dig* 1976; 5: 201–5.
13. Surawicz CM et al. *Gastroenterology* 1989; 84: 1285–7.
14. McFarland LV, Bernasconi P, Boulard S. A review of an innovative bio therapeutic agents. *Mickobiol Ecol Health Dis* 1993; 6: 157–71.
15. Бабанов СА. Эффективность пробиотиков с позиции доказательной медицины. *Участковый терапевт*. 2012; 4: 15.
16. Гриневич ВБ, Успенский ЮЛ, Добрынин ВМ, Захарченко ММ. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике. Учеб.-метод. пособие. СПб, 2003.
17. Барановский АЮ, Кондрашкина ЭА. Дисбактериоз кишечника. 3-е изд. Сер. «Краткое руководство». СПб.: Питер, 2007.
18. Ключарева АА, Раевнев АЕ, Малявко ДВ, Панько ОА. Ротавирусная инфекция у детей. *Медицинские новости*, 2002.
19. Михайлова ЕВ, Левин ДЮ. Ротавирусная инфекция у детей: современное представление о вопросах этиологии, патогенеза и профилактики заболевания. *Инфекционные болезни*. 2004; 2 (4): 70–5.
20. Куличенко ТВ. Ротавирусная инфекция у детей. *Вопр. диагностики в педиатрии*. 2009; 2: 17–23.
21. Анохин ВА, Халиуллина С.В., Бижкинина О. И., Сушников К.В. Ротавирусная инфекция у детей: аспекты диагностики и лечения. *Практ. медицина*. 2009; 7 (39).
22. Васильев БЯ, Васильева Р.И., Лобзин Ю.В. Острые кишечные заболевания. Ротавирусы и ротавирусная инфекция. СПб.: Лань, 2000.
23. Castagliuolo I, Riegler MF, Valenick L et al. *Saccharomyces boulardii* protease mediates *Clostridium difficile* toxin A and B effects in human colonic mucosa. *Infect Immun* 1999; 67: 302–7.
24. Girard P, Pansart Y, Lorette I et al. Dose–response relationship and mechanism of action of *Saccharomyces boulardii* in castor oil-induced diarrhea in rats. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 770–4.
25. Cetina-Sauri G, Busto GS. Therapeutic evaluation of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhea. *Ann Ped* 1994; 6: 397–400.
26. Vandenplas Y. Применение *Saccharomyces boulardii* у детей. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 253–65.