

# Застосування пробіотиків різних груп у комплексній терапії ротавірусної інфекції у дітей раннього віку

С.О. Мокія-Сербіна, В.А. Шелевицька, А.І. Шелевицька  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

У дослідженні представлені результати аналізу ефективності застосування пробіотиків різних груп у комплексній терапії ротавірусної інфекції у дітей раннього віку. Проведене клінічне оцінювання застосування пробіотиків: *Lactobacillus reuteri* Protectis, *Lactobacillus acidophilus* (sp. L. Gasseri), *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium*, *Bacillus Subtilis* і *B. Licheniformis*, *Bacillus clausii*, *Bacillus subtilis* УКМ В-5020.

**Ключові слова:** ротавірусна інфекція, діти раннього віку, пробіотики.

Гострі кишкові інфекції (ГКІ) у дітей є актуальною проблемою педіатрії. За поширеністю в світі вони поступаються лише гострим респіраторним вірусним інфекціям, в Україні – гострим респіраторним вірусним інфекціям та вітряній віспі. Щороку на ГКІ в Україні хворіють близько 50 000 дітей.

Згідно з даними ВООЗ, із 5 основних причин смерті дітей до 5 років діарея посідає 3-є місце після перинатальної патології та захворювань респіраторного тракту. У всьому світі гостра діарея залишається провідною причиною смерті серед дітей перших 5 років життя [1].

За даними численних зарубіжних досліджень, серед збудників ГКІ особливу роль відіграють ротавіруси, які є збудниками від 35% до 73% від усіх ГКІ. Ротавіруси спричинюють близько 138 млн випадків дитячого гастроентериту, інфікують майже кожну дитину до 3–5-річного віку. Летальність від ротавірусної інфекції (РВІ) коливається від 454 до 705 тис. випадків, в середньому 611 тис. на рік [2].

За даними епідагляду ВООЗ щодо 35 країн світу в різних регіонах із різними рівнями економічного розвитку, від 34% до 45% госпіталізацій з приводу діареї у дітей до 5 років складає РВІ. У світі 111 млн епізодів захворювання у дітей мають легкий перебіг, діти лікуються вдома, 25 млн – потребують амбулаторної допомоги, 2 млн – потребують госпіталізації [3]. Ротавіруси є найчастішою причиною нозокоміальних інфекцій, особливо у дітей раннього віку. Від 9,6% до 69% внутрішньобікарняних ГКІ пов'язані саме з ротавірусами [3–5].

Офіційно в Україні захворюваність на ротавірусну інфекцію становить від 0,04 до 3,18 на 100 тис. населення [4, 5]. Однак реальний показник значно вищий через існуючі обмеження у можливостях лікувальних закладів вірусологічної діагностики [1] та існуючу тенденцією до самолікування, користуючись попереднім досвідом у лікуванні кишкових інфекцій [6].

Збудник ротавірусної інфекції – РНК-геномний вірус роду *Rotavirus* родини *Reoviridae* досить стійкий до впливу чинників навколишнього середовища. За антигенними властивостями має гетерогенну структуру, що пояснює повторні епізоди хвороби. Джерелом інфекції при РВІ є тільки людина. Характерне збільшення рівня захворюваності на РВІ у зимовий період.

У навколишнє середовище віруси виділяються із сечею і фекаліями, виявляються у слині хворих. Вірус з'являється у

фекаліях за 48 год до появи перших клінічних симптомів або одночасно з ними. Його виділення досягає максимальних показників на 3–6-й день хвороби. Виділення вірусу триває до 20 днів від початку РВІ, деколи понад 30 днів. Небезпечним є безсимптомне виділення вірусу у навколишнє середовище. Значна поширеність РВІ, особливо серед дітей раннього віку, високий рівень смертності, тривале виділення вірусу з організму зумовлюють соціальну значущість проблеми РВІ.

Основними клінічними симптомами захворювання є діарея, блювання, лихоманка, які виникають практично одночасно. Наявність тріади симптомів – діареї, лихоманки, блювання – дозволило Н. Champsaur та співавторам (1984) виділити так званий DFV-синдром (від англ. diarrhea, febrile, vomit – діарея, лихоманка, блювання як найбільш характерні прояви гострої РВІ). У більшості дітей спостерігаються виражені симптоми інтоксикації, млявість, слабкість, сонливість, зниження апетиту. РВІ нерідко супроводжується помірними симптомами респіраторного захворювання.

У результаті швидкої втрати води та електролітів можливе зневоднення організму. Частіше розвивається ізотонічний ексікоз I–II ступеня. В окремих випадках, особливо у дітей раннього віку, може розвиватися важкий ексікоз, що призводить до смерті хворого [2–4].

Однією з найважливіших патогенетичних ланок діарейного синдрому при РВІ є мальабсорбція вуглеводів, яка пов'язана із розвитком вторинної дисахаридазної недостатності внаслідок блокади транспортних протеїнів щіткової кайми ентероцитів ентеротоксином ротавірусу (білком NSP4), здатним спричинити секреторну діарею. Лактазна недостатність зумовлена пригніченням активності її вивільнення з ентероцитів протеїном NSP4 [8].

Зважаючи на етіологію та патогенез РВІ, розроблені основні принципи лікування РВІ, які включають застосування дієтотерапії (безлактозна або низьколактозна дієта, для дітей, що знаходяться на грудному вигодовуванні, – застосування препаратів, що містять лактазу) [5], регідратацію (переважно пероральну із застосуванням сольових розчинів), призначення імунних і противірусних препаратів (КІП, інтерферон, арбідол), пробіотиків та ентеросорбентів, антисекреторних препаратів [9].

Особливе місце у лікуванні РВІ посідають пробіотики. Патолофізіологічним обґрунтуванням їхнього застосування у хворих з вірусними гастроентеритами є той факт, що штами, які входять до складу пробіотиків, беруть участь у процесах травлення, обміну речовин, детоксикації та імуногенезі [10]. Згідно з дослідженнями D.A. Lemberg (2007), L. Buck Margia (2009) при застосуванні в адекватній кількості вони поліпшують здоров'я організму хазяїна. Основними шляхами дії пробіотиків є утворення бар'єра, який перешкоджає прикріпленню патогенів до слизової оболонки кишечника, модуляція захисних сил організму. При інфекційній діарей пробіотики чинять захисну дію проти патогенної флори

шляхом конкуренції за поживні речовини і адгезію, пригнічення її росту завдяки продукції антимікробних речовин, стимуляції гідролізу токсинів, індукції синтезу органічних кислот і азоту, регуляції проникності кишок, впливаючи на епітеліальні міжклітинні з'єднання, поліпшення трофіки слизової оболонки травного тракту [6].

У травні 2008 р. пробіотики включені у стандарт лікування ГКІ, розроблений European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) та European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID) як додаток до регідратаційної терапії. Експерти ESPGHAN /ESPID сформулювали наступні висновки щодо застосування пробіотиків при гострих діареях у дітей:

- усі пробіотики мають статистично значущий ефект і помірну клінічну перевагу в лікуванні гострої водянистої (переважно ротавірусної) діареї;
- ефект пробіотиків при гострій діареї у дітей помірний, штамо- і дозозалежний;
- ефект більш очевидний при ранньому застосуванні у розвинених країнах [11].

Всесвітня організація гастроентерологів (WGO) рекомендує обговорювати з батьками вирішення питання про призначення пробіотичних препаратів їхнім дітям, обговорюючи такі параметри, як вартість лікування, докази користі та безпеки.

На фармацевтичному ринку України пробіотики представлені десятками препаратів, які можна поділити залежно від їхнього складу на основні групи:

- на основі монокультур представників нормальної мікрофлори кишечника;
- 2–4-компонентні пробіотики;
- самоелімінувальні пробіотики, основою яких є нетипові для нормофлори мікроорганізми;
- препарати на основі рекомбінантних генно-інженерних штамів;
- синбіотики – комбінація пробіотика та пребіотика (вітабаланс-3000, екстралакт, колифагін ПРО, лактіале, флувір);
- мультипробіотики.

**Мета дослідження:** аналіз ефективності застосування пробіотиків різних груп у комплексній терапії ротавірусної інфекції у дітей раннього віку.

На підставі ретроспективного розгляду історій хвороб аналізували ефективність застосування пробіотиків, які містять представників нормальної мікрофлори кишечника на основі монокультури, – *Lactobacillus reuteri* Protectis, 3-компонентного – *Lactobacillus acidophilus* (sp. *L. Gasseri*), *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium*; самоелімінувальні спороутворювальні бактерії (*Bacillus subtilis* і *B. Licheniformis*), *Bacillus clausii*, самоелімінувальні спороутворювальні рекомбінантні бактерії *Bacillus subtilis* УКМ В-5020.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Був проведений ретроспективний аналіз історій хвороб дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні в Обласному комунальному закладі «Криворізька інфекційна лікарня № 1» з січня 2014 року до грудня 2014 року з діагнозом «ротавірусна інфекція». На лікуванні перебували 108 дітей у віці від 1 міс до 7 років. Більшість дітей – до 3-річного віку: 70,3% (76 дітей).

Діти до одного року життя становили 14,8% (16 пацієнтів), у віці від 1 року до 2 років – 27,7% (30 дітей), з 2 до 3 років – 27,7% (30 дітей), з 3 до 4 років – 18,5% (20 дітей), з 4 до 5 років – 4,6% (5 дітей), з 5 до 6 років – 2,8% (3 дитини) і з 6 до 7 років – 3,7% (4 дитини). Співвідношення хлопчиків/дівчатка складало 58/50. Діагноз РВІ був обґрунтований наявними скаргами, анамнезом захворювання, результатами фізикального, загальноклінічного лабораторного обстеження (загальні та біохімічні аналізи крові та сечі, копрограм), бак-

теріологічного дослідження калу. Для виявлення антигенів ротавірусів використовували тест-систему СІТО TEST ROTA, СІТО TEST ROTA ADENO ТОВ «Фармаско» (виявлення антигенів ротавірусу у зразках фекалій імунохроматографічним методом).

У клінічній картині більшості дітей домінували три основні синдроми: інтоксикаційний, гастроінтестинальний (блювання, діарея) та катаральний.

У всіх дітей були наявні інтоксикація із підвищенням температури тіла, блювання, діарея, у частини був наявний катаральний синдром з боку верхніх дихальних шляхів. Аналіз характеру перебігу захворювання проводили від початку перебування дитини у стаціонарі до моменту випуски зі стаціонару, враховувалися данні анамнезу про початок захворювання та лікування, яке отримувала дитина на догоспітальному етапі. Важкість перебігу захворювання визначали у відповідності до вираженості синдрому інтоксикації, показників температурної реакції, частоти випорожнень та блювання протягом доби, наявності чи відсутності ознак зневоднення.

При середньоважких формах захворювання у дітей відзначали помірну інтоксикацію, температура тіла не піднімалася вище 39,0°C, частота блювання становила до 5 разів на добу, кратність випорожнень – до 5–10 разів на добу, ознаки зневоднення були відсутні або відповідали ексикозу I ступеня. При важких формах спостерігалися: виражені прояви інтоксикації, температура тіла вище 39,0 °C, частота блювання понад 5 разів на добу, частота випорожнень понад 10 разів на добу, ознаки ексикозу II ступеня.

Усім дітям призначали дієтотерапію, регідратаційну терапію (ентеральна, парентеральна), ентеросорбенти.

З першого дня перебування хворих у стаціонарі їм призначали пробіотики. Вибір пробіотиків у різних випадках не мав закономірності і базувався на певній прихильності лікарів до того чи іншого препарату. Препарат біогає (БГ) отримували 25,9% (28 дітей), лінекс (ЛК) – 26,8% (29 дітей), біоспорин (БС) – 20,3% (22 дитини), ентерожерміну (ЕЖ) – 16,6% (18 дітей), субалін (СБ) – 10% (11 дітей).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Діти потрапляли до стаціонару з 1-го до 5-го дня захворювання, причому більшість – 81,3% (95 дітей) потрапили до стаціонару в перші 3 дні захворювання. Приводом для госпіталізації дітей до стаціонару у більш пізні терміни була відсутність позитивної динаміки на фоні амбулаторного лікування або погіршення стану.

Госпіталізовано на перший день захворювання 13,5% (20 дітей), до 3 років 13,8% (15 дітей), на другий день – 34,2% (37 дітей), до 3 років було 25,9% (28 дітей); на третій день – 33,3% (38 дітей), до 3 років 22,2% (24 дитини); на четвертий день – 10,2% (11 дітей), до 3 років 6,4% (7 дітей); на п'ятий день – 1,8% (2 дитини).

При надходженні до стаціонару у 85,1% (92 дітей) визначали стан середнього ступеня важкості, 14,9% (16 дітей) потрапили до стаціонару у важкому стані.

Температурна реакція у більшості дітей була субфебрильною або помірно фебрильною – 81% (98 дітей), високу фебрильну температуру тіла мали 9% (10 дітей).

Розподіл температурних показників у групах дітей відповідно до пробіотика, який вони отримували, показано на мал. 1. На ньому наведено частоту (у відсотках) дітей із температурними показниками у групах та достовірність їхніх оцінок у вигляді 95% довірчих інтервалів. Високий ступінь перекриття довірчих інтервалів у ідентичних температурних групах свідчить про відсутність закономірності при виборі пробіотика.

Блювання було у всіх дітей, причому до 5 разів у 35,1% (39 дітей), до 3 років – у 27% (30 дітей); багаторазове – у 61,2% (68 дітей), до 3 років – у 32,4% (36 дітей).

Унаслідок хвороби консистенція випорожнень була змінена у всіх 108 дітей – від кашкоподібної до рідкої піннистої, злегка забарвленої, без патологічних домішок або із домішками слизу. Частота випорожнень до 5 разів – у 67,5% (73 дитини), до 3 років – у 43,2% (48 дітей); більше 5–10 разів – у 32,5% (35 дітей), до 3 років – у 22,5% (25 дітей).

Копрологічне дослідження, яке було проведено в перший день перебування у стаціонарі у розпал хвороби, свідчило про зниження здібності травної системи до перетравлення та всмоктування. У переважній більшості дітей були присутні: крохмаль – у 79,6% (86 дітей), рослинна клітковина, що перетравлюється, – у 68,5% (74 дитини), рослинна клітковина, що не перетравлюється, – у 66,6% (72 дитини), жирні кислоти – у 63% (70 дітей), мила – у 77,4% (86 дітей).

Під час лабораторного дослідження крові на початку захворювання відзначали нейтрофільний лейкоцитоз у 33,3% (36 дітей), до 3 років – у 21,6% (24 дитини), збільшене ШОЕ – у 23,4% (26 дітей), до 3 років – у 15,3% (17 дітей).

Оцінювання ефективності застосування окремих пробіотиків проводили з урахуванням тривалості основних клінічних симптомів з моменту госпіталізації дітей до стаціонару. Аналізували тривалість лихоманки, діарейного синдрому, день виписки дитини із стаціонару.

При застосуванні різних пробіотиків відзначали 100% нормалізацію температури тіла до 3-ї доби. Особливостями нормалізації відрізнялась група, яка отримувала СБ. У ній нормалізація відбувалась на 3-ю добу у 72,7%, тоді як у групах, які отримували інші пробіотики (БГ, ЛК, БС, ЕЖ) – у 31–32,1% дітей температура тіла нормалізувалась на 2-у добу. При застосуванні СБ нормалізація температури тіла на 2-у добу відбулась лише у 18,2% дітей групи (мал. 2).

На мал. 3 наведена залежність нормалізації випорожнень від дня хвороби. Найшвидшими темпами нормалізація випорожнень відбувалась у групі, в якій застосували БГ (46% на 2-й день захворювання, до 3-го дня – 78%), нормалізація до 3-ї доби у групах СБ та БС – 82%, ЛК – 72%, ЕЖ – 61%.

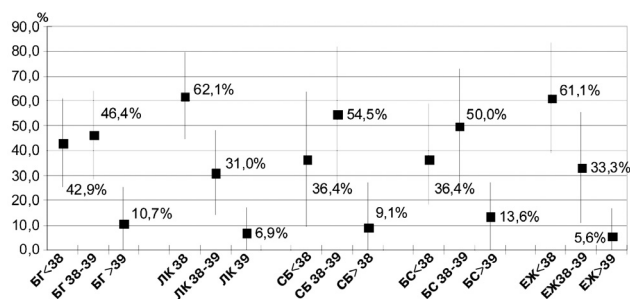
День виписки зі стаціонару використовували як інтегральний показник нормалізації загального стану. У день виписки не відзначали проявів інтоксикації, температура тіла мала нормальні показники, відбулась нормалізація випорожнень, відзначали збільшення маси тіла.

Основна частина дітей була виписана на 5-у добу незалежно від призначеного пробіотика (від 34% до 36%). Лише при застосуванні ЕЖ частина виписаних дітей на 5-у добу складала 22%. У загальному відсотку виписаних дітей до 5-ї доби привертає увагу групи ЛК – 75%, БГ – 58%, СБ – 54%, БС – 68%, ЕЖ – 55%. До 6-ї доби виписано додому з групи ЛК – 96%, БГ – 79%, СБ – 81%; БС – 82%, ЕЖ – 83%.

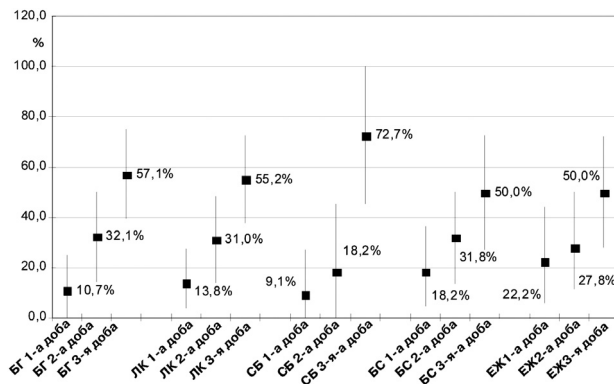
Таким чином, найкоротшими термінами перебування у стаціонарі характеризувалася група дітей, яка отримувала ЛК (мал. 4).

### ВИСНОВКИ

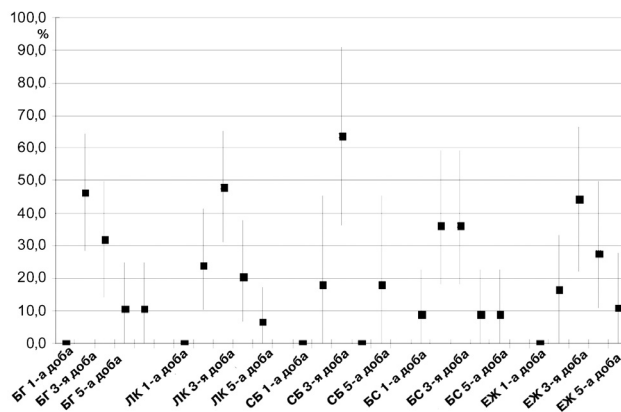
1. При застосуванні пробіотиків різних груп у комплексній терапії РВІ у дітей раннього віку виявлені певні відмінності у темпах зникнення основних клінічних симптомів – нормалізація температури тіла, нормалізація випорожнень.
2. Відзначали відмінності у термінах перебування дітей у стаціонарі.
3. Показники, за якими відзначали відмінності, не були постійними у різних ознаках.
4. Аналіз засвідчив відсутність статистично значущих відмінностей у результатах застосування різних груп пробіотиків у комплексній терапії РВІ у дітей раннього віку.



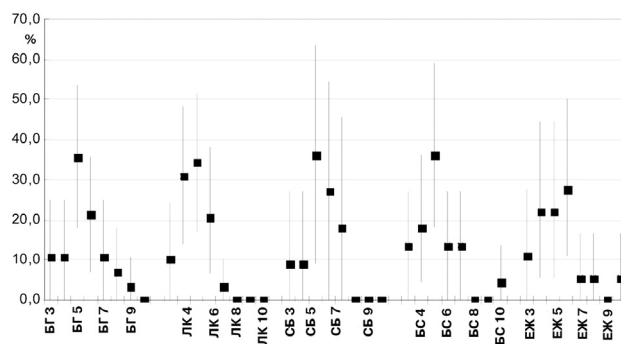
Мал. 1. Розподіл дітей за температурою тіла з урахуванням застосованих пробіотиків



Мал. 2. Терміни нормалізації температури тіла з урахуванням застосованих пробіотиків



Мал. 3. Терміни нормалізації випорожнень з урахуванням застосованих пробіотиків



Мал. 4. День виписки зі стаціонару з урахуванням застосованих пробіотиків

**Применение пробиотиков различных групп в комплексной терапии ротавирусной инфекции у детей раннего возраста**

**С.О. Мокія-Сербина, В.А. Шелевицкая, А.И. Шелевицкая**

В исследовании представлены результаты анализа эффективности применения пробиотиков разных групп в комплексной терапии ротавирусной инфекции у детей раннего возраста. Проведена клиническая оценка применения пробиотиков: Lactobacillus reuteri Protectis, Lactobacillus acidophilus (sp. L. Gasseri), Bifidobacterium infantis, Enterococcus faecium, Bacillus: Subtilis и B. Licheniformis, Bacillus clausii, Bacillus subtilis УКМ В-5020.

**Ключевые слова:** ротавирусная инфекция, дети раннего возраста, пробиотики.

**Different groups probiotics in complex therapy of rotavirus infection in infants**

**S. Mokiya-Serbina, V. Shelevytska, A. Shelevytska,**

The results of effectiveness analysis of different groups probiotics used for the complex therapy of rotavirus infection in infants are represented in paper. A clinical evaluation of probiotics: Lactobacillus reuteri Protectis, Lactobacillus acidophilus (sp. L. gasseri), Bifidobacterium infantis, Enterococcus faecium; Bacillus: Subtilis and B. Licheniformis, Bacillus clausii; Bacillus subtilis B-5020 UKM is shown.

**Key words:** rotavirus infection, infants, probiotics.

**Сведения об авторах**

**Мокія-Сербина Светлана Алексеевна** – кафедра педиатрии, семейной медицины и клинической лабораторной диагностики факультета последипломного обучения ГУ «Днепропетровская медицинская академия министерства здравоохранения Украины», 49044, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9

**Шелевицкая Виктория Анатольевна** – кафедра педиатрии, семейной медицины и клинической лабораторной диагностики факультета последипломного обучения ГУ «Днепропетровская медицинская академия министерства здравоохранения Украины», 49044, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9

**Шелевицкая Анастасия Игоревна** – Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г.Шевченко, 13

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Чернишова Л.І., Харченко Ю.П., Юрченко І.В., Юхименко О.О., Демчишина І.В., Котлік Л.С., Касьян О.І. Проблема ротавірусної діареї у дітей // Современная педиатрия. – 2011. – № 1 (35). – С. 30–32.
2. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea // Emerg Infect. Diseases. – 2006. – Vol. 12, № 2. – P. 304–306.
3. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children // Emerg Infect Dis. – 2003, May, 9 (5). – P. 565–572.
4. Крамарев С.А., Загордонцев Л.В. Ротавирусная инфекция: эпидемиология и профилактика // Здоровье ребенка. – 2011. – № 1 (28). – С. 53–55.
5. Абатуров О.Є., Степанова Ю.Ю., Кривуша О.Л., Герасименко О.М. Підходи до лікування ротавірусної інфекції у дітей // Современная педиатрия. – 2013. – № 1 (49). – С. 129–133.
6. Незгода А.І., Боднарюк О.В. Ротавірусна інфекція у дітей (огляд літератури) // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2012. – № 5/6. – С. 26–32.
7. Усенко Д.В., Плоскирева А.А., Горелов А.В. Острые кишечные инфекции у детей в практике педиатра: возможности диагностики и терапии // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 12–20.
8. Beau I., Cotte Laffitte J., Geniteau Legendre M. [et al.] An NSP4 dependent mechanism by which rotavirus impairs lactase enzymatic activity in brush border of human enterocyte like Caco 2 cells // Cell Microbiol. – 2007. – Vol. 9 (9). – P. 2254–66.
9. Халиуллина С.В., Анохин В.А. Терапия острых кишечных инфекций у детей. Доказанная эффективность (обзор литературы) // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 5–13.
10. Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А., Майкова И.Д. Современные подходы к совершенствованию иммунобиологической терапии при вирусных диареях у детей // Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5, № 5. – С. 116–120.
11. A. Guarino [et al.] Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition / European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2008. – V. 46, № 5. – P. 619–621.

Статья поступила в редакцию 30.01.2015