

Д.В. Усенко, А.А. Плоскирева, А.В. Горелов

Центральный НИИ эпидемиологии, Москва, Российская Федерация

Острые кишечные инфекции у детей в практике педиатра: возможности диагностики и терапии

Контактная информация:

Усенко Денис Валериевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а, тел.: (495) 672-11-58, e-mail: dusenko@rambler.ru

Статья поступила: 19.05.2014 г., принята к печати: 25.06.2014 г.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционной патологии в детском возрасте. Разнообразие этиологических агентов (бактерии, вирусы и простейшие), вызывающих инфекционную диарею, высокая частота микст-инфекций, нередкие неблагоприятные исходы и негладкое течение обосновывают необходимость поиска путей оптимизации диагностических и терапевтических подходов в соответствии с современными научными данными. В статье рассмотрены принципы клинической и лабораторной диагностики ОКИ. Представлены критерии оценки степени тяжести заболевания, прогностические критерии развития жизнеугрожающих состояний, связанных с эксикозом. С современных позиций представлены принципы лечения ОКИ, подчеркивается необходимость комплексного подхода и этапности в терапии с персонализированным выбором препаратов, учитывающим тяжесть, фазу и клиническую форму болезни, возраст ребенка и состояние макроорганизма к моменту начала заболевания. Подчеркнута необходимость строго дифференцированного подхода к назначению антибиотиков. Отдельно представлены данные о целесообразности включения пробиотиков в стартовую терапию ОКИ вирусной этиологии с учетом штаммоспецифической эффективности, что обеспечивает достоверное уменьшение степени выраженности и длительности основных симптомов заболевания, а также оказывает благоприятное влияние на состояние микрофлоры желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: дети, острые кишечные инфекции, лечение, пробиотики.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (3): 12–20)

Вопросы совершенствования диагностики и оптимизации лечения острых кишечных инфекций (ОКИ) в детском возрасте не теряют своей актуальности. По данным Роспотребнадзора, в Российской Федерации в последние годы наблюдается устойчивая тенденция к росту показателя заболеваемости ОКИ со средним ежегодным темпом прироста 6–7% [1–3], а число ежегодно регистрируемых случаев ОКИ у детей в возрасте от 0 до 17 лет составляет от 470 до 530 тыс., большая

часть из которых приходится на долю пациентов раннего возраста. ОКИ устойчиво занимают 2-е место в структуре инфекционных заболеваний, уступая только респираторным инфекциям. Однако реальная заболеваемость ОКИ в России, по мнению экспертов, в 3–5 раз превышает официально регистрируемую [1]. Это обусловлено значительной долей стертых и легких форм, лечение которых в подавляющем большинстве случаев осуществляют в домашних условиях, без участия врача-

D.V. Usenko, A.A. Ploskireva, A.V. Gorelov

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

Children Acute Enteric Infections in Paediatrician Practice: Possibilities of Diagnostics and Therapy

Acute Enteric Infections (AEI) occupy one of the leading places in structure of infectious pathology at children's age. A variety of etiological agents (bacteria, viruses and protozoa) causing infectious diarrhoea, the high frequency of mixed infections, frequent failures and uneven course prove the necessity of search of ways for optimization of diagnostic and therapeutic approaches according to modern scientific data. The principles of clinical and laboratory diagnostics of AEI are considered in the article. Criteria of the assessment of a disease severity, predictive criteria of development of the life-threatening states connected with the exicosis are presented. The principles of AEI treatment are presented from the modern positions, the necessity of an integrated approach and staging in therapy with the personified choice of preparations considering weight, phase and clinical form of a disease, age of a child and a macroorganism condition by the time of the disease beginning are introduced. The necessity of a strictly differentiated approach to prescription of antibiotics is emphasized. The data on expediency of inclusion of probiotics to starting AEI therapy of virus aetiology are separately presented taking into account strain-specific efficiency that provides the reliable reduction of degree of intensity and duration of the main symptoms of a disease, and also has beneficial impact on a condition of microflora of a gastrointestinal path.

Key words: children, acute enteric infections, treatment, probiotics.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (3): 12–20)

педиатра, базируясь на собственном опыте. Помимо недоучета официальной заболеваемости стертые и легкие формы ОКИ в детском возрасте могут играть большое значение в формировании нозокомиального инфицирования, в первую очередь в отделениях респираторных инфекций, при госпитализации больных острыми респираторными инфекциями, у которых нередко регистрируют нарушения стула без проведения должных лабораторных диагностических тестов.

Актуальной проблемой практического здравоохранения остается высокая частота тяжелых форм и неблагоприятного течения ОКИ у детей разных возрастных групп, а также длительное постинфекционное бактерио- и вирусывыделение [4, 5]. Причинами этого являются нарушения нутритивного статуса, аномалии конституции, острые и хронические очаги инфекции (аденоидиты, тонзиллиты, бронхиты, острые респираторные инфекции вирусной этиологии), анемия, органическое поражение центральной нервной системы, нарушение микробиоценоза, малые формы иммунодефицитов, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, а также аллергическая патология [6, 7].

Несмотря на современные достижения в области лабораторной диагностики и терапии неотложных состояний, наступление летальных исходов при острых инфекционных заболеваниях с диарейной симптоматикой у детей первых лет жизни — это объективная реальность как для Российской Федерации, так и для других государств, имеющих адекватные системы их регистрации. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, в 2010 г. острые диарейные заболевания стали причиной 11% всех смертей детей первых 5 лет жизни на планете, уступив 1-е место лишь острой пневмонии (18%) [8]. В Европейском регионе на долю острых диарейных инфекций приходилось 13% общего числа летальных исходов у детей в возрасте младше 5 лет. Американские исследователи сообщают о 150–250 млн ежегодно регистрируемых случаев инфекционной диареи; порядка 450 тыс. взрослых и 160 тыс. детей госпитализируют в стационары, и более 300 случаев при этом заканчивается летальным исходом [9].

В Российской Федерации показатели смертности от ОКИ у детей также остаются высокими: 11,9 летальных исходов у детей в возрасте младше 5 лет на 1000 новорожденных в год [10]. В работе А.Т. Подколзина и соавт., опубликованной в 2013 г., представлены результаты верификации причин летальных исходов у детей младшего возраста на фоне острых диарейных заболеваний за 2012 г. [11]. Использование современных достижений молекулярной диагностики позволило авторам провести скрининг аутопсийного материала на 40 инфекционных патогенов и установить этиологию заболеваний, в рамках которых наступил летальный исход, у 13 из 16 пациентов. Также одной из вероятных причин летальных исходов на 1–2-е сут от начала заболевания авторы считают аспирационный синдром (у 2 детей); еще у 2 пациентов тяжесть состояния с наибольшей вероятностью была обусловлена не ОКИ, а респираторной патологией. Развитие сопутствующего инфекционного заболевания (1 случай — генерализованная коронавирусная инфекция, 1 случай — сальмонеллез, пневмония) либо осложнений в виде острой почечной недостаточности и/или гемолитико-уремического синдрома (у 3 детей) было ассоциировано с развитием летального исхода на сроках от 10 до 47 сут заболевания. Особое внимание

исследователи обратили на роль фоновой соматической патологии (болезнь Дауна, пороки развития сердца, сахарный диабет) в танатогенезе ОКИ. Полученные данные позволили авторам не только объективно подтвердить обоснованность включения детей с серьезной сопутствующей соматической патологией в группу риска развития тяжелого и осложненного течения диарейных заболеваний, но и аргументировать необходимость принятия максимально возможных мер по профилактике нозокомиального инфицирования при их госпитализации в отделения ОКИ, в частности в боксированные отделения (при их наличии).

ЭТИОЛОГИЯ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Спектр возбудителей ОКИ весьма разнообразен и включает бактерии, вирусы и простейшие из различных таксономических групп. Бактериальные ОКИ могут вызывать представители родов *Salmonella*, *Shigella*, патогенные штаммы *Escherichia coli*, *Campylobacter*, *Staphylococcus*, *Klebsiella* и пр. Возбудителями вирусных ОКИ являются ротавирусы группы А и норовирусы, астровирусы, аденовирусы F, саповирусы, ротавирусы группы С, бокавирусы, вирусы аичи, пареховирусы, коронавирусы и др.

По данным международных исследований, от 50 до 80% случаев ОКИ у детей обусловлено диареогенными вирусами, и в первую очередь ротавирусами группы А и норовирусами 2-го генотипа [12–16]. В России частота ротавирусного гастроэнтерита в структуре заболеваемости ОКИ составляет 7–35%, а среди детей до 3 лет — превышает 60% [14]. Результаты широкомасштабных исследований этиологической структуры ОКИ при использовании метода полимеразной цепной реакции также демонстрируют ключевую роль вирусных агентов (50,4%). Среди них ротавирусы группы А в виде моноинфекции идентифицировали в 32,1% случаев, ротавирусы группы С — в 0,6%, норовирусы составили 11,9%, аденовирусы — 4,3%, астровирусы — 1,3%, саповирусы — 0,2%. Сочетание нескольких вирусных возбудителей зарегистрировали у 9,2% детей. По данным зарубежных авторов, до 73% случаев всех ОКИ у детей может быть обусловлено ротавирусной инфекцией [9, 16]. Нельзя не отметить высокие показатели внутрибольничного инфицирования ротавирусами, которые, по зарубежным данным, составляют 27–32% всех случаев инфицирования (по данным российских авторов — 37,7%).

Несмотря на превалирование диареогенных вирусов, проблема ОКИ бактериальной этиологии не теряет своей актуальности. Наиболее часто встречающимся бактериальным возбудителем ОКИ у детей являются сальмонеллы; показатели заболеваемости 2003–2009 гг. существенно не изменялись, оставаясь на стабильно достаточно высоком уровне (30–35 на 100 тыс. населения), а их доля в структуре ОКИ составляет около 7%. В последние годы возросла роль сальмонелл группы С, в частности *Salmonella infantis*, в заболеваемости ОКИ, что свидетельствует о формировании новых резервуаров возбудителя в природе и требует проведения комплекса исследований, направленных на определение возможных источников инфекции, не имевших большого значения в предыдущие годы.

Наряду с сальмонеллезами в структуре ОКИ бактериальной этиологии сохраняют свою актуальность эшерихиозы. По данным А.В. Бондаревой с соавт., доля моно-

инфекции диареегенными *E. coli* в детском возрасте достигает 4,8% и доходит до 10,3% при сочетании их с другими возбудителями ОКИ [17].

Иерсиниоз и шигеллез в настоящее время встречаются относительно редко и имеют место лишь в 0,9 и 0,3% случаев, соответственно. Доля кампилобактериоза в виде моноинфекции составляет 2,9% случаев среди бактериальных агентов, вызывающих ОКИ у детей, а общая частота, по некоторым данным, достигает 5% [14, 18].

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Необходимым условием для адекватной терапии ОКИ является своевременная диагностика заболевания, включающая предварительную клиническую (I этап) и окончательную лабораторную диагностику (II этап). На первом этапе обследования задача врача заключается в установлении вероятных причин развития заболевания (определение инфекционной природы заболевания и исключение острой хирургической патологии), оценке степени тяжести заболевания, факторов риска неблагоприятного течения и необходимости назначения регидратационной терапии.

Еще до лабораторного подтверждения возможную причину ОКИ (вирусную или бактериальную) можно предположить с учетом основных этиопатогенетических групп диарей: инвазивной (преимущественно бактериальной этиологии) и водянистой (преимущественно вирусной этиологии). Однако в реальной клинической практике это разделение условно, поскольку при одних и тех же инфекциях возможны оба механизма развития, а сочетание различных возбудителей (вирусно-бактериальные, бактериально-бактериальные) способно в значительной степени изменять клиническую картину заболевания.

Оценка степени тяжести инфекционного процесса базируется на выраженности интоксикации, обезвоживания и/или степени поражения желудочно-кишечного тракта.

Стертые формы ОКИ имеют минимальные клинические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (учащенный до 3–4 раз/сут кашицеобразный стул) при отсутствии явлений интоксикации и нарушения самочувствия. Обычно имеют место в очагах инфекции при целенаправленном обследовании контактных лиц.

Легкая форма болезни характеризуется умеренной интоксикацией (температура тела не выше 38–38,5°C) и умеренным диарейным синдромом (стул до 6–7 раз/сут без существенных потерь жидкости). Наиболее часто данная форма встречается при малой вирулентности возбудителя, при контактно-бытовом пути заражения или же при небольшом количестве возбудителя.

Среднетяжелая форма болезни — наиболее часто встречающаяся и наиболее благоприятная для развития постинфекционного иммунитета — характеризуется выраженной интоксикацией (температура тела до 39–39,5°C, головная боль, головокружение, вялость) и выраженным местным синдромом (боль в животе, метеоризм, стул до 10–12 раз/сут, потеря воды со стулом, эксикоз I или I–II).

Тяжелая форма ОКИ развивается при высокой вирулентности возбудителя, у детей группы риска (со сниженным иммунитетом), при массивной дозе возбудителя, которая реализуется при пищевом пути инфицирования, особенно при вторичной термической обработке (подогревании) пищи, когда в нее попадает большое количе-

ство бактериальных токсинов. Характеризуется выраженным местным синдромом (стул «без счета» или с очень большой потерей воды) и развитием ряда тяжелых синдромов, требующих неотложной терапии (инфекционно-токсический шок, инфекционный токсикоз, эксикоз II и III и их осложнения — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, острая почечная недостаточность, гемолитико-уремический синдром).

Помимо выраженности интоксикации и степени поражения желудочно-кишечного тракта тяжесть ОКИ у детей во многом определяется объемом потери жидкости. При этом особую значимость приобретает правильность оценки степени дегидратации больного.

«Золотым стандартом» в диагностике обезвоживания является оценка острой потери веса пациента. Согласно принятой в России классификации, эксикозу I степени соответствует потеря до 5% массы тела, что составляет до 50 мл/кг жидкости, II степени — потеря 6–10% массы тела (60–100 мл/кг), III степени — потеря более 10% массы тела (110–150 мл/кг) [19]. Обезвоживание, характеризующееся потерей массы тела более 20%, несовместимо с жизнью. Однако в педиатрической практике истинный вес ребенка до наступления болезни обычно неизвестен, поэтому оценку степени дегидратации осуществляют на основании клинических данных. Несвоевременность установления степени обезвоживания у детей, больных ОКИ, приводит к увеличению продолжительности заболевания и повышает риск смерти. Наиболее высокий риск развития обезвоживания имеют дети:

- в возрасте до 1 года (особенно в первые 6 мес);
- с исходно низким весом при рождении;
- с повторной диареей (> 5 эпизодов жидкого стула в течение последних 24 ч);
- с более чем двукратной рвотой за последние 24 ч;
- которым невозможно провести оральную регидратацию;
- прекратившие получать грудное молоко во время болезни;
- с признаками гипотрофии.

Клиническое определение степени обезвоживания у детей базируется на оценке общего состояния пациента, степени выраженности основных симптомов заболевания (частота стула, рвоты, высота лихорадки), наличии жажды, вялости, слабости, снижения тургора кожных покровов, западении большого родничка у детей первого года жизни, состоянии слизистых оболочек, показателях гемодинамики (пульс, артериальное давление, центральное венозное давление), параметрах дыхания, диурезе.

По данным клинических исследований, в которых изучали специфичность и чувствительность различных симптомов обезвоживания (жажда, вялость, частота пульса, параметры дыхания, диуреза и др. — всего 10 параметров), 4 основными клинически значимыми проявлениями эксикоза у детей, больных ОКИ, были увеличение времени наполнения капилляров дистальной фаланги пальца руки > 2 с, отсутствие слез, сухие слизистые оболочки и степень выраженности общих симптомов интоксикации. Клиническая оценка обезвоживания по данным параметрам осуществляется по балльной системе: 0 баллов — отсутствие обезвоживания, 1 балл — легкое обезвоживание (дефицит жидкости менее 5%), 2 балла — умеренное обезвоживание (дефицит 5–9%), более 3 баллов — тяжелое обезвоживание (дефицит более 10%) [20, 21].

Лабораторные методы диагностики также позволяют объективно оценить тип эксикоза. Многие специалисты отмечают, что одними из наиболее информативных показателей, отражающих степень дегидратации при ОКИ у детей, являются содержание бикарбоната в сыворотке крови, а также рутинное определение соотношения гемоглобин/гематокрит, тогда как концентрация креатинина и мочевины, а также рН крови и анионов малоинформативны [22]. В то же время, по рекомендации экспертов Всемирной гастроэнтерологической ассоциации (WGO), измерение уровня электролитов в сыворотке крови требуется только детям с тяжелым обезвоживанием или с умеренным обезвоживанием и атипичной клинической картиной ОКИ (редко — с клиническими признаками гипернатриемии).

Окончательная диагностика ОКИ основана на результатах использования различных лабораторных и инструментальных методов (см. ниже).

- **Бактериологический метод** является «золотым стандартом» при инвазивных (бактериальных) ОКИ при соблюдении ключевого правила: взятие клинического материала должно производиться до назначения antimicrobial терапии. В России назначается всем больным с предполагаемой инфекционной этиологией диареи. Учитывая высокую стоимость, трудоемкость и получение результатов исследований на 3-и и позже сутки, в последнее время предлагают существенно ограничить его применение. Так, Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) рекомендует использование бактериологического метода для дифференциальной диагностики инфекционной патологии и воспалительных заболеваний кишечника; в случае персистирующей диареи, требующей антибактериальной терапии (иммунокомпрометированные пациенты или при подозрении на шигеллез) [21]. В перечень показаний для бактериологической диагностики ОКИ, предложенных экспертами Всемирной организации здравоохранения [22], входят:
 - наличие т.н. симптомов тревоги — лихорадка, тенезмов, крови/слизи в стуле; обнаружение при микроскопическом исследовании кала нейтрофильных лейкоцитов, либо лактоферрина иммунологическим методом;
 - тяжелая степень дегидратации;
 - длительность диареи более 7 сут;
 - недавнее применение антибактериальных препаратов в анамнезе;
 - иммунодефицитное состояние;
 - подозрение на внутрибольничное инфицирование;
 - посещение детских дошкольных учреждений;
 - недавнее пребывание за границей;
 - неопределенность в отношении диагноза: «Гастроэнтерит».
- **Идентификация специфического антигена** с помощью метода латекс-агглютинации, коаггутинации, иммунохроматографии, иммуноферментного анализа и других способов, которые являются экспресс-методами, позволяющими подтвердить диагноз бактериальных и вирусных ОКИ уже в ранние сроки болезни, в т.ч. на фоне лечения антибиотиками.
- **Электронная микроскопия** — «золотой стандарт» для выявления вирусных возбудителей ОКИ, однако из-за сложности использования и дороговизны оборудования редко используется в рутинной практике.

- **Молекулярно-генетические исследования** следует рассматривать не как альтернативу, а как обязательное дополнение к регламентированным схемам диагностики ОКИ, позволяющее эффективно верифицировать комплекс вирусных возбудителей ОКИ и проводить оценку идентичности бактериальных и вирусных изолятов.

- **Серологические методы** (реакция агглютинации, реакция прямой геммагглютинации с эритроцитарным диагностикумом и др.), позволяющие обнаружить специфические антитела, являются вспомогательными в диагностике большинства инвазивных ОКИ и основными при диагностике иерсиниоза.

• **СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ**

Многолетние исследования и клинические наблюдения в педиатрической практике и клинике инфекционных болезней позволили сформулировать основные принципы и определить тактику лечения ОКИ у детей. Ключевым элементом в лечении острых диарей в детском возрасте является обеспечение комплексного подхода и этапности терапии с персонализированным выбором препаратов, учитывающих тяжесть, фазу и клиническую форму болезни, возраст ребенка и состояние макроорганизма к моменту начала заболевания (рис.).

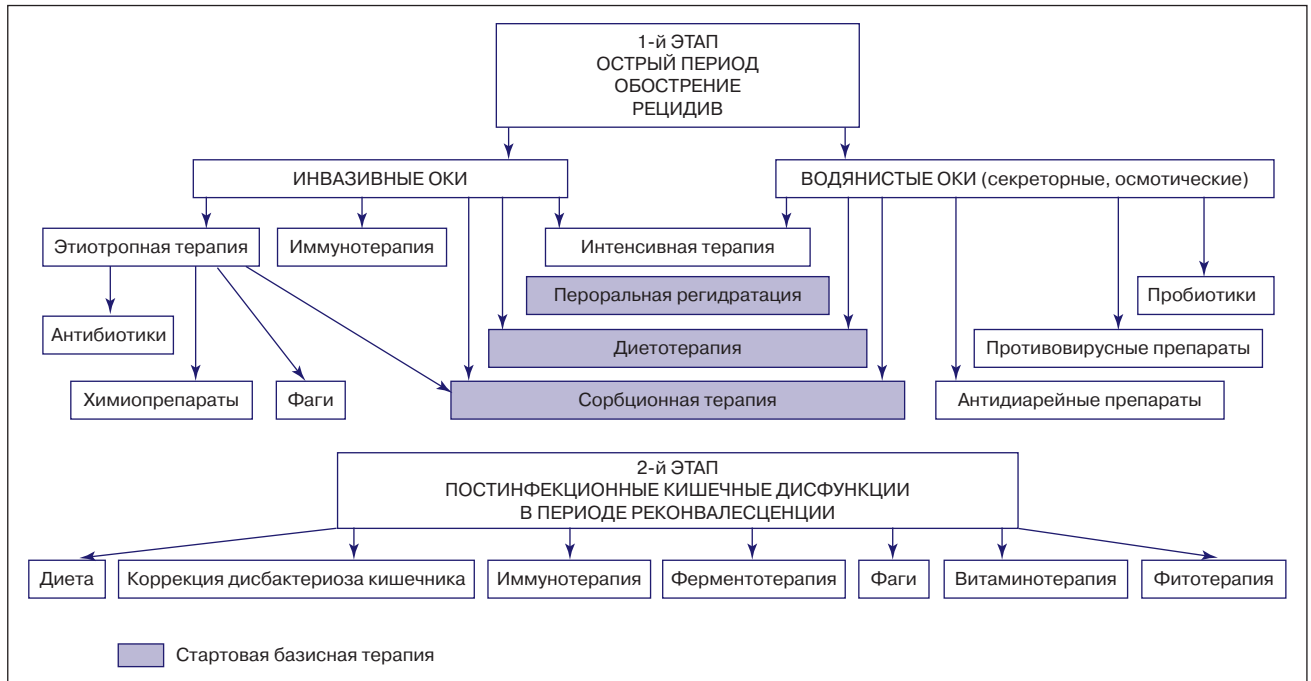
Комплексное лечение ОКИ включает регидратационную терапию, диетотерапию, этиотропное, патогенетическое и симптоматическое лечение. Терапевтические задачи определяются фазой заболевания: в острую фазу — это борьба с возбудителем, выведение продуктов его жизнедеятельности из организма, купирование токсического синдрома; в периоде репарации и реконвалесценции — восстановление нарушенной функции желудочно-кишечного тракта. В ходе терапии необходима коррекция схемы лечения в зависимости от характера течения, возраста и преморбидного фона ребенка, при этом необходимо назначать минимум безусловно необходимых на данном этапе препаратов.

В острой фазе ОКИ патогенетически обосновано назначение пероральной регидратационной терапии. Активное использование с первых часов появления симптомов кишечной дисфункции глюкозо-солевых растворов, рекомендованных экспертами Всемирной организации здравоохранения для профилактики и лечения обезвоживания организма, способствовало значительному снижению смертности и частоты развития осложнений, связанных с диареей. Современные комплексные, прежде всего низкоосмолярные (245 и ниже мосм/л) регидратационные растворы для приема внутрь позволяют добиться высокой эффективности терапии при коррекции дегидратации умеренной степени у детей практически любого возраста. Следует помнить, что регидратационные растворы не снижают частоту стула, не укорачивают продолжительность заболевания, но предотвращают тяжелые последствия, обусловленные дегидратацией. Это особенно актуально для детей первых 2 лет жизни в связи с высоким риском развития тяжелого обезвоживания.

Диетотерапия

Ключевое место в программе лечения ОКИ занимает диетотерапия, которая выступает одновременно как самостоятельный вид лечения и при этом является частью патогенетической терапии на всех этапах болезни. К настоящему времени сформулированы и обще-

Рис. Принципы комплексной терапии острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей



признаны основные принципы питания при кишечных инфекциях бактериальной и вирусной этиологии в раннем детском возрасте, в т.ч.:

- питание детей до 1 года при отсутствии оптимального естественного вскармливания следует проводить с использованием детских молочных смесей [23, 24]; установлен четкий положительный эффект использования адаптированных смесей с пробиотическими добавками, которые благотворно влияют на функциональное состояние и микробиоценоз кишечника, снижают риск наложения вторичной вирусно-бактериальной флоры и повышают резистентность организма к различным внешним факторам [24];
- патогенетически обоснованным видом лечебного питания является использование без- или низколактозных смесей, доказавших свою эффективность в комплексном лечении диарей водянистого типа [25–27];
- учитывая высокую частоту развития реактивных изменений поджелудочной железы при ОКИ, при лечении детей до 1 года жизни в случае тяжелого течения заболевания целесообразно использовать смеси, содержащие среднепечочные триглицериды.

Детям старше 1 года при тяжелых формах ОКИ могут быть рекомендованы продукты лечебного энтерального клинического питания. Во всех остальных случаях назначают стол № 4. Набор продуктов по составу и количеству пищевых веществ должен соответствовать ферментативным возможностям патологически измененной тонкой кишки. В острый период диареи используется механически протертая пища с исключением пищевых продуктов, усиливающих моторно-эвакуаторную и секреторную функцию кишечника.

Одним из современных подходов к питанию у детей при наличии у них ОКИ, активно внедряемым в клиническую практику, является ступенчатая диетотерапия, подразумевающая этапность организации нутритивной поддержки в зависимости от возраста, стадии и степени тяжести заболевания.

Каждый из этапов диетотерапии определяется клинической картиной, морфологическими и функциональными изменениями, вызванными инфекционным процессом, а также тяжестью заболевания и возрастом ребенка.

Первый этап организации ступенчатой диетотерапии соответствует острому периоду заболевания, второй — периоду репарации, третий — реконвалесценции.

Острый период заболевания относится к первому этапу организации ступенчатой диетотерапии. Отличительной особенностью данного периода являются выраженная клиническая симптоматика, дисбаланс нутритивного статуса, значительные морфофункциональные изменения в организме ребенка, связанные с наличием повреждающего фактора — возбудителя ОКИ. При выборе тактики диетотерапии на данном этапе необходимо обеспечить оптимальный состав питания (в частности, по белковому компоненту, т.к. дополнительное введение белка, несмотря на выраженные процессы катаболизма в остром периоде заболевания, не несет каких-либо преимуществ, а приводит к возрастанию метаболической нагрузки), поддержание энергетических затрат организма, а также энтеросорбцию (традиционно широко используемое ранее назначение рисового отвара, пектинсодержащих продуктов).

Второй этап — репарация — характеризуется уменьшением степени выраженности или полным исчезновением основных клинических признаков ОКИ. Состояние пациента улучшается, ребенок становится активным, нормализуется аппетит, а у некоторых детей он даже повышается, что родители нередко воспринимают как сигнал к усиленному питанию. Однако морфологические и/или функциональные изменения в организме пациента еще сохраняются, соответственно, диетотерапия в этот период должна быть продолжена. Данный период также важен и прогностически, поскольку нарушение диеты может привести к формированию гастроэнтерологической патологии (патологии поджелудочной железы, желчевыводящих путей и других органов). При выборе тактики диетотерапии на указанном этапе необходимо обеспечить поддержа-



ОСТАНАВЛИВАЯ ДИАРЕЮ, ПОЗАБОТЬТЕСЬ О МИКРОФЛОРЕ



Регистрация

Рег. номер: П N012084/01



* Швейцарский подход к качеству



**ПРИ ДИАРЕЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ
КУРСОВОЕ ЛЕЧЕНИЕ¹**

ПОРЯДОК НАЧИНАЕТСЯ ИЗНУТРИ
Содержит комплекс полезных бактерий^{2,3}

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3,
ЗАО «Сандоз». Тел.: (495) 660-75-09 • www.sandoz.ru

SANDOZ
a Novartis company

¹Компания «Новартис». ¹ГЭОТАР-Медиа, 2012 г., с 297-298. Содержит комплекс полезных бактерий. ²Инструкция по медицинскому применению препарата Линекс. ³«Фарматека» 2007, № 6, С. 18-25. Линекс®. Капсулы для приема внутрь. Показания к применению: лечение и профилактика дисбактериозов. Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам препарата или молочным продуктам.

ЛИНЕКС®. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Лечение и профилактика дисбактериозов. ПРОТИВООКАЗАНИЯ: Гиперчувствительность к компонентам препарата или молочным продуктам. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ: Применение препарата Линекс® при беременности и в период лактации считается безопасным. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ: Возможно возникновение реакций гиперчувствительности. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Не следует запивать Линекс® горячими напитками и принимать одновременно с алкоголем. Необходимо проконсультироваться с лечащим врачом перед приемом препарата, если у Вас: температура тела выше 38° С; следы крови или слизи в стуле, диарея длится более двух дней и сопровождается острыми болями в животе, обезвоживанием и потерей веса, хронические заболевания, сахарный диабет, СПИД.

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) сотрудников.

RU1402178616

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ

ние репаративных процессов в кишечнике, постепенное включение нарушенных функций поджелудочной железы, желчеотделения, а также восстановление микробиоценоза желудочно-кишечного тракта.

Третий этап — реконвалесценция. Основным подходом в диетотерапии ОКИ у детей на данном этапе является постепенное расширение диеты в соответствии с возрастом ребенка и активное использование пробиотических продуктов питания с целью восстановления и поддержания функции желудочно-кишечного тракта и его микробиоценоза.

Этиотропная терапия

Этиотропная терапия имеет ключевое значение в комплексе лечебных мероприятий при ОКИ, поскольку решает задачи, связанные с элиминацией возбудителя, выведением продуктов его жизнедеятельности и купированием явлений эндотоксикоза. Современный арсенал средств этиотропной терапии ОКИ вирусной и бактериальной этиологии включает антибиотики и химиопрепараты, специфические бактериофаги, энтеросорбенты.

Антибактериальная терапия. Современные отечественные и международные рекомендации достаточно жестко регламентируют применение антибактериальных препаратов в схеме лечения ОКИ у детей. Эксперты Всемирной организации здравоохранения считают абсолютным показанием для назначения антибиотиков следующие заболевания: дизентерию, брюшной тиф, амебиаз, холеру (независимо от тяжести течения болезни). Учитывая особую актуальность проблемы ОКИ в раннем детском возрасте, а также особенности морфофункционального состояния детского организма в этот возрастной интервал (период становления механизмов иммунного реагирования, формирования системы биопленок и противоинфекционной резистентности, созревания ферментативных систем желудочно-кишечного тракта), в настоящее время целесообразны несколько иные показатели для назначения антибиотиков детям первого года жизни:

- тяжелые формы ОКИ (а в ряде случаев — и среднетяжелые);
- смешанные инфекции с одновременным сочетанием бактериально-бактериальных, бактериально-вирусных возбудителей;
- осложненное течение болезни и наличие сопутствующих очагов;
- резко отягощенный преморбидный статус ребенка.

Среди нерешенных проблем рациональной антибиотикотерапии ОКИ у детей ключевое место занимает возрастающая антибиотикорезистентность бактериальных возбудителей на фоне значительных трудностей в создании новых классов противомикробных препаратов [28]. Крупная вспышка кишечной инфекции, вызванной энтерогеморрагической *E. coli* O104:H4, поразившая летом 2011 г. 16 стран Европы и Северной Америки с общим числом пострадавших более 4000 человек (из них 52 летальных исхода), в очередной раз наглядно продемонстрировала актуальность данной проблемы. Согласно данным антибиотикограмм, для этого возбудителя была характерна множественная антибиотикорезистентность (13 из 21 препарата) [29]. В то же время в предыдущие годы данный возбудитель не регистрировался при вспышках ОКИ, кроме того, их течение не сопровождалось развитием гемолитико-уремического синдрома [30]. Полученные данные позволили Немецкой

ассоциации инфекционистов рекомендовать в качестве препарата стартовой терапии энтерогеморрагической *E. coli* O104:H4 рифаксимин, а также аминогликозиды (амикацин), хлорамфеникол, фторхинолоны в возрастных дозировках. При наличии гемолитико-уремического синдрома было показано использование карбапенемов как препаратов выбора.

Проблема антибиотикорезистентности бактерий рода *Salmonella*, являющихся наиболее частой причиной бактериальных кишечных инфекций у детей, многие годы активно исследуется учеными [31, 32]. В настоящее время появились сведения о снижении чувствительности к различным антибактериальным препаратам сальмонелл *Enteritidis*. Исследование последних лет, проведенное Л.Н. Милутиной и соавт., продемонстрировало и ежегодное, и сезонное изменение чувствительности штаммов *S. enteritidis*, выделенных от больных детей в г. Москве [33]. Чувствительные штаммы достоверно чаще выделялись в июле-сентябре (65,8%), а резистентные — в октябре-декабре (46,8%).

Энтеросорбция. Неотъемлемой частью терапии ОКИ является применение энтеросорбентов в качестве средства этиотропной и патогенетической терапии диарей разного типа: инвазивных, осмотических, секреторных [34]. По данным одного из исследований, высокий терапевтический эффект энтеросорбции продемонстрирован при инвазивных инфекциях (дизентерии и сальмонеллезе), в патогенезе которых особое значение имеют адгезия и цитотоксическое действие возбудителей [34, 35]. Для купирования диарейного синдрома использование энтеросорбентов эффективно в 1-е сут от начала заболевания. Энтеросорбенты могут эффективно использоваться в качестве монотерапии при ОКИ, способствуя снижению интоксикации, нормализации стула на 3–5-е сут лечения.

В мире энтеросорбция признана единственным эффективным с позиции доказательной медицины методом этиотропной терапии вирусных ОКИ. Использование энтеросорбентов обеспечивает фиксацию на их поверхности и выведение свободно присутствующих в кишечном содержимом вирусов, снижение концентрации желчных кислот, усиливающих выраженность диарейного синдрома, непереваренных углеводов и газов. В опытах *in vivo* установлено, что природный энтеросорбент Диосмектит эффективно ограничивает проникновение ротавирусов через защитный слизистый барьер кишечника животных, а также обладает высокой связывающей способностью в отношении ротавирусов: до 90% вирусных частиц удаляется при минимальной концентрации сорбента в первые минуты после их контакта [36].

Арсенал используемых в настоящее время в клинической практике энтеросорбентов достаточно широк и ежегодно пополняется новыми препаратами. Наиболее признанно и универсально их деление:

- на углеродные сорбенты;
- кремнийсодержащие энтеросорбенты;
- сорбенты химического происхождения;
- природные сорбенты.

Пробиотики. Пробиотики занимают принципиально важное место в лечении ОКИ у детей. Тактика стартовой терапии, предусматривающая сочетание пероральной регидратации, энтеросорбентов с пробиотическим препаратом с доказанной клинической эффективностью, наиболее оправданна и целесообразна при острых инфекционных гастроэнтеритах вирусной этиологии. Так,

проведенное нами в 2012 г. сравнительное исследование эффективности лекарственных форм моноштаммовых (препарат *Lactobacillus acidophilus* + липополисахарид кефирного грибка, препарат *Bifidobacterium bifidum*) и полиштаммовых пробиотиков (препарат *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* + *Enterococcus faecium*, препарат *Bifidobacterium longum* + *Enterococcus faecium*), в котором приняли участие 219 детей в возрасте от 6 мес до 14 лет, больных ротавирусным или норовирусным гастроэнтеритом, показало, что наиболее быструю динамику купирования диарейного синдрома, более редкое развитие эксикоза I и II степени и достоверно ($p < 0,05$) более редкое, чем у детей, получавших антимикробные препараты, развитие бактериальных осложнений (ангины и пневмонии) регистрировали у пациентов, получавших в стартовой терапии препарат Линекс, в состав которого входят *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* и *Enterococcus faecium* [37].

Преимущества применения препаратов на основе штаммов *Lactobacillus rhamnosus strain GG* (LGG), *Enterococcus faecium SF68*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium bifidum* + *Streptococcus thermophilus* и других микроорганизмов при ротавирусной инфекции и остром гастроэнтерите подтверждены и в зарубежных контролируемых исследованиях [38]. Несмотря на это, до настоящего времени активно дискутируют о показаниях к применению пробиотиков, составе препаратов, сроках назначения и дозировке.

В 2013 г. были опубликованы обновленные результаты метаанализа, посвященного оценке эффективности LGG в лечении острого гастроэнтерита у детей, выполненного исследователями из Медицинского университета Варшавы [39]. Всего критериям включения соответствовали 15 рандомизированных контролируемых исследований с общим числом участников 2963 человека. Комбинированные данные из 11 исследований ($n = 2444$) показали, что LGG достоверно уменьшает продолжительность диареи по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (среднее различие составило 1,05 сут; 95% ДИ от -1,7 до -0,4). Лактобактерии оказались более эффективны, когда использовались в суточной дозе $\geq 10^{10}$ КОЕ (8 исследований; $n = 1488$; среднее различие — 1,11 сут; 95% ДИ от -1,91 до -0,31) по сравнению с суточной дозой $< 10^{10}$ КОЕ (3 исследования; $n = 956$; среднее различие — 0,9 сут; 95% ДИ от -2,59 до 0,69). LGG оказались эффективными при лечении детей в Европе (5 исследований; $n = 744$, среднее различие — 1,27 сут; 95% ДИ от -2,04 до -0,49). Однако по результатам исследований, выполненных не в странах Европы, различия между группой LGG и контролем были пограничными с точки зрения статистической достоверности (6 исследований; $n = 1700$, среднее различие — 0,87 сут; 95% ДИ от -1,81 до 0,08).

В большинстве российских публикаций, посвященных применению пробиотиков в терапии ОКИ, авторы констатируют значимое сокращение сроков выздоровления, купирования гастроинтестинальных нарушений, однако эффективная коррекция микробиоценоза кишечника достигается при продолжении начатой в остром периоде пробиотикотерапии и периоде реконвалесценции. При этом исследователи подтверждают преимущества комбинированных и поликомпонентных пробиотиков перед монопрепаратами. Важно напомнить о штаммоспецифическом эффекте пробиотиков при определении тактики

их применения в лечении ОКИ. Как показывают результаты клинических исследований и метаанализов, их воспроизводимость в широкой клинической практике может быть ниже, что обусловлено различиями в применяемых дозировках, сроках начала лечения, а нередко и вследствие экстраполяции результатов клинических испытаний отдельных штаммов на содержащие их комплексные препараты.

В целом, суммируя рекомендации ESPGHAN/ESPID и WGO, можно говорить о том, что применение пробиотиков при острых гастроэнтеритах у детей обладает статистически значимым эффектом, однако при этом он штаммо- и дозозависим. Различия в эффективности препаратов пробиотиков при ОКИ у детей были отмечены нами и в сравнительном исследовании эффективности моно- (препарат *Saccharomyces boulardii* — 15 больных, препарат *Bifidobacterium bifidum* — 23 пациента) и поликомпонентных препаратов пробиотиков (препарат *Lactobacillus acidophilus* + липополисахарид кефирного грибка — 34 ребенка, препарат *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* + *Enterococcus faecium* — 20 больных) [40]. В зависимости от применявшегося пробиотика длительность диареи сокращалась по сравнению с группой базисной терапии на 1,3–2,2 сут ($p < 0,05$). При этом наиболее значимое сокращение длительности диареи (-2,2 сут; $p < 0,001$) отмечено на фоне применения препарата Линекс. Использование пробиотиков в остром периоде и периоде ранней реконвалесценции оказывало положительное влияние на состав микрофлоры желудочно-кишечного тракта и обеспечивало повышение либо нормализацию содержания бифидобактерий в фекалиях после проведенного лечения в подгруппах, получавших препарат *Bifidobacterium bifidum* или препарат *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* + *Enterococcus faecium*, на состав лактофлоры — в подгруппах, получавших препарат *Lactobacillus acidophilus* + липополисахарид кефирного грибка, препарат *Bifidobacterium bifidum* или препарат *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* + *Enterococcus faecium*. Содержание типичной кишечной палочки достоверно повышалось во всех подгруппах больных, получавших пробиотики, в наибольшей степени — в подгруппах, получавших препарат *Saccharomyces boulardii* или препарат *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* + *Enterococcus faecium*, и практически не изменялось в группе сравнения. В то же время только в группе детей, получавших Линекс, достоверно (в 2–3 раза) снизилась частота обнаружения в фекалиях повышенных титров гемолизирующей и лактозонегативной *E. coli*, стафилококков, дрожжеподобных грибов и энтерококков.

Таким образом, с учетом широкой распространенности и разнообразия возбудителей, а также затруднений, возникающих при диагностике, проблема ОКИ в детском возрасте не теряет своей актуальности. Тактика лечения этой группы заболеваний должна иметь комплексный и этапный характер и включать регидратационную и диетотерапию, средства этиотропного и патогенетического лечения. В последние годы получены убедительные данные относительно эффективности отдельных штаммов пробиотических микроорганизмов и содержащих их лекарственных препаратов, применение которых в стартовой терапии обеспечивает достоверное уменьшение степени выраженности основных симптомов заболевания, а также оказывает благоприятное влияние на состояние микрофлоры желудочно-кишечного тракта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Малеев В. В. Проблемы инфекционной патологии на современном этапе. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2006; 4: 1–4.
2. Миндлина А. Я. Заболеваемость кишечными инфекциями в России. *Вестник РАМН*. 2010; 11: 30–33.
3. Онищенко Г. Г. Заболеваемость острыми кишечными инфекциями в Российской Федерации. *Иммунология*. 2008; 1: 18–23.
4. Григорович М. С. Исходы острых кишечных инфекций у детей, факторы их определяющие, и оптимизация путей реабилитации. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 2012. 48 с.
5. Лобзин Ю. В., Скрипченко Н. В., Волжанин В. М. Итоги научно-исследовательских работ НИИ детских инфекций ФМБА России за 2011 г. *Журн. инфектологии*. 2012; 4 (4): 5–30.
6. Жупарова М. Е. Клинические особенности течения острых кишечных инфекций у детей раннего возраста с нарушением нутритивного статуса. *Инфекционные болезни*. 2009; 7 (2): 77–88.
7. Раздьяконова И. В. Клинико-иммунологическая характеристика калицивирусной инфекции у детей и тактика терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб. 2009. 24 с.
8. Causes of child mortality for the year 2010. URL: http://www.who.int/gho/child_health/mortality/mortality_causes_text/en/index.html
9. Fischer T. K., Viboud C., Parashar U., Malek M., Steiner C., Glass R., Simonsen L. Hospitalizations and deaths from diarrhea and rotavirus among children < 5 years of age in the United States, 1993–2003. *J. Infect. Dis.* 2007; 195: 1117–1125.
10. MDG 4: Child mortality: Under-five mortality. URL: http://www.who.int/gho/child_health/mortality/mortality_under_five/en/index.html (дата обращения: 14.01.2013).
11. Подколзин А. Т., Веселова О. А., Яковенко М. Л., Коновалова Т. А., Петухов Д. Н., Яцышина С. Б., Воробьева Н. С., Шипулин Г. А. Этиология летальных исходов у детей младшего возраста на фоне острых диарейных заболеваний в Российской Федерации. *Инфекционные болезни*. 2013; 2: 38–44.
12. Боднев А., Малеев В. В., Жириковская Е. В., Никифорова Н. А., Корсакова Т. Г., Тикунов А. Ю., Нетесов С. В., Тикунова Н. В. Этиологическая значимость ротавирусов, норовирусов и астровирусов в структуре острых кишечных инфекций у детей раннего возраста Новосибирска в период сезонного подъема. *Инфекционные болезни*. 2008; 6 (1): 61–64.
13. Буланова И. А., Титова Л. В., Самодова О. В., Феклисова Л. В. Рота- и норовирусные инфекции у детей раннего возраста в Архангельской области. *Эпидемиол. 2009; 10 (1): 18–24.*
14. Подколзин А. Т., Фенске Е. Б., Абрамчычева Н. Ю., Шипулин Г. А., Битиева Р. Л., Сагалова О. И., Мазена В. Н., Иванова Г. И., Семена А. В., Тагирова З. Г., Иванова В. В., Молочный В. П., Иволгина А. В., Малеев В. В., Покровский В. И. Сезонность и возрастная структура заболеваемости острыми кишечными инфекциями на территории РФ. *Тер. архив*. 2007; 11: 10–16.
15. Glass R. I., Parashar U. D., Estes M. K. Norovirus gastroenteritis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1776–1785.
16. Lyman W. H., Walsh J. F., Kotch J. B., Weber D. J., Gunn E., Vinje J. Prospective study of etiologic agents of acute gastroenteritis outbreaks in child care centers. *J. Pediatr.* 2009; 154: 253–257.
17. Горелов А. В., Бондарева А. В. Эволюция эшерихиозов у детей за 25 лет. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2013; 5: 46–50.
18. Ахмедова Г. М. Этиологическая роль кампилобактеров в структуре острых бактериальных кишечных инфекций у детей в Таджикистане. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2006. 24 с.
19. Горелов А. В., Милютин Л. Н., Усенко Д. В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей. *Практ. рук-во для врачей. М.* 2005. 106 с.
20. Gorelick M. H., Shaw K. N., Murphy K. O. Validity and reliability of clinical signs in the diagnosis of dehydration in children. *Pediatrics*. 1997; 99 (5): 6.
21. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Pediatric Infection Diseases. Evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J. Pediatric Gastroenter. Nutr.* 2008; 46 (Suppl. 2): 81–122.
22. WGO practice guideline: acute diarrhea. Evidence-based care guideline for prevention and management of acute gastroenteritis (AGE) in children aged 2 months to 18 years. <http://www.guideline.gov/>
23. Нагузе С. К. Сравнительная характеристика использования адаптированных молочных смесей при ОКИ у детей. Акт. вопр. инфекционной патологии у детей: Мат-лы третьего конгресса педиатров-инфекционистов России. М. 2004. 159 с.
24. Нетребенко О. К. К вопросу о выборе лечебных смесей для питания больных детей. *Вопр. совр. педиатрии*. 2004; 3 (1): 73–75.
25. Хавкин А. И. Влияние продуктов питания, обогащенных пробиотиками, на функцию кишечника. *Вопр. совр. педиатрии*. 2003; 2 (1): 99–100.
26. Антоненко А. Н. Лактазная недостаточность у детей раннего возраста, больных острыми кишечными инфекциями, основные методы ее коррекции. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2006. 21 с.
27. Simacahron N., Tongpenuai Y., Tongtan O. Randomized, double-blind clinical trial of a lactose-free and a lactose-containing formula in dietary management of acute childhood diarrhea. *J. Med. Assoc. Thai*. 2004; 6: 641–649.
28. O`Ryan M., Prado V., Pickering L. Millennium update on pediatric Diarrheal Illness in the Developing. *World Semin. Pediatr. Infect. Dis.* 2005; 16: 125–136.
29. EHEC/HUS O104:H4 — The outbreak is considered to be over. *Berlin: Press Release of Robert Koch-Institute*. 2011.
30. Ochoa T. J., Chen J., Walker C. M., Gonzales E., Cleary T. G. Rifaximin does not induce toxin production or phage-mediated lysis of Shiga toxin-producing Escherichia coli. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51 (8): 2837–2841.
31. Бельский В. А., Калущий П. В., Киселёва В. В. Гетерогенность микробных популяций. М.: МИА. 2008. 160 с.
32. Asseva G., Petrov P., Kantardjiev T. Surveillance of human salmonellosis in Bulgaria, 1999–2004: trends, shifts and resistance to antimicrobial agents. *Euro Surveill*. 2006; 11 (5): 624.
33. Милютин Л. Н., Гурьева О. В., Рожнова С. Ш., Головинова М. А. К вопросу об эволюции лекарственной резистентности сальмонелл enteritidis, выделенных от детей. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2008; 2: 44–47.
34. Горелов А. В., Трефилова И. Ш., Белова Н. В. Смекта — препарат выбора в лечении ротавирусной инфекции у детей. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 1997; 6: 35–38.
35. Щербаков П. Л., Петухов В. А. Сравнительная эффективность энтеросорбентов при диарее у детей. *Вопр. совр. педиатрии*. 2005; 4 (4): 86–90.
36. Szajewska H., Dziechciarz P., Mrukowicz J. Smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 23 (2): 217.
37. Плоскирева А. А., Тхакушинова Н. Х., Горелов А. В. Результаты сравнительного исследования по оценке эффективности и безопасности пробиотиков в стартовой терапии острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей. *Инфекционные болезни*. 2013; 11 (1): 50–55.
38. Marteau P. R., de Vrese M., Cellier C. J., Schrezenmeir J. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 73 (Suppl. 2): 430–436.
39. Szajewska H., Skorka A., Ruszczyński M., Gieruszczak-Bialek D. Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute gastroenteritis in children — updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 38 (5): 467–476.
40. Усенко Д. В., Горелова Е. А. Эффективность современных пробиотиков в терапии острых кишечных инфекций у детей с сопутствующим атопическим дерматитом. *Инфекционные болезни*. 2013; 11 (3): 27–35.