

П.Л. Щербаков

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Комментарий к статье Х. Шаевска, П. Дзехцаж, Й. Мрукович «Мета-анализ: смектит диоктаэдрический в лечении острой диареи у детей»

Представленный мета-анализ посвящен достаточно актуальной в педиатрии проблеме, а именно — использованию многофункциональных адсорбентов в лечении острой диареи у детей. Не секрет, что при диарее, а тем более с острым и бурным развитием, дети страдают не только от обезвоживания организма, чем, впрочем, и определяется тяжесть состояния ребенка. При этом патологические изменения претерпевает слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, в частности тонкой и толстой кишки. При поражении эпителия кишечника происходит нарушение образования слизи, являющейся важнейшим защитным фактором слизистой оболочки. Именно в слое пристеночной слизи, выделяемой энтероцитами и являющейся самой по себе защитным барьером от агрессивных факторов внешней среды, находятся антитела, которые вырабатываются клетками кишечного эпителия и представляют собой дополнительные факторы защиты. Кроме того, в толще слизи обитают сапрофитные микроорганизмы, обеспечивающие нормальные процессы внутрипросветного и пристеночного пищеварения и защищающие слизистую оболочку от воздействия патогенных бактерий. В данном мета-анализе авторами собран весь доступный материал по сравнительной оценке действия смектита диоктаэдрического с другими адсорбентами или плацебо.

Смектит диоктаэдрический (Смекта, Ипсен, Франция) является природным многофункциональным адсорбирующим средством. Его действие не ограничивается только лишь адсорбцией (пусть даже и наиболее активной по сравнению с другими препаратами). Смектит диоктаэдрический является также активным цитомукопротектором, способствующим восстановлению как самого эпителия, так и его защитных функций, прежде всего — процесса слизиобразования. Такие выводы можно сделать на основании результатов

представленного мета-анализа. Многие из работ, включенных в анализ, являются плацебо-контролируемыми исследованиями, проведенными с соблюдением всех требований GCP. В статье наглядно продемонстрирована эффективность смектита диоктаэдрического в отношении уменьшения частоты стула у детей с острой инфекционной диареей в течение первых 48 ч от начала лечения. Убедительно показано, что применение смектита диоктаэдрического значительно сокращает продолжительность диареи. Что касается уменьшения или изменения объема стула при приеме смектита диоктаэдрического по сравнению с плацебо, результаты различных исследований не всегда одинаковы. Авторы статьи, анализируя влияние препарата на уменьшение объема каловых масс, рекомендуют продолжить такие исследования с качественным соблюдением методологических подходов как к проведению самого исследования, так и к интерпретации полученных результатов. Поэтому в настоящее время компания Ипсен проводит исследования в этом направлении. В заключении авторы отмечают, что при наличии у детей острой диареи, развившейся на фоне инфекционных заболеваний, наряду с регидратацией и диетотерапией необходимо уделять должное внимание и восстановлению мукопротективных свойств слизистой оболочки кишечника с использованием высокоактивных многофункциональных адсорбентов-цитомукопротекторов, к которым относится диоктаэдрический смектит. Данный мета-анализ, проведенный польскими исследователями с соблюдением всех стандартов Положения о качестве предоставления мета-анализа (Quality of Reporting of meta-analyses, QUORUM, 1999), предъявляемым к работам такого вида, является очень своевременным и важным и представляет непосредственный интерес для педиатров, гастроэнтерологов и инфекционистов.

Х. Шаевска¹, П. Дзехцаж¹, Й. Мрукович²¹ Отделение детской гастроэнтерологии и питания, Варшавский медицинский университет² Польский институт доказательной медицины, Краков, Польша

Мета-анализ: смектит диоктаэдрический в лечении острой диареи у детей

ХОТЯ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ НЕ СУЩЕСТВУЕТ ОДНОЗНАЧНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ, СМЕКТИТ ДИОКТАЭДРИЧЕСКИЙ ЧАСТО ПРИМЕНЯЮТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ ДИАРЕИ ВО МНОГИХ СТРАНАХ. ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ ЗАКЛЮЧАЛАСЬ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СМЕКТИТА ДИОКТАЭДРИЧЕСКОГО ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ ДИАРЕИ У ДЕТЕЙ. БЫЛ ПРОВЕДЕН ПОИСК ПО ЭЛЕКТРОННЫМ БАЗАМ ДАННЫХ MEDLINE, EMBASE, CINAHL И THE COCHRANE LIBRARY С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕ ЗАВИСЯЩИХ ОТ КОНКРЕТНОГО ЯЗЫКА ТЕРМИНОВ, КОТОРЫЙ ПОЗВОЛИЛ ВЫЯВИТЬ ВСЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОСВЯЩЕННЫЕ ОСТРОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ ДИАРЕЕ И СМЕКТИТУ ДИОКТАЭДРИЧЕСКОМУ. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ССЫЛКИ БЫЛИ ПОЛУЧЕНЫ ПУТЕМ ПРОСМОТРА ОБНАРУЖЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПОИСКА СТАТЕЙ. РАССМАТРИВАЛИ ТОЛЬКО МАТЕРИАЛЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ В ХОДЕ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИСПЫТАНИЙ (РКИ). ЗАДАННЫМ КРИТЕРИЯМ СООТВЕТСТВОВАЛИ ДЕВЯТЬ РКИ (1 238 УЧАСТНИКОВ). ОБЪЕДИНЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ШЕСТИ РКИ ПОКАЗАЛИ, ЧТО ПРИМЕНЕНИЕ СМЕКТИТА ДИОКТАЭДРИЧЕСКОГО СУЩЕСТВЕННО СНИЖАЕТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ДИАРЕИ ПО СРАВНЕНИЮ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПЛАЦЕБО. ОБЪЕДИНЕННАЯ ВЗВЕШЕННАЯ РАЗНИЦА СРЕДНИХ [22,7 ч, 95% ДОВЕРИТЕЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ (ДИ): 24,8; -20,6], ПОЛУЧЕННАЯ ДЛЯ МОДЕЛИ С ФИКСИРОВАННЫМИ ЭФФЕКТАМИ, ОСТАВАЛАСЬ ЗНАЧИМОЙ И ДЛЯ МОДЕЛИ СО СЛУЧАЙНЫМИ ЭФФЕКТАМИ (24,4 ч, 95% ДИ 29,8; -19,1). ВЕРОЯТНОСТЬ ИЗЛЕЧЕНИЯ НА 3-Й ДЕНЬ ТЕРАПИИ СМЕКТИТОМ ДИОКТАЭДРИЧЕСКИМ БЫЛО СУЩЕСТВЕННО ВЫШЕ, ЧЕМ В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ [ОР 1,64, 95% ДИ: 1,36; 1,98; ЧИСЛО БОЛЬНЫХ, КОТОРЫХ НЕОБХОДИМО ЛЕЧИТЬ, — 4,95% ДИ: 3; 5]. ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ БЫЛИ СХОДНЫМИ В ОБЕИХ ГРУППАХ. ТАКИМ ОБРАЗОМ, СМЕКТИТ ДИОКТАЭДРИЧЕСКИЙ МОЖЕТ БЫТЬ ПОЛЕЗНЫМ ДОПОЛНЕНИЕМ К РЕГИДРАТАЦИИ ПРИ ОСТРЫХ ГАСТРОЭНТЕРИТАХ У ДЕТЕЙ. ТЕМ НЕ МЕНЕЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДАННОГО МЕТА-АНАЛИЗА СЛЕДУЕТ ИНТЕРПРЕТИРОВАТЬ С ОСТОРОЖНОСТЬЮ, ПОСКОЛЬКУ БОЛЬШИНСТВО РАССМОТРЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ИМЕЛИ СУЩЕСТВЕННЫЕ ОГРАНИЧЕНИЯ. ПРЕЖДЕ ЧЕМ РЕКОМЕНДОВАТЬ СМЕКТИТ ДИОКТАЭДРИЧЕСКИЙ В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВА ДЛЯ РУТИННОЙ ТЕРАПИИ, СЛЕДУЕТ ПРОВЕСТИ ДЕТАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: СМЕКТИТ ДИОКТАЭДРИЧЕСКИЙ, МЕТА-АНАЛИЗ, ОСТРАЯ ИНФЕКЦИОННАЯ ДИАРЕЯ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Доктор Х. Шаевска,
Отделение детской
гастроэнтерологии и питания,
Варшавский медицинский университет,
Адрес: 01-184, Польша, Варшава,
Дзялдовская ул., д. 1
hania@ipgate.pl

Острый гастроэнтерит обычно купируется самостоятельно в течение 5–7 дней, в связи с чем основные цели лечения заключаются в предотвращении дегидратации, нарушений кислотно-основного и электролитного баланса. В подавляющем большинстве случаев острого гастроэнтерита с легкой или средней степенью дегидратации достаточно проведения пероральной регидратации. Несмотря на доказанную эффективность, на практике пероральную регидратацию часто используют недостаточно интенсивно, что связано с тем, что она не снижает частоту дефекаций и потери жидкости, а также не влияет на продолжительность болезни [1]. Все это обуславливает, с одной стороны, низкую

Печатается по: Aliment. Pharmacol. Ther. 2007, 15; 23 (2), 217–227.

H. Szajewska¹, P. Dziechciarz¹, J. Mrukowicz²¹ Department of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, The Medical University of Warsaw, Warsaw² Polish Institute for Evidence Based Medicine, Cracow, Poland

Meta-analysis: Smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children

ALTHOUGH NOT CURRENTLY RECOMMENDED, DIOCTAHEDRAL SMECTITE (SMECTITE) IS COMMONLY USED TO TREAT ACUTE INFECTIOUS DIARRHOEA IN MANY COUNTRIES. TO EVALUATE SYSTEMATICALLY THE EFFECTIVENESS OF SMECTITE IN TREATING ACUTE INFECTIOUS DIARRHOEA IN CHILDREN. USING MEDICAL SUBJECT HEADINGS AND FREE-LANGUAGE TERMS, THE FOLLOWING ELECTRONIC DATABASES WERE SEARCHED FOR STUDIES RELEVANT TO ACUTE INFECTIOUS DIARRHOEA AND SMECTITE: MEDLINE, EMBASE, CINAHL AND THE COCHRANE LIBRARY; ADDITIONAL REFERENCES WERE OBTAINED FROM REVIEWED ARTICLES. ONLY RANDOMIZED-CONTROLLED TRIALS WERE INCLUDED. NINE RANDOMIZED-CONTROLLED TRIALS (1238 PARTICIPANTS) MET THE INCLUSION CRITERIA. COMBINED DATA FROM SIX RANDOMIZED-CONTROLLED TRIALS SHOWED THAT SMECTITE SIGNIFICANTLY REDUCED THE DURATION OF DIARRHOEA COMPARED WITH PLACEBO. THE POOLED WEIGHTED MEAN DIFFERENCE WAS (22.7 h, 95% CI: 24.8 to 20.6) WITH A FIXED MODEL AND REMAINED SIGNIFICANT IN A RANDOM EFFECT MODEL (24.4 h, 95% CI: 29.8 to 19.1). THE CHANCE OF CURE ON INTERVENTION DAY 3 WAS SIGNIFICANTLY INCREASED IN THE SMECTITE VS. THE CONTROL GROUP (RR 1.64, 95% CI: 1.36–1.98; NUMBER NEEDED TO TREAT 4.95% CI: 3–5). ADVERSE EFFECTS WERE SIMILAR IN BOTH GROUPS. SMECTITE MAY BE A USEFUL ADJUNCT TO REHYDRATION THERAPY IN TREATING ACUTE PAEDIATRIC GASTROENTERITIS. HOWEVER, THE RESULTS OF THIS META-ANALYSIS SHOULD BE INTERPRETED WITH CAUTION AS MOST OF THE INCLUDED STUDIES HAD IMPORTANT LIMITATIONS. COST-EFFECTIVENESS ANALYSES SHOULD BE UNDERTAKEN BEFORE ROUTINE PHARMACOLOGICAL THERAPY WITH SMECTITE IS RECOMMENDED.

KEY WORDS: DIOCTAHEDRAL SMECTITE, META-ANALYSIS, ACUTE INFECTIOUS DIARRHOEA, CHILDREN.

популярность пероральной регидратации, а с другой — потребность в дополнительных методах лечения.

Не вызывает сомнений, что и родители, и медицинские работники нуждаются в безопасном, эффективном и недорогом препарате, дополнительное использование которого позволило бы существенно снизить частоту дефекаций при гастроэнтерите. Существует три основных класса антидиарейных препаратов, применяющихся для снижения частоты и/или объема стула: средства, уменьшающие перистальтику кишечника, антисекреторные средства и адсорбенты. Одним из представителей последнего класса препаратов является смектит диоктаэдрический (Смекта, Бофур Ипсен, Франция). Это препарат природного происхождения (гидрат силиката магния и алюминия), способный связываться со слизистой оболочкой пищеварительного тракта и адсорбировать эндотоксины, экзотоксины, бактерии и ротавирусы [2–4]. На экспериментальных моделях установлено, что смектит диоктаэдрический увеличивает абсорбцию воды и электролитов и восстанавливает барьерные свойства клеток слизистой оболочки тонкой кишки человека после воздействия фактора некроза опухоли α [5]. Препарат также модифицирует активность желчных кислот и физические свойства желудочной слизи, препятствуя ее разрушению бактериями [2].

Хотя в настоящее время смектит диоктаэдрический не входит в стандарты лечения острой диареи ESPGHAN, ВОЗ или ААП, в ряде стран (во Франции, большинстве стран центральной и восточной Европы) препарат часто применяют при данной патологии [6–10].

ЦЕЛИ

Цель данного обзора заключается в систематической оценке эффективности и безопасности смектита диоктаэдрического при острой инфекционной диарее у детей (в том числе грудного возраста).

МЕТОДЫ

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

Проведен поиск в электронных базах данных для выявления материалов, отвечающих критериям включения в данный систематический обзор. Критерии включения были следующими.

- ◆ Тип исследования. Отбирались рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) и «квази-РКИ» (то есть с распределением участников в соответствии с датой рождения, номером медицинской документации и т.д.), в которых смектит диоктаэдрический сравнивали с плацебо или с отсутствием дополнительной терапии. Качество исследований не входило в формальные критерии включения, но учитывалось при дальнейшем анализе.

- ◆ Пациенты: дети до 18 лет с острым гастроэнтеритом, получавшие лечение в стационарах или амбулаторно.

- ◆ Типы вмешательства. Пациенты в экспериментальных группах получали смектит диоктаэдрический в различных дозах как дополнение к терапии диареи. Пациенты в контрольной группе получали плацебо или не получали какой-либо дополнительной терапии.

- ◆ Типы исходов. В качестве первичного исхода использовали продолжительность диареи (ч) и объем стула, в качестве вторичных — частоту стула, рвоту, приверженность лечению и побочные эффекты.

СТРАТЕГИЯ ПОИСКА

Проведен систематический поиск исследований по следующим электронным базам: MEDLINE (1966–июль 2005), Excerpta Medica (EMBASE, 1980–июль 2005), Совокупному указателю литературы по уходу за больными для медсе-

стер (CINAHL, 1982–июль 2005 г.), Кокрановской базе данных систематических обзоров (Выпуск 2, 2005) и Кокрановскому регистру контролируемых испытаний (Выпуск 2, 2005). Стратегия поиска включала использование валидизированного фильтра для идентификации рандомизированных испытаний в сочетании с контекстным поиском [11]. Поиск проводили по следующим ключевым словам: диарея, ребенок, смектит диоктаэдрический. Кроме того, были просмотрены все списки литературных источников найденных оригинальных статей и обзоров, а также установлены контакты с производителем смектита диоктаэдрического для облегчения выявления опубликованных и неопубликованных материалов. Какие-либо ограничения в связи с языком публикаций отсутствовали, однако определенные типы публикация из исследования были исключены (в частности, письма редактору, тезисы, материалы научных конференций).

ВКЛЮЧЕННЫЕ И НЕВКЛЮЧЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Просмотр результатов поиска (названий и рефератов статей) осуществляли два независимых эксперта. После отбора всех потенциально подходящих статей был проведен анализ их полного содержания для установления соответствия с принятыми критериями включения. Эти же эксперты независимо друг от друга выполнили извлечение данных с использованием стандартных форм. Статьи, опубликованные на языках, которыми эксперты не владели, были предварительно переведены. Расхождения в результатах отбора данных были устранены при совместном обсуждении.

КАЧЕСТВО ИССЛЕДОВАНИЙ

Качество исследований, соответствующих критериям включения, оценивали два независимых эксперта (без маскирования авторов и названия журнала). Оценивали использование следующих стратегий, свидетельствующих о высоком качестве исследований: характер распределения участников исследования в группы и скрытие распределения, маскирование («ослепление») исследователей, участников, экспертов, оценивающих исходы и проводящих анализ данных (да/нет/не указано); проведение анализа в зависимости от назначенного лечения (да/нет) и исчерпывающее последующее наблюдение.

Распределение участников исследования считали адекватным в случае, если полученные последовательности были непредсказуемы (например, генерация случайных чисел компьютером, использование таблиц случайных чисел, жеребьевка и т.д.). Напротив, распределение считали неадекватным, если результаты были предсказуемы (например, распределение в зависимости от номера участника, даты его рождения, даты поступления, чередования).

Скрытие распределения считали адекватным в случае, если примененный метод рандомизации не позволял исследователям или участникам исследования определять или оказывать влияние на экспериментальную группу (группу вмешательства) до набора подходящих участников исследования. Качество скрытия распределения считали неясным в случае, когда рандомизацию проводили, но информация о примененном методе отсутствовала или была недостаточной, неадекватной — при использовании неподходящих методов рандомизации (например, чередование номеров медицинской документации, использование незапечатанных конвертов, открытых списков распределения).

Касательно анализа в зависимости от назначенного лечения категория «да» означала, что авторы специально ого-

варивали использование этого типа анализа, и/или наша собственная оценка подтверждала его проведение. Напротив, категория «нет» означала, что авторы не сообщали о проведении анализа в зависимости от назначенного лечения, и/или нам не удалось подтвердить его использование при оценке результатов исследования. Для оценки завершенности периода наблюдения за пациентом мы определили количество участников, исключенных или потерянных в процессе наблюдения.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Для анализа данных использовали программу Review manager 4.2.7 (версия от 24 мая 2004 г.; The Cochrane Collaboration). Для определения различий исходов (представленных непрерывными данными) в экспериментальной и контрольной группах использовали взвешенную разницу средних. При проведении мета-анализа непрерывных данных с использованием разницы средних необходимо знать средние значения исходов, их стандартные отклонения и количество участников в каждой группе. Необходимые данные были указаны во всех исследованиях, кроме одного: в исследовании Madkour et al. [12] недостающие стандартные отклонения были получены путем умножения стандартных ошибок средних на квадратный корень объема выборки ($SD = m\sqrt{N}$) [13]. Для характеристики отдельных исследований и объединенных данных вычисляли отношение рисков (с 95% ДИ) (ОР) между экспериментальной и контрольной группами. Число больных, которых необходимо лечить, рассчитывали как величину, обратную суммарной разности абсолютных рисков (с 95% ДИ). Удельный вес для каждого исследования рассчитывали как величину, обратную дисперсии. В исследованиях, в которых результаты были представлены в форме графиков, исходы оценивали путем анализа последних. Для одного исследования данных подход оказался невозможным, поэтому мы попытались связаться с авторами, однако эта попытка не увенчалась успехом [14]. Для определения неоднородности суммарных оценок применяли Q-тест (критерий χ^2), величина α -ошибки принималась равной 0,1. Для первичных исходов, когда выявлялась статистически значимая гетерогенность исходов среди исследований, был проведен анализ чувствительности для каждого из четырех параметров методологического качества испытаний.

Для оценки «публикационной» систематической ошибки (систематической ошибки, связанной с преимущественной публикацией положительных результатов) мы использовали анализ асимметрии воронкообразного графика, предложенный Egger et al. [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Приведенный ниже мета-анализ представлен в соответствии со стандартами, установленными в Положении о качестве представления мета-анализа (Quality of Reporting of Meta-analyses, QUOROM, 1999) [16].

ОПИСАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ

В ходе поиска было обнаружено 23 источника [12, 14, 17–37]. Девять РКИ [12, 14, 17–21, 29, 31] соответствовали критериям включения в данный систематический обзор (табл. 1). Оставшиеся 14 исследований были исключены. В табл. 2 приведены характеристики исключенных исследований (в том числе причины исключения).

В девяти отобранных исследованиях участвовали 1 238 пациентов (622 в экспериментальной группе и 616 в контрольной группе). Четыре исследования были плацебо-контролируемыми [12, 17, 18, 31]. В оставшихся

пяти исследованиях в контрольной группе дополнительную терапию не проводили. Пять исследований были проведены в европейских странах с высоким индексом человеческого развития (Франция, Италия, Литва), четыре — в странах со средним индексом человеческого развития (Египет, Таиланд, Китай) [38]. Возраст участников был сопоставимым во всех исследованиях. Суточная доза изучаемого препарат была схожей во всех исследованиях, хотя имели место различия в длительности вмешательства (от 2-х до 6 дней). В трех исследованиях продолжительность лечения не была указана. Прослеживалась клиническая гетерогенность в условиях проведения исследований (стационарные и/или амбулаторные пациенты). Кроме того, отмечены различия в определении исходов и окончания диареи (табл. 1).

Методологическое качество исследований также варьировало (табл. 1). Скрытие распределения было адекватным в одном исследовании, неопределенным — в трех других и неадекватным — в оставшихся пяти. Только три испытания были двойными слепыми, однако часто не указывалось, кого касалось маскирование. Остальные исследования были открытыми. Полнота наблюдений была адекватной во всех исследованиях. Анализ, в зависимости от назначенного лечения, был выполнен в пяти исследованиях.

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ДИАРЕИ

Данные о продолжительности диареи приведены в семи исследованиях [12, 14, 17–21, 31]. Во всех исследованиях, за исключением одного, указывалась дисперсия [17]. Мета-анализ шести РКИ (1 076 участников) выявил снижение продолжительности диареи при лечении смектитом диоктаэдрическим на -22,7 ч (95% ДИ: -24,8; -20,6) по сравнению с плацебо (табл. 3). Смена в нашем мета-анализе модели с фиксированным эффектом на модель со случайными эффектами не изменила результаты (-24,4, 95% ДИ: -29,8; -19,1). Результаты включенных в мета-анализ исследований были значимо гетерогенны ($\chi^2 = 21,4$, $p = 0,0007$). Был проведен предварительно запланированный анализ чувствительности с учетом критериев методологического качества исследований. Статистически значимая гетерогенность результатов отдельных исследований сохранялась при анализе чувствительности, что свидетельствует о том, что различия результатов исследований были вызваны факторами, отличными от различий в методологическом качестве. Воронкообразный график и тест на регрессивную асимметрию Egger et al. ($p = 0,7$, 95% ДИ включает 0) не выявил признаков наличия «публикационной» систематической ошибки или других систематических ошибок, связанных с малым объемом выборки [15].

Результаты одного исследования, представленные только в форме средних значений исходов (без указаний стандартных отклонений), не были включены в мета-анализ [17]. В данном исследовании также выявлено снижение продолжительности диареи у пациентов, принимавших смектит диоктаэдрический, по сравнению с контрольной группой.

ОБЪЕМ СТУЛА

В двух исследованиях приведены данные об объеме стула, однако при оценке последнего использовали различные единицы измерения (табл. 4) [12, 29]. В одном методологически тщательно проведенном РКИ влияния смектита диоктаэдрического на объем стула выявлено не было [12]. В другом РКИ, методологически менее тщательном, было установлено значимое уменьшение объема стула в различные интервалы времени у пациентов, принимавших смектит диоктаэдрический, по сравнению с плацебо [24].

Таблица 1. Характеристика включенных исследований

Автор (страна)	Распреде- ление в группы	Скрытие рас- пределения*	Маски- рование	АЗПЛ**	РН***	N (экспери- ментальные /контрольные)	Критерии включения	Критерии исключения	Возраст, мес	Доза	Длитель- ность вме- шательства	Определение прекращения диареи
Gilbert et al. [17] (Франция)	Не описано	Неясно	Двойное	Нет	+	36 (18/18)	Диарея от умеренной до сильной	Сопутствующие заболевания; плохой нутритивный статус	2–24 (госпитализиро- ванные)	3–6 г/сут	Не описана	Восстановление обычной для пациента частоты стула
Guarino et al. [14] (Италия)	Неадекватная (в соответствии с датой поступления)	Неадекватное	Нет	Нет	+	804 (398/406 либо 406/398 несоответствие в оригинале)	Острая диарея (жидкий стул 3 раза в день), возраст 3 мес–5 лет, острое начало диареи легкой или средней степени	Употребление антибио- тиков, пробиотиков или других лекарств, которые активны в кишечнике, в течение предшествующих 3 нед; начало диареи более чем за 48 ч до осмотра педиатром; соотноше- ние масса тела-рост < 5-го перцентиля, любые хронические заболевания или иммунодепрессивные состояния или лечение	3–60 (амбулаторные)	3 или 6 г/сут у пациентов младше или старше 1-го года соответственно	5 дней	Последний эпизод жидкого стула, предшествующий нормализации стулу
Lachaux et al. [18] (Франция)	Адекватная (путем жеребьевки)	Неадекватное	Двойное	+	+	36 (17/19)	Острая диарея < 4-х дней со средней или сильной дегидрата- цией, отсутствие сопутствующих заболеваний, хороший нутритивный статус	Не описаны	2–24 (только госпитализиро- ванные)	3 или 6 г/сут у пациентов младше или старше 1-го года соответственно	Не описана	Срок появления первого стула нормального вида при отсутствии рецидивов
Lexomboon et al. [19] (Таиланд)	Подробности о методе рандомизации не представлены	Неадекватное	Нет	+	+	66 (34/32)	Острая диарея (≥ 3 раз в течение 24 ч, но менее 48 ч), отсутствие предшество- вавшего лечения антибиотиками или антидиарейными препаратами	Дегидратация > 7%, лихорадка > 38,5°C, дисентерия, гипотро- фия > I степени, хроническая диарея, социальные или семейные проблемы, препятствующие наблюдению	1–24 (только амбулаторные)	3 г/день	Не описана	Нормализация стула, определя- емая как по- следний эпизод жидкого стула с последующим появлением стула твердой консистенции
Madkour et al. [12] (Египет)	Адекватная (конверты с числовым кодом)	Адекватное	Двойное скрытие	+	+	90 (45/45)	Мальчики; водянистый стул в течение менее 5 дней с легкой, средней или сильной дегидратацией	Затянувшаяся диарея, выраженная гипотро- фия, серьезное соматическое заболевание	3–24 (только госпитализиро- ванные)	6 г/день	3 дня	Момент последнего жидкого стула

Таблица 1. Продолжение

Автор (страна)	Распределение в группы	Скрытие распределения*	Маскирование	АЗП**	ПН***	N (экспериментальные / контрольные)	Критерии включения	Критерии исключения	Возраст, мес	Доза	Длительность вмешательства	Определение прекращения диареи
Narkviciute et al. [21] (Литва)	Неадекватная (чередование)	Неадекватное	Нет	Нет	+	54 (28/26)	Острая диарея (стул 3 раза в сут. но продолжительность заболевания менее 72 ч), дегидратация от легкой до средней	Возраст до 6 или более 48 мес, длительность диареи более 72 ч, сильная дегидратация, сопутствующее заболевание (пневмония, инфекция мочевых путей, менингит, гипотрофия, шок и др.), острая инфекция или другие заболевания, при которых необходимо лечение	6–48 (госпитализированные)	3 г в начале регидратации и затем 4,5 г/сут детям с массой тела до 10 кг, и 6 г/день детям с массой тела 10–20 кг	До 24 ч после нормализации стула	Выполнение одного из условий: 1) появление первого сформированного стула; 2) появление второго полутвердого стула; 3) последний неоформленный (полутвердый) стул, если за последние 24 ч стула не было
Osman et al. [29] (Египет)	Неадекватная (чередование)	Неясно	Нет	Нет	+	60 (30/30)	Острая водянистая диарея продолжительностью до 7 дней с легкой или средней дегидратацией; отсутствие соматических заболеваний; отсутствие одновременной внекишечной инфекции, отсутствие приема антибиотиков или лекарств от диареи, отношение массы тела к росту > 80% по международным стандартам	Не описаны	Средний возраст в экспериментальной группе 12,4 ± 10,3, в контрольной — 14,5 ± 11 (амбулаторные и госпитализированные)	4,5 г/сут детям массой тела до 10 кг; 6 г/сут детям с массой тела более 10 кг	Максимум 5 дней	Появление оформленного стула; восстановление частоты стула до обычной для пациента
Vivatvakin et al. [20] (Таиланд)	Подробности о методе рандомизации и не представлены	Неясно	Нет	+	+	62 (32/30)	Острая секреторная диарея (стул 3 раза в сутки в течение менее 3-х дней) с легкой или средней дегидратацией	Лечение в течение последних 2-х дней, возраст менее 1-го или более 24-х мес, сильная дегидратация, тяжелые или хронические заболевания, гипотрофия III-й степени; диарея, вызванная холерным вибрионом, или дизентерия	1–24 (госпитализированные)	1,5 г в начале регидратации и далее 3 г/сут детям с массой тела 3 кг; 4,5 г/сут при массе тела 4–10 кг; 6 г/сут детям при массе 11–15 кг	48–120 ч	Последний эпизод жидкого стула перед появлением сформированного стула
Zong et al. [31] (Китай)	Адекватная (генерированная компьютером)	Неадекватное	Нет	+	+	30 (20/10)	Острая диарея (без дополнительных определений)	Кровавая диарея	< 3 лет	Менее 12 мес — по 1 г 2–3 раза в день; более 12 мес — 1,5 г 3 раза в день	3–6 дней	≤ 4

Примечание:

* Скрытие распределения считалось адекватным, если описанный метод рандомизации не позволял исследователям идентифицировать или воздействовать на экспериментальную группу до набора подходящих участников; неясным — если факт рандомизации упоминался, но информация об использованном методе не была предоставлена; неадекватным — при использовании неподходящего метода рандомизации (например, чередования) и/или наличии любой информации об исследовании, свидетельствующей о том, что исследователи или участники могли оказывать влияние на группу воздействия.

** Анализ в зависимости от назначенного лечения; «да» — авторы сообщили о его проведении, что было подтверждено при нашей оценке исследования, либо авторы не упоминали об анализе в зависимости от назначенного лечения, но он был выявлен нами при оценке результатов исследования; «нет» — авторы не сообщили о проведении анализа в зависимости от назначенного лечения, что было подтверждено при нашей оценке исследования, либо авторы упоминали об анализе в зависимости от назначенного лечения, но он не был подтвержден нами при оценке результатов исследования.

*** Полнота наблюдения (> 80% участников).

Таблица 2. Характеристики исключенных исследований

Исследование	Причина(ы) исключения
Анонимный автор [25]	Перевод оригинала [12]
DuPont et al. [26]	Нерандомизированное исследование; не изучены клинические исходы
Fodor et al. [27]	Сравнение смектита диоктаэдрического с нифуроксазидом
Kang et al. [33]	РКИ; исследование эффективности комбинации смектита диоктаэдрического и амоксициллина
Karas [24]	Нерандомизированное проспективное контролируемое испытание; сравнение смектита диоктаэдрического с пробиотиками
Leber [28]	Исследование эффективности смектита диоктаэдрического по сравнению с лоперамидом
Louchet and Chapoy [35]	Нерандомизированное контролируемое испытание у новорожденных
Milocco et al. [23]	Нерандомизированное контролируемое клиническое испытание
Pociecha and Balcerska [22]	Рандомизированное открытое испытание, проводилась дополнительная терапия (пробиотиками)
Tazi-Lakhsassi and Ben Alloum [30]	Тезис (полное сообщение не опубликовано)
Wan and Zhong [34]	РКИ; исследование эффективности комбинации смектита диоктаэдрического и бифидобактерина
Wu Shi et al. [32]	Тезис (полное сообщение не опубликовано)
Zhang [36]	Обсервационное исследование у новорожденных
Zhou [37]	Исследование у новорожденных

Таблица 3. Средняя продолжительность диареи (М) [группа, получавшая смектит диоктаэдрический (ГС), по сравнению с контрольной группой (ГК)], ч

Исследование	N	ГС, М (SD)	N	ГК, М (SD)	Взвешенная разница средних (фикс., 95% ДИ)
Vivatvakin et al. [20]	32	43,30 (25,10)	30	84,70 (48,50)	-41,40 (-60,81; -21,99)
Narkeviciute et al. [21]	28	42,30 (24,70)	26	61,80 (33,90)	-19,50 (-35,42; -3,58)
Zong et al. [31]	20	48,72 (5,16)	10	84,48 (10,80)	-35,76 (-42,83; -28,69)
Madkour et al. [12]	45	54,10 (15,80)	45	72,92 (13,30)	-18,82 (-24,85; -12,79)
Lachaux et al. [18]	17	42,00 (4,70)	19	61,30 (7,10)	-19,30 (-23,20; -15,40)
Guarino et al. [14]	398	96,00 (21,00)	406	119,00 (23,00)	-23,00 (-26,04; -19,96)
Всего (95% ДИ)	540		536		-22,70 (-24,80; -20,61)

Примечание:
Тест на гетерогенность $\chi^2 = 21,40$, $df = 5$, $p = 0,0007$, $I^2 = 76,6\%$.
Тест на общий эффект $Z = 21,24$, $p < 0,00001$.

Таблица 4. Результаты двух испытаний, оценивающих объем стула, представленные как разница средних (95% ДИ)

Исследование	Osman et al. [29], г/сут	Madkour et al. [12], г/кг/сут
0–6 ч	-34 (-156;88)	1,5 (-1,7; 4,7)
6–12 ч	Не указано	-0,2 (-3,9; 3,5)
6–18 ч	-347 (-715; 22)	Не указано
12–24 ч	Не указано	-0,3 (-3,4; 2,8)
Всего за 24 ч	-232 (-462; -1,6)*	Не указано
24–48 ч	-483 (-657; -310)*	-0,9 (-4,5; 2,7)
48–72 ч	-486 (-672; -300)*	-1,7 (-5,6; 2,1)
72–96 ч	-355 (-505 ; -204)*	-3,3 (-9,1; 2,5)
Всего	Не указано	-13 (-29; 3,0)

Примечание:
Звездочкой (*) помечены значимые различия.
Отрицательные величины указывают на то, что объем стула в группе вмешательства был ниже, по сравнению с контрольной группой.

ЧАСТОТА СТУЛА

В двух исследованиях были приведены показатели дисперсии [12, 29]. Мета-анализ этих исследований не выявил значимого снижения частоту стула при назначении смектита диоктаэдрическим по сравнению с плацебо в первые 0–6 ч лечения (2 РКИ, $n = 150$, взвешенная разница средних -0,07, 95% ДИ -0,6; 0,4), 6–24 ч (2 РКИ, $n = 150$, взвешенная разница средних -0,33, 95% ДИ: -0,8; 0,2) и 24–48 ч (2 РКИ, $n = 147$, взвешенная разница средних -0,62, 95% ДИ: -0,1; -0,2). Тем не менее выявлено значимое снижение частоты стула в период 48–72 ч лечения в группе, получавшей смектит диоктаэдрический, по сравнению с группой плацебо (2 РКИ, $n = 125$, взвешенная разница средних -0,58, 95% ДИ: -0,9; -0,3) и в период 72–96 ч лечения (1 РКИ, $n = 44$, взвешенная разница средних -1,87, 95% ДИ: -3; -0,7), а также значимое снижение общего количества дефекаций (1 РКИ, $n = 90$, взвешенная разница средних -2,5, 95% ДИ: -3,8; -1,2). Результаты одного исследования, представленные только в форме графиков в мета-анализ, включены не были [14]. В этом исследовании также было установлено снижение частоты стула в группе, получавшей смектит диоктаэдрический, по сравнению с контрольной группой.

РВОТА

В четырех РКИ присутствовали данные о рвоте [12, 14, 21, 29]. Различий в частоте рвоты не выявлено (два РКИ [12, 21] взвешенная разница средних 0,02, 95% ДИ: -0,5; 0,6). В одном РКИ указывалась продолжительность рвоты, значимой разницы между экспериментальной и контрольной группами выявлено не было (разница средних -0,1 ч, 95% ДИ: -0,15; 0,3) [12]. По данным Guarino et al. [14], применение смектита диоктаэдрического не оказывало эффекта на частоту рвоты в 1-й (ОР 1,0, 95% ДИ: 0,9; 1,2) и 3-й день лечения (ОР 1,2, 95% ДИ: 0,9; 1,4). Количество пациентов с рвотой, по данным Osman et al. [29], в экспериментальной и контрольной группах также было сопоставимым (ОР 1,4, 95% ДИ: 0,9; 2,3).

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ЛЕЧЕНИЮ/ПРИЕМЛЕМОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

Приверженность лечению оценивалось только в нескольких РКИ [14, 17, 18]. Мета-анализ двух РКИ [17, 18] не выявил различий в приемлемости терапии в группе, получавшей смектит диоктаэдрический, по сравнению с контрольной группой (ОР 0,91, 95% ДИ: 0,78; 1,07). По данным Guarino et al. [14], приблизительно 23% пациентов прекратило принимать смектит диоктаэдрический во время исследования, однако аналогичный показатель контрольной группы не приводится.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В двух РКИ [19, 20] была выявлена тенденция к увеличению количества пациентов с запорами в группе, получавшей смектит диоктаэдрический, однако разница была статистически незначимой (ОР 5,8, 95% ДИ: 0,7; 47,1). В трех РКИ [12, 17, 18] каких-либо побочных эффектов кратко-

временной терапии смектитом диоктаэдрическим выявлено не было.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСХОДЫ

В дополнение к априорно определенным исходам мы также оценили данные, касающиеся количества пациентов, излеченных на 3-й и 5-й дни вмешательства [12, 18–20], и количество детей с диареей, длившейся более 7 дней [14].

Относительная вероятность излечения на 3-й день терапии (табл. 5) в группе, получавшей смектит диоктаэдрический, по сравнению с контрольной группой, составила 1,64 (95% ДИ: 1,36; 1,98) для модели с фиксированными эффектами и 1,55 (95% ДИ: 1,29; 1,87) для модели со случайными эффектами. Число больных, которых необходимо лечить, составило 4 (95% ДИ: 3; 5). Гетерогенности результатов исследований выявлено не было ($\chi^2 = 3,50$, $p = 0,32$). Анализ воронкообразного графика и тест регрессивной асимметрии Egger et al. ($p = 0,38$, 95% ДИ включает 0) не выявили признаков «публикационной» систематической ошибки или других систематических ошибок малой выборки [15].

Относительная вероятность излечения на 5-й день терапевтического вмешательства (табл. 6) была значимо выше в группе, получавшей смектит диоктаэдрический, по сравнению с контрольной группой: 1,24 (95% ДИ: 1,08; 1,42) для модели с фиксированными эффектами, однако для модели со случайными эффектами различия не были значимыми (1,19; 95% ДИ: 0,93; 1,53). Поскольку гетерогенность была существенной ($\chi^2 = 8,01$, $p = 0,02$), мы представляем суммарные оценки различий для модели со случайными эффектами. Анализ воронкообразного графика и тест регрессивной асимметрии Egger et al. [15] ($p = 0,23$,

Таблица 5. Частота излечения на 3-й день вмешательства [группа, получавшая смектит диоктаэдрический (ГС), по сравнению с контрольной группой (ГК)]

Исследование	ГС, n/N	ГК, n/N	Удельный вес исследования, %	ОР (фикс.; 95% ДИ)
Lexomboon et al. [19]	24/34	11/32	17,68	2,05 (1,21; 3,47)
Lachaux et al. [18]	16/17	14/19	20,63	1,28 (0,95; 31,71)
Vivatvakin et al. [20]	30/32	17/30	27,37	1,65 (1,19; 32,29)
Madkour et al. [12]	36/45	22/45	34,32	1,65 (1,17; 32,28)
Всего (95% ДИ)	128	126	100,00	1,64 (1,36; 31,98)

Примечание:

Всего событий: 106 (ГС), 64 (ГК).

Тест на гетерогенность $\chi^2 = 3,5$, $df = 3$, $p = 0,32$, $I^2 = 14,2\%$.

Тест на общий эффект $Z = 5,21$, $p < 0,00001$.

Таблица 6. Частота излечения на 6-й день вмешательства [группа, получавшая смектит диоктаэдрический (ГС), по сравнению с контрольной группой (ГК)]

Исследование	ГС, n/N	ГК, n/N	Удельный вес исследования, %	ОР (случ.; 95% ДИ)
Madkour et al. [12]	45/45	45/45		Невозможно оценить
Lexomboon et al. [19]	30/34	21/32	28,89	1,34 (1,02; 1,78)
Vivatvakin et al. [20]	31/32	22/30	33,06	1,32 (1,06; 1,65)
Lachaux et al. [18]	16/17	18/19	38,05	0,99 (0,85; 1,16)
Всего (95% ДИ)	128	126	100,00	1,19 (0,93; 1,53)

Примечание:

Всего событий: 122 (ГС), 106 (ГК).

Тест на гетерогенность $\chi^2 = 8,01$, $df = 2$, $p = 0,02$, $I^2 = 75,0\%$.

Тест на общий эффект $Z = 1,37$, $p = 0,17$.

95% ДИ включает 0) не выявили признаков «публикационной» систематической ошибки или других систематических ошибок малой выборки.

В одном исследовании [14] было выявлено снижение риска диареи продолжительностью более 7 дней в группе, получавшей смектит диоктаэдрический, по сравнению с контрольной группой (ОР 0,6, 95% ДИ: 0,42; 0,85; число больных, которых необходимо лечить, — 14, 95% ДИ 9–42).

ОБСУЖДЕНИЕ

Мета-анализ данных РКИ выявил, что у детей с острым гастроэнтеритом лечение смектитом диоктаэдрическим ассоциируется с умеренным снижением продолжительности диареи по сравнению с контрольной группой. Вероятность излечения на 3-й день лечения значимо выше в группе, получавшей смектит диоктаэдрический, по сравнению с контрольной группой (число больных, которых необходимо лечить, — 4). Кроме того, лечение смектитом диоктаэдрическим снижает риск диареи продолжительностью более 7 дней.

В большинстве (хотя и не во всех) испытаниях в качестве первичного исхода использовали продолжительность диареи. К сожалению, использование только этого показателя не представляется оптимальным. ВОЗ рекомендует при оценке эффективности препаратов для лечения острой диареи использовать количественные критерии диареи [39]. Объем стула учитывали только в двух испытаниях из девяти, включенных в мета-анализ, причем для его оценки использовали разные единицы измерения; для объединения результатов этих двух исследований была бы необходима предварительная стандартизация данных [40]. Основным недостатком метода стандартизованной разницы средних заключается в том, что общий эффект лечения сложно интерпретировать, так как он выражается в единицах стандартной девиации, а не в единицах измерения, использованных в исходных испытаниях. Также остается неясным, что будет составлять клинически значимое изменение [41–43]. Исходя из этих соображений, мы отказались от данного подхода и представили данные в табличной форме. Результаты двух испытаний противоречивы. Очевидно, что при интерпретации результатов в таких условиях предпочтение следует отдавать методологически более качественному исследованию, что поможет снизить вероятность систематической ошибки. С учетом вышесказанных соображений, смектит диоктаэдрический предположительно не оказывает влияние на объем стула.

В целом установлено, что смектит диоктаэдрический обладает высоким профилем безопасности. Это положение подтверждает и наш обзор, выявивший, что побочные эффекты были аналогичными и в контрольной, и в экспериментальной группах. Ранее сообщалось, что определенную проблему может создать неприятный вкус препарата. Тем не менее в нашем обзоре не выявлено доказательств плохой приемлемости терапии смектитом диоктаэдрическим для пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guarino A., Albano F., Guandalini S. for the ESPGHAN Working Group on Acute Diarrhea. Oral rehydration solution: toward a real solution // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2001. — V. 33. — S2–S12.
2. More J., Benazet F., Fioramonti J. et al. Effects of treatment with smectite on gastric and intestinal glycoproteins in the rat: a histochemical study // *Histochem. J.* — 1987. — V. 19. — P. 665–670.
3. Brouillard M.Y., Rateau J.G. Pouvoir d'absorption de deux argiles, la smectite et le kaolin sur des enterotoxines bacteriennes // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 1989. — V. 13. — P. 18–24 (French).

Наш анализ имеет определенные ограничения. Во-первых, мы не можем полностью исключить «публикационную» систематическую ошибку. Несмотря на то что мы провели статистический тест для выявления «публикационной» систематической ошибки, следует учитывать низкую мощность подобных тестов при мета-анализе малого количества испытаний. С другой стороны, мы не вводили ограничений по языку или году публикации и попытались найти результаты неопубликованных испытаний. Во-вторых, несмотря на то что включенные исследования не были значимо гетерогенными, с учетом небольшого количества исследований, статистические выводы о детерминантах гетерогенности могут быть некорректными. В-третьих, качество мета-анализа определяется качеством включенных исследований. Лишь некоторые из включенных в наш анализ испытаний можно назвать методологически качественными. К потенциальным ограничениям следует отнести неопределенное или неадекватное скрывание распределения; отсутствие анализа в зависимости от назначенного лечения; отсутствие маскирования. Ограничения исследования также связаны с малым объемом выборки в некоторых испытаниях и отсутствием общепринятого определения прекращения диареи.

В заключение следует отметить, что результаты нашего мета-анализа вполне обнадеживающие. Тем не менее следует рекомендовать дальнейшее проведение качественных клинических исследований с использованием валидизированных исходов для: (1) оценки фармакоэкономической эффективности смектита диоктаэдрического у детей с острой диареей; (2) выявления пациентов, назначение которым смектита диоктаэдрического принесет наибольшую пользу (для чего необходимо дальнейшее разграничение групп — проводить сравнение между амбулаторными и стационарными пациентами, старшего и младшего возраста, вирусная и другая этиология диареи); (3) определения наиболее эффективной схемы лечения; (4) определения переносимости смектита диоктаэдрического. В целом, если игнорировать финансовый аспект проблемы, можно считать, что применение смектита диоктаэдрического принесет пользу некоторым детям с острой диареей. Тем не менее при назначении данного препарата следует всегда помнить, что в недавних рекомендациях по лечению острого гастроэнтерита Центра по профилактике и контролю за заболеваниями подчеркивается, что «надежда на лекарственные препараты может привести к тому, что коррекция водно-электролитных нарушений и диетотерапия будут проводиться в неадекватном объеме» [9]. Исходя из этого, при назначении смектита диоктаэдрического необходимо предоставить родителям необходимые разъяснения.

БЛАГОДАРНОСТИ

Данное исследование частично было проведено на средства гранта Варшавского медицинского университета.

4. Rey C. Diarrhe.es virales a rotavirus. Inte`ret de la smectite // *Rev. Int. Pediatr.* — 1989. — V. 196. — P. 1–6 (French).
5. Mahraui L., Heyman M., Plique O. et al. Apical effect of diosmectite on damage to the intestinal barrier induced by tumor necrosis factor- α // *Gut.* — 1997. — V. 40. — P. 339–343.
6. Sandhu B.K. Practical guidelines for the management of gastroenteritis in children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2001. — V. 33 (Suppl. 2). — S36–9.
7. World Health Organisation. The Treatment of Diarrhea: Practical Guidelines, 3rd edn. Geneva, Switzerland: World Health Organisation.

8. Anonymous. Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. American Academy of Pediatrics Provisional Committee on Quality Improvement Subcommittee on Acute Gastroenteritis // *Pediatrics*. — 1996. — V. 97. — P. 424–436.
9. Caleb K.K., Glass R., Brese J.S., Duggan C. Managing acute gastroenteritis among children oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy // *Morb Mortal Wkly Rep*. — 2003. — V. 52. — P. 1–16.
10. Szajewska H., Hoekstra H., Sandhu B. Management of acute gastroenteritis in Europe and the impact of the new recommendations // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. — 2000. — V. 30. — P. 522–527.
11. Robinson K.A., Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed // *Int. J. Epidemiol*. — 2002. — V. 31. — P. 150–153.
12. Madkour A.A., Madina E.M.H., El-Azzouni O.E.Z. et al. Smectite in acute diarrhoea in children: a double-blind placebo-controlled clinical trial // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. — 1993. — V. 17. — P. 176–181.
13. Higgins J.P.T., Green S. (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 4.2.4. The Cochrane Library*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2005 (issue 2; updated March 2005).
14. Guarino A., Bisceglia M., Castellucci G. et al. Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology Study Group for Smectite in Acute Diarrhea. Smectite in the treatment of acute diarrhea: a nationwide randomized controlled study of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) in collaboration with primary care pediatricians. SIGEP Study Group for Smectite in Acute Diarrhea // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. — 2001. — V. 32. — P. 71–75.
15. Egger M., Smith G.D., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test // *Br. Med. J*. — 1997. — V. 315. — P. 629–634.
16. Moher D., Cook D.J., Eastwood S. et al. for the QUOROM Group. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement // *Lancet*. — 1999. — V. 354. — P. 1896–1900.
17. Gilbert B., Lienhardt A., Palomera S. et al. A study of the effectiveness of smectite versus placebo or loperamide in acute infantile diarrhea // *Ann. Pediatr. (Paris)*. — 1991. — V. 38. — P. 633–636 (French).
18. Lachaux A., Danzon A., Collet J.P. et al. Acute infantile diarrhoea. Role of treatment with smectite as complement to rehydration. Randomised double-blind study // *Int. Rev. Pediatr*. — 1986. — V. 163. — P. 29–31.
19. Lexomboon U., Harikul S., Lorthola O. Control randomized study of rehydration/rehydration with dioctahedral smectite in ambulatory Thai infants with acute diarrhea // *Southeast Asian J. Trop Med. Public. Health*. — 1994. — V. 25. — P. 157–162.
20. Vivatvakin B., Jongpipatvanich S., Harikul S. et al. Control study of oral rehydration solution (ORS)/ORS + dioctahedral smectite in hospitalized Thai infants with acute secretory diarrhea // *Southeast Asian J. Trop Med. Public. Health*. — 1992. — V. 23. — P. 414–419.
21. Narkeviciute I., Rudzeviciene O., Leviniene G. et al. Management of Lithuanian children's acute diarrhoea with Gastrolit solution and dioctahedral smectite // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. — 2002. — V. 14. — P. 419–424.
22. Pocięcha W., Balcerska A. Influence of the mucoprotective drugs on the clinical course of children's rotaviral gastroenteritis // *Gastroenterol. Pol*. — 1998. — V. 5. — P. 533–542 (Polish).
23. Milocco C., Bolis A., Rizzo V. et al. Evaluation of diosmectite in acute infantile diarrhea // *Pediatr. Med. Chir*. — 1999. — V. 21. — P. 129–133 (Italian).
24. Karas J. Smecta pulvis and its place in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis in neonates // *Cesk Pediatr*. — 1996. — V. 51. — P. 85–90 (Czech).
25. Anonymous. Placebo-controlled, double-blind clinical trial of smectite in acute pediatric diarrhea // *Fortschr Med*. — 1994. — V. 112. — 6 p. (German).
26. DuPont C., Moreno J.L., Barau E. et al. Effect of diosmectite on intestinal permeability changes in acute diarrhea: a double-blind placebo-controlled trial // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. — 1992. — V. 14. — P. 413–419.
27. Fodor G.P., Kraft H., Leber W., Panijen M. Treatment of acute diarrhea with aluminium hydroxide-magnesium carbonate gel plus smectite // *Therapiewoche*. — 1984. — V. 34. — P. 3733–3736.
28. Leber W. A new suspension form of smectite (liquid 'Diasorb') for the treatment of acute diarrhoea: a randomized comparative study // *Pharmatherapeutica*. — 1988. — V. 5. — P. 256–260.
29. Osman G.A.H., Mahomoud S.A.R., El-Shakankiry H.M., Abulhana S.M. An adsorbent role in the management of acute diarrhea in infants and children // *Ain. Shams. Med. J*. — 1992. — V. 13, № 10, 11. — P. 12665–12676.
30. Tazi-Lakhsassi L., Ben Alloum M. The Use of a Natural Clay Smectite as a Complement to Oral Rehydration in the Treatment of Acute Infantile Diarrhoea. Congress report: 16th Congress of the Union of Paediatric Societies of the Middle East and the Mediterranean Marrakesh, Morocco, 21–23 November, 1985.
31. Zong S., Chao Y.M., Qu Y., Liu L. Study on Smecta therapy for acute diarrhea in infants // *J Tianjing Med Univ*. — 1997. — V. 3. — P. 60–63 (Chinese).
32. Wu Shi, Shucheng D., Xia L. Efficacy of Smecta against rotaviral enteritis in infants and young children in Shanghai abstract // *J. Gastroenterol. Hepatol*. — 1994. — V. 9. — A140.
33. Kang B.Y., Yu T.J., Wu M., Chen X.R. The effect of Smecta and amoxicillin on 46 patients with paediatric acute infectious diarrhea // *China Natl. J. New Gastroenterol*. — 1997. — V. 5. — P. 249–250.
34. Wan S.H., Zhong X.H. Clinical observation on therapeutic efficacy of combination of Smecta and P.O. Bifidobigen in treatment of infantile diarrhea // *Jiangxi Yixueyuan Xuebao*. — 2002. — V. 42. — P. 65–67 (Chinese).
35. Louchet E., Chapoy P. Essai du Smecta dans les gastroenterites aigues du nourrisson // *Prov Med*. — 1978. — V. 46. — P. 28–29 (French).
36. Zhang S.M. Clinical observations on Smecta therapy for neonatal rotavirus diarrhea in 52 cases // *J. Pract. Med*. — 1995. — V. 11. — P. 167–168 (Chinese).
37. Zhou S.Q. Treatment of neonatal rotavirus diarrhea with Smecta // *N Drugs Clin Remedies*. — 1995. — V. 14. — 281 p. (Chinese).
38. Human Development Report 2004. Available at: http://hdr.undp.org/reports/global/2004/pdf/hdr04_HDI.pdf. Last accessed 28 November 2005.
39. World Health Organization. *The Rational Use of Drugs in the Management of Acute Diarrhoea in Children*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1990.
40. Deeks J.J., Altman D.G., Bradburn M.J. Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis. In: Egger, M, Smith, GD, Altman, DG, eds. *Systematic Review in Health Care. Meta-analysis in Context*. London: BMJ Publishing Group. — 2001. — P. 285–312.
41. Cummings P. Meta-analysis based on standardized effects is unreliable // *Arch Pediatr Adolesc Med*. — 2004. — V. 158. — P. 595–597.
42. Greenland S., Maclure M., Schlesselman J.J. et al. Standardized regression coefficients: a further critique and a review of alternatives // *Epidemiology*. — 1991. — V. 2. — P. 387–392.
43. Greenland S., Schlesselman J.J., Criqui M.H. The fallacy of employing standardized regression coefficients and correlations as measures of effect // *Am. J. Epidemiol*. — 1986. — V. 123. — P. 203–208.