

# "Дифференциальная диагностика диарейного синдрома у детей".

Доцент КубГМУ КАФЕДРЫ педиатрии с  
курсом неонатологии ФПК и ППС  
КАНД. МЕД. НАУК

КУЛАГИНА  
МАРИЯ ГРИГОРЬЕВНА



# Острая диарея

- **Наличие трех или более эпизодов жидкого, водянистого стула за сутки**
- **Более 90% случаев острой диареи имеют инфекционную природу и вызваны патогенными или условно-патогенными бактериями, вирусами или простейшими\*\***
- **Острые кишечные инфекции (ОКИ)** – полиэтиологичная группа инфекционных заболеваний, сопровождающихся нарушением моторики и целостности слизистой оболочки кишечника с развитием диареи, в ряде случаев обезвоживанием



# Данные ВОЗ

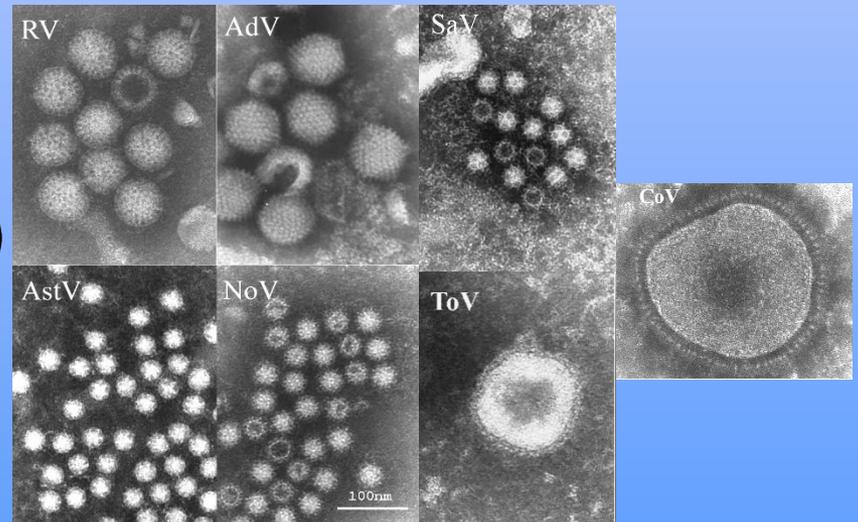
В мире каждый год регистрируется от **68,4** млн. до **275** млн. диарейных заболеваний.

Диарейные заболевания являются третьей, наиболее частой причиной смерти среди детей младше 5 лет в мире

Они являются причиной более чем за **1 МЛН.** смертей среди детей каждый год

# Возбудители вирусных диарей

- Ротавирусы
- Калицивирусы (норовирусы и саповирусы)
- Аденовирусы группы F (40 и 41 серотип)
- Астровирусы
- Коронавирусы, включая торовирусы
- Энтеровирусы (Коксаки А 2, 4, 7, 9, 1, 6; Коксаки В 1-5; ЕСНО 11-14, 16-22)
- Цитомегаловирусы
- Реовирусы
- Бокавирусы
- Пестивирусы
- Пикобирнавирусы
- Агент Айчи (айчи -вирусы)
- Пареховирусы



# Острые вирусные инфекции с синдромом диареи у детей

**ОКИ вирусной этиологии**

**ОРВИ с сочетанным поражением кишечного тракта**

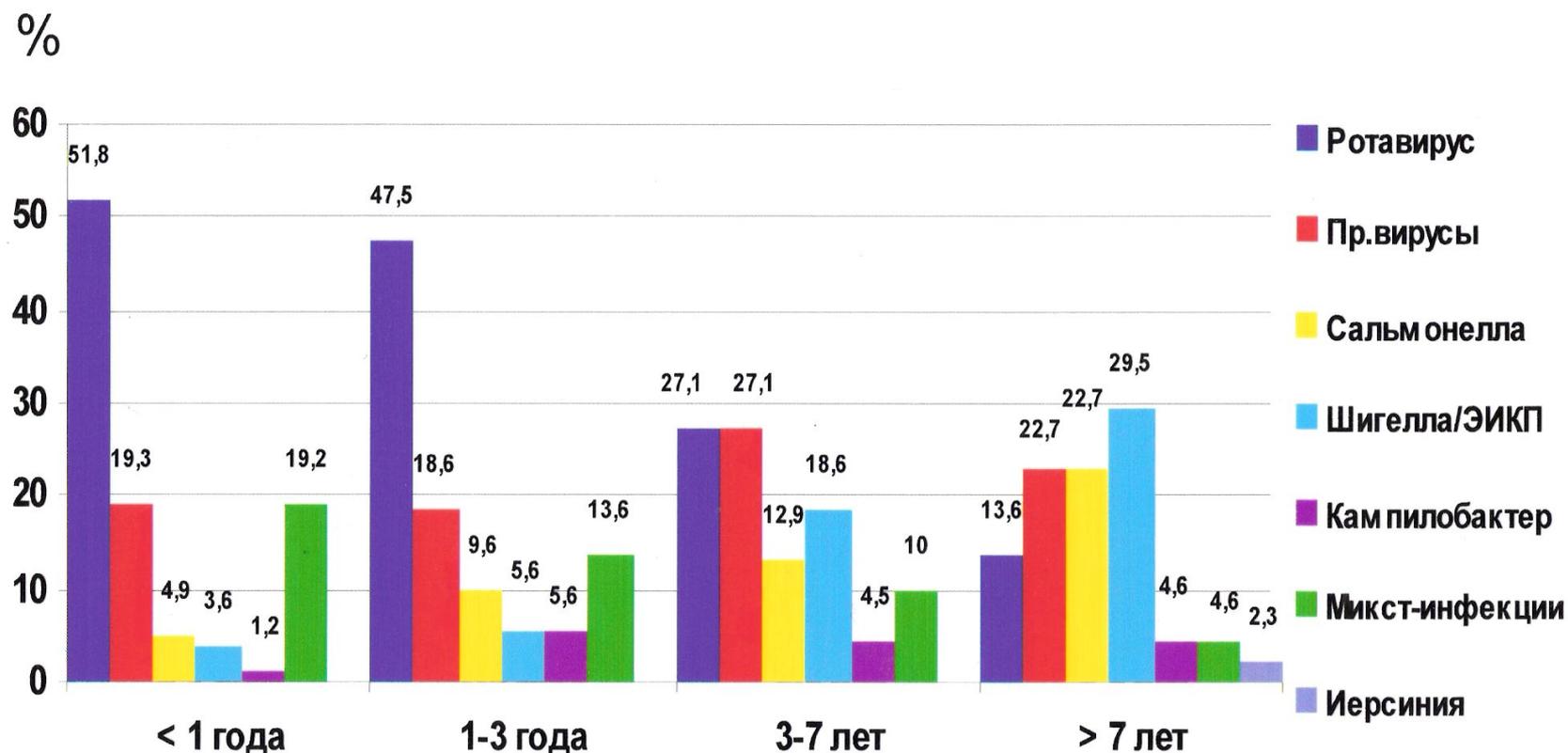
**Другие вирусные инфекции**

Ротавирусные  
Норовирусные  
Астровирусные  
Аденовирусные  
Торовирусные

Аденовирусная  
Энтеровирусная  
Коронавирусная  
Реовирусная  
Грипп и некоторые др. ОРВИ

Гепатит типов А и Е  
Эпштейн-Барр вирусная инфекция и др.  
Микст-инфекции (бактериально-вирусные)

# Этиологическая структура ОКИ в возрастном аспекте



Ведущим возбудителем ОКИ у детей 0-7 лет является ротавирус 27-52%

# ОКИ

- **Источник инфекции при ОКИ** – больной человек или носители.
- Наиболее часто источником являются больные легкими, стертыми и бессимптомными формами инфекции.
- **Основной механизм передачи** – фекально-оральный, реализующийся пищевым, водным и контактно-бытовым, реже – воздушно-пылевым путем.
- **Наиболее восприимчивыми к ОКИ являются** дети раннего возраста, недоношенные, а также находящиеся на искусственном вскармливании.
- Для вирусных кишечных инфекций более характерен холодный период времени года
- Бактериальные кишечные инфекции встречаются в летне-осенний с пиком, приходящимся на август-сентябрь.



# ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДИАРЕИ\*

**Секреторная  
диарея.**

Развивается в результате повышенного выделения воды и натрия в просвет кишки.

**Осмотическая  
диарея**

Возникает при нарушении пищеварения и является следствием накопления в просвете кишки осмотически активных веществ, вызывающих выход воды и натрия в полость кишки

**Экссудативная  
диарея**

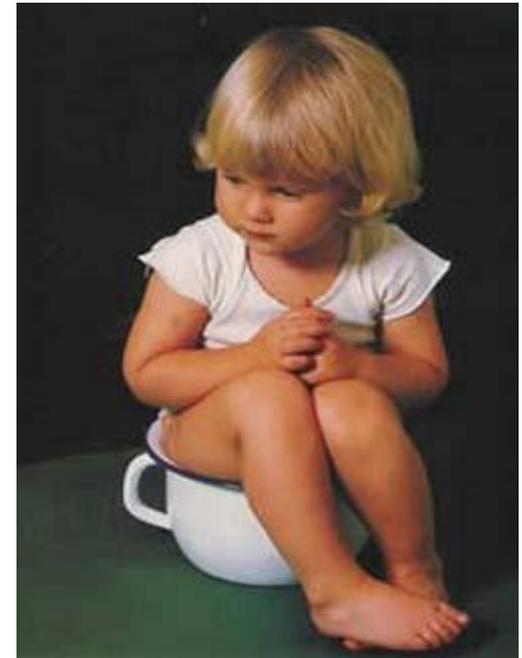
Обычно обусловлена воспалительными заболеваниями кишечника

**Моторная  
диарея**

Чаще всего характеризуется ускорением транзита пищевого комка на фоне активной двигательной функции кишечника

# Симптомы:

- боли и тяжесть в эпигастральной области или вокруг пупка
- тошнота
- вздутие живота
- повторная рвота
- повышение температуры
- понос
- примеси в кале (кровь, слизь, зелень)
- симптомы интоксикации





**Многообразие  
путей и  
факторов  
передачи  
инфекции**



# Механизмы передачи инфекции

**Фекально - оральный** - доминирующий (от бессимптомных выделителей и больных)

**Аэрогенный** (при исследовании изолятов от госпитализированных пациентов с ротавирусным гастроэнтеритом в 3-5% случаев выявлялась ко-инфекция более чем одним типом РВ)

**Контактно - бытовой** (через контаминированные руки)

**Водный**

Огромное количество вирионов выделяется с фекалиями  
Контаминируют объекты окружающей среды  
остаются инфекционными в течение нескольких дней

*Выделение вируса начинается до развития симптомов и продолжается после разрешения заболевания*

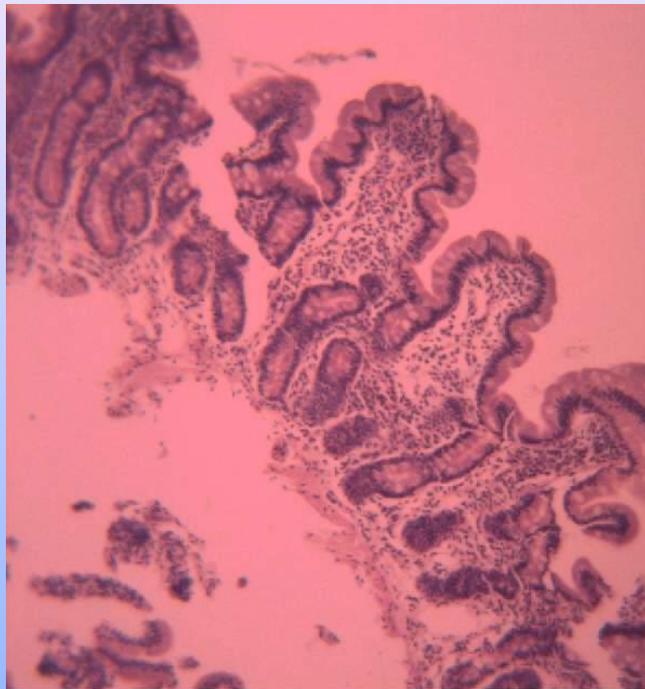
*Вирусы резистентны к факторам внешней среды (дезинфекция- хлорин и хлорин-диоксид содержащие)*

Передача вируса не зависит от уровня санитарного благополучия  
характерна сезонность с зимне-весенним пиком

**Ротавирусная инфекция** – антропозоонозное высококонтагиозное инфекционное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением ЖКТ с развитием гастроэнтерита, общей интоксикацией, дегидратацией, нередко наличием респираторного (катарального) синдрома в начале болезни.

В Международную классификацию болезней X пересмотра «Ротавирусный энтерит» входит в блок «Кишечные инфекции» под кодом A 08.0.

# Патогенез



Попадание возбудителя в ЖКТ,  
адгезия на эпителиоцитах и  
слизистой оболочке



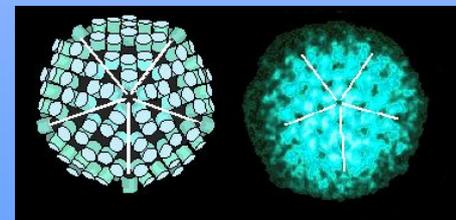
Поражение эпителиальных  
клеток и атрофия ворсинок



Нарушение всасывания,  
накопление избыточного  
количества негидролизированных  
углеводов и белков-переносчиков



Потеря воды и электролитов



**Рвота  
и диарея**



**NSP4 – вирусный энтеротоксин**

# Острая вирусная кишечная инфекция

Деструкция энтероцитов



Нарушение абсорбции



Гиперсекреция

Нарушение баланса между всасыванием и секрецией

# Клинические симптомы ротавирусной инфекции

водянистая диарея, рвота,

лихорадка, боли в животе, дегидратация

**продолжительность симптомов - 3–8 дней**

первый эпизод ротавирусной инфекции как правило – наиболее тяжелый; последующие эпизоды - часто менее выражены клинически

осложнения ротавирусной инфекции: дегидратация, электролитный дисбаланс, бактериальные суперинфекции

возможен летальный исход при несвоевременном оказании медицинской помощи или оказании помощи в неполном объеме

**НАИБОЛЕЕ ТЯЖЕЛО ПРОТЕКАЕТ У ДЕТЕЙ 3-35 МЕСЯЦЕВ ---**



# Ротавирусная инфекция

- Длительность диареи у детей старшего возраста 3-7 дней, у грудных детей – нередко до 10-14 дней.
- Рвота чаще возникает одновременно с диареей или предшествует ей, бывает повторной и продолжается 1-2 дня.
- Температура тела, как правило, не превышает 38,5-39°C и нормализуется к 3-4-му дню болезни.
- Наиболее типичные признаки общей интоксикации – слабость, вялость, адинамия, головная боль, головокружение. **-энергетическая интоксикация**
- Формы заболевания: легкая, средней тяжести, тяжелая.
- Тяжесть заболевания определяется развитием эксикоза I-II, реже III степени.



# Особенности течения РВИ у детей до года

у 58% детей  
отмечалось развитие  
явлений эксикоза 1-2  
степени (на  
догоспитальном этапе)

Длительность  
госпитализации:

5,4±0,77 дня – при  
среднетяжелых  
формах

3,6±0,92 дня – в  
случае легких

Дисбиоз кишечника

угнетение  
нормальной  
микрофлоры  
кишечника и ее  
метаболической  
активности со  
снижением  
колонизационной  
резистентности



# Наиболее тяжелые проявления ротавирусной инфекции

- Выраженная водянистая диарея
- Эксикоз II-III ст., гиповолемический шок
- Электролитный дисбаланс
- Метаболический ацидоз
- У иммунокомпрометированных детей заболевание может протекать в виде персистирующей инфекции

**Синдром кетоацидоза**



# Поражение ЦНС при ротавирусной инфекции

В работах зарубежных авторов указывается на возможность поражения ЦНС у детей, подтвержденное обнаружением в ликворе РНК ротавируса методом ПЦР. Помимо поражения ЖКТ в виде гастроэнтерита у них отмечались судороги, нарушение сознания и речи различной степени, атаксия. У половины больных при спинномозговой пункции определялся плеоцитоз, а также были выявлены соответствующие патологические изменения на ЭЭГ и компьютерных томограммах.

Описаны также энцефалопатия, менингоэнцефалиты и сопутствующий cerebellит. Возможен летальный исход [Dickey M., Jamison L., Michaud L. et al., 2009 ].



# Возможности методов диагностики



Интактные частицы вируса или вирус

Электронная микроскопия

**Ротавирус**  
**Калицивирус**  
**Астровирус**  
**Аденовирус**  
**и др.**



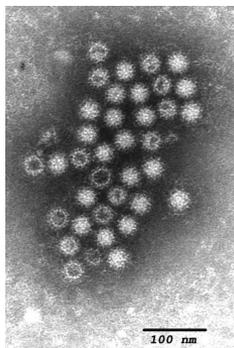
Иммунологическое обнаружение  
вирусного антигена

**ELISA**

Ротавирус  
Астровирус  
Аденовирус

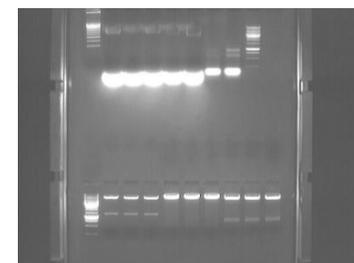
**Агглютинация  
с латексом**  
Ротавирус

**Изоляция  
вируса в  
культуре клеток**  
**Серологическое  
определение  
антител не  
применяется**



Определение  
вирусного генома  
ПЦР или РТ-ПЦР

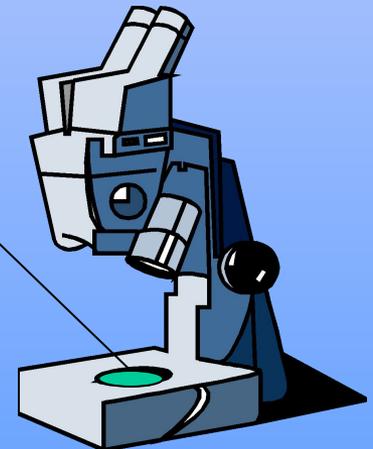
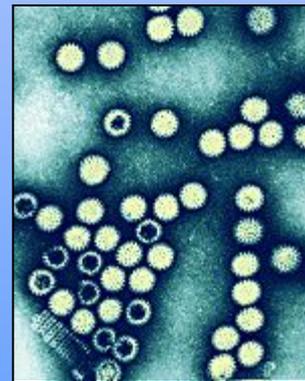
**Калицивирус**  
**Ротавирус**  
**Астровирус и др.**



Геном или антиген вируса

# Диагностика

- Обнаружение АГ в фекалиях
  - Обнаружение белкового капсида вируса (ИФА)
  - Электронная микроскопия испражнений
- Обнаружение РНК в фекалиях
  - Полимеразная цепная реакция



# Лечение острых кишечных инфекций

Стартовая терапия	Период реконвалесценции
<b>Этиотропная терапия:</b>	Пробиотики
<p>противовирусные препараты, антибактериальные средства по показаниям</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Пробиотики</li><li>• Сорбенты</li></ul> <p>Регидратация (оральная, парентеральная)</p> <p>Лечебное питание (ступенчатая диетотерапия)</p> <p>Иммунотропные препараты</p> <p><b>Симптоматическая, патогенетическая терапия</b></p> <p>Жаропонижающие, Ферментные препараты</p>	Диетотерапия Ферменты Иммунотропные препараты

# Стартовая терапия острых вирусных диарей у детей

Регидратация

+

Диетотерапия

+

Энтеросорбция

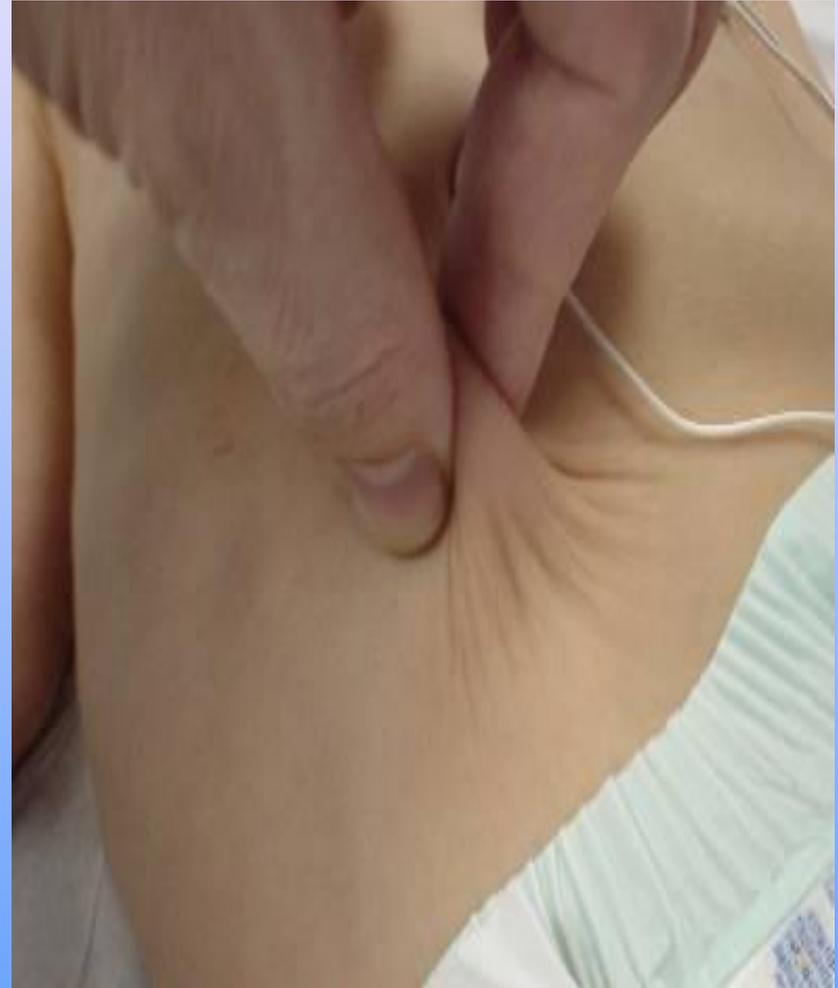
+

Пробиотики

При выборе средств «стартовой терапии» в начальном периоде заболевания при легких и среднетяжелых формах ОКИ **предпочтение следует отдавать альтернативным препаратам-пробиотикам, энтеросорбентам, иммуноглобулиновым препаратам**

# Регидратационная терапия

- При проведении регидратационной терапии преимущество отдают пероральной регидратации
- Показаниями для проведения пероральной регидратации является диарея любой этиологии, которая сопровождается обезвоживанием организма ребенка
- При ОКИ, которые сопровождаются эксикозом 3 степени, многократной рвотой, анорексией, отказом детей от питья, пероральную регидратацию комбинируют с проведением парентеральной регидратации



## Пероральная регидратация.

- **Показания:** эксикоз I и II ст.
- **Требования** к растворам: глюкозо-солевые растворы (гипоосмолярные – соотношение Na/гл.- **60/90 ммоль/л**, осмолярность **200-240 мосм/л** + энергетическая ценность **до 100 ккал**)
- Согласно рекомендациям ВОЗ при лечении растворами с пониженной осмолярностью улучшается всасывание в кишечнике воды и электролитов, сокращаются объем и длительность диареи

## Пероральная регидратация.

- глюкозо-солевые растворы (гипоосмолярные – соотношение Na/гл.- **60/90 ммоль/л**, осмолярность **200-240 мосм/л** + энергетическая ценность **до 100 ккал**)
- **Гастролит** с экстрактом ромашки, Словения.
- **Морковно-рисовый отвар ORS-200**, Австрия.
- **Гидровит** с диоксидом кремния, Германия.
- **Хумана-Электролит** с фенхелем или бананом, Германия.

**! Регидрон чередовать с индифферентными жидкостями**

# Показания для инфузионной терапии

- Отсутствию эффекта от проводимой оральной регидратации
- Развитию осложнений, связанных с несоблюдением правил её проведения
- Тяжелые формы обезвоживания (эксикоз 2-3 ст.)
- Сочетании эксикоза любой степени с тяжелым токсикозом
- Неукротимая рвота
- Сочетание с врожденными, приобретенными нарушениями всасывания глюкозы

# Выбор продукта питания дети первого года жизни

## Грудное вскармливание

- Грудное вскармливание продолжить (нарушение усвоения грудного молока наблюдается лишь у 4% пациентов)
- Запрет «свободного вскармливания»

## Дети первого года жизни на искусственном вскармливании

### Легкие формы ОКИ

- детские смеси, которые ребенок получал до заболевания.
- адаптированные кисломолочные смеси с пробиотиками
- при развитии лактазной недостаточности - низколактозные и безлактозные смеси

### Среднетяжелые формы ОКИ

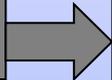
Кисломолочные смеси, низколактозные смеси или безлактозные смеси

### Тяжелая форма ОКИ

лечебные смеси на основе гидролизатов белка

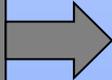
# Сорбенты: почему необходим их прием при лечении диареи

Сорбенты



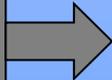
Адсорбируют и выводят из организма патогенные вирусы

Сорбенты



Выводят токсины

Сорбенты



Связывают и выводят из организма: холестерин, нитраты, желчные кислоты, липиды, соли тяжелых металлов

## **Субклиническая форма:**

- **Диета** с использованием низколактозных смесей для детей раннего возраста; детям старшего возраста – щадящая с ограничением молочных продуктов
- **Ферментотерапия** (Мезим-форте, Панкреатин) – 5-7 дней
- **Пробиотики:**, линекс и др.) – 5 дн

## **Легкая форма:**

- **Диета** безлактозная с использованием безлактозных или низколактозных смесей для детей раннего возраста; детям старшего возраста – вегетарианские супы-пюре, протёртые или разваренные каши на воде, картофельное пюре на воде, отварное протёртое мясо нежирных сортов, сухарики, сушки.
- **Ферментотерапия** (Мезим-форте, Панкреатин, Креон) – 7-10 дней
- **Энтеросорбенты** (Смекта, Неосмектин, Фильтрум, Энтеросгель,) – до 3 дней
- **Пробиотики:** , линекс, Энтерол,) – 5-7 дней

**Антибактериальная терапия** показана детям с отягощённым преморбидным фоном, раннего возраста, перорально или в сочетании с парентеральным введением. Курс от 5 до 10-14 дней

**перорально:**

**нитрофураны:**

Нифуроксазид (стопдиар) – 0,1 г. каждые 8-2 ч. (до 2,5 лет) и 0,2 г. каждые 8 ч. (старше 2,5 лет), или Фуразолидон – 8-10 мг/кг/сут, или

Нифурател (Макмирор) – 10-20 мг/кг/сут, или

**цефалоспорины II-III поколения:** Цефуроксим-аксетил (Зиннат) – 30 мг/кг/сут, или Цефиксим – 8 мг/кг/сут, или

**рифаксимин**

**РотаТек® – первая и единственная пятивалентная, живая вакцина для перорального приема, которая защищает от 5-и наиболее распространенных в России серотипов ротавируса\*<sup>1,2</sup>**

Содержит реассортанты серотипов G1, G2, G3, G4, P1A(G9)

Показания к применению:

- Профилактика гастроэнтерита у детей, вызываемого ротавирусами серотипов G1, G2, G3, G4 и серотипов G, содержащих P1A[8] (например, G9).

Вакцину РотаТек® следует применять у детей в возрасте от 6 до 32 недель.

Курс вакцинации состоит из трех доз препарата РотаТек®.

**РотаТек® защищает от 5-и наиболее распространенных в России серотипов ротавируса<sup>1,2,4</sup>**

## Рекомендуемая схема вакцинации препаратом РотаТек® в РФ



2 месяца	3 месяца	4,5 месяцев
РотаТек (орально)	РотаТек (орально)	РотаТек (орально)
	АКДС+ИПВ+ХИ Б	АКДС+ИПВ+ХИ Б



Первая доза вакцины против РВИ должна быть введена как можно раньше по достижению возраста 6 недель

Минимальный интервал между каждой дозой в 4 недели<sup>2</sup>

РотаТек® вводится перорально  
и не увеличивает инъекционную нагрузку<sup>2</sup>

1. Rotavirus vaccines. WHO position paper – January 2013. No. 5, 2013, 88, 49–64. <http://www.who.int/wer>

2. Инструкция по медицинскому применению препарата РотаТек®

# Показания к антибактериальной терапии при ОКИ у детей

- шигеллезы, холера, амебиаз - независимо от возраста;
- генерализованные и тяжелые формы ОКИ - независимо от возраста;
- среднетяжелы формы инвазивной ОКИ у детей до 2х лет и детей из группы риска (с врожденной патологией, иммунодефицитом, из закрытых коллективов и др) - независимо от возраста;
- легкие формы инвазивной ОКИ у детей до 1го года из группы риска.
- Секреторный тип диареи тяжелые и среднетяжелые формы у детей до 2 лет, легкие у детей из группы риска
- **Пробиотики являются средством этиотропной терапии**

# Показания к назначению антибактериальной терапии при инвазивных инфекционных диареях у детей

- Тяжелые и среднетяжелые формы инвазивных диарей.
- Дети в возрасте до 3 месяцев, дети с иммунодефицитными состояниями, ВИЧ-инфицированные, дети, которые находятся на иммуносупрессивной терапии (химио, лучевая), длительной кортикостероидной терапии, дети с гемолитическими анемиями, гемоглобинопатиями, органической паталогией ЦНС.
- Гемоколит, шигеллез независимо от возраста ребенка.
- Наличие вторичных бактериальных осложнений.

# Выбор антибактериальных препаратов для эмпирической терапии острых кишечных инфекций у детей

## Антимикробные химиопрепараты

## Тип диареи и показания к применению

### *Препараты «стартовой» терапии*

Химиопрепараты:

Нитрофураны

Налидиксовая кислота

Инвазивный – легкие формы, среднетяжелые – в комбинации с энтеросорбентами.

Секреторный – среднетяжелые формы, тяжелые – в комбинации с энтеросорбентами

Антибиотики:

Цефалоспорины II – III поколения

Аминогликозиды

Аминопенициллины

Макролиды (по показаниям)

Инвазивный – среднетяжелые формы, как монотерапия, так и в комбинации с энтеросорбентами, иммуномодуляторами.

### *Препараты «резерва»*

Цефалоспорины III – IV поколения

Аминогликозиды II – III поколения

Фторхинолы

Карбапенемы (имипенем, меропенем)

Рифампицин

Инвазивный – тяжелые формы (генерализованные и септические), среднетяжелые – при неэффективности препаратов стартовой терапии

# Трудности антибактериальной терапии кишечных инфекций у детей

- ✓ Резистентность возбудителей кишечных инфекций ко многим антибактериальным препаратам
- ✓ Растущая аллергия населения
- ✓ Негативное влияние большинства антибактериальных препаратов на микрофлору кишечника

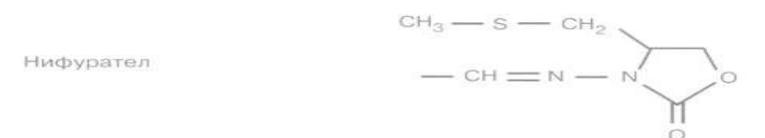
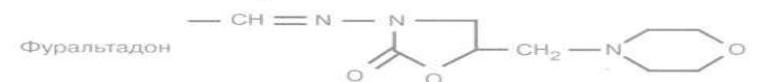
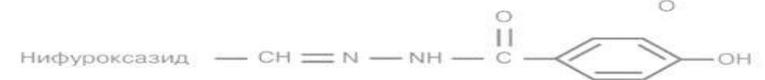
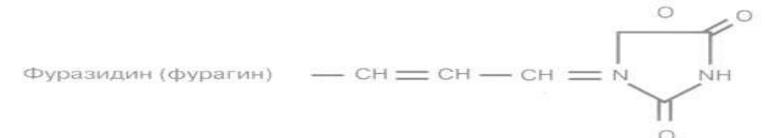


**Стопдиар**  
нифуроксазид

# Производные 5-нитрофурана



Препарат	Структура заместителя по R <sub>2</sub>
----------	---



- ✓ Широкий антимикробный спектр:
- ✓ грамотрицательные бактерии – *E.coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Vibrio cholerae*
- ✓ грамположительные – *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*
- ✓ патогенные грибы – *Candida albicans*, *Microsporium spp.*, *Trichophyton spp.*
- ✓ Простейшие – *Lamblia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*

# Преимущества современных нитрофуранов

- ✓ Механизм действия: нарушение клеточного дыхания за счет ингибирования активности дыхательных ферментов микробных клеток; цитотоксическое действие; блокирование биосинтеза ДНК и РНК.
- ✓ Медленное развитие лекарственной резистентности у клинических штаммов микроорганизмов (Е.Н.Падейская, 2004)



**Стопдиар**  
нифуроксазид

# Преимущества современных нитрофуранов

- ✓ Повышают фагоцитарную активность лейкоцитов
- ✓ Не абсорбируются из желудочно-кишечного тракта
- ✓ Оказывают действие исключительно в просвете кишечника
- ✓ Полностью выводятся с калом
- ✓ Отсутствие системного действия и токсического эффекта
- ✓ Отсутствие взаимодействия с другими лекарственными средствами



**Стопдиар**  
нифуроксазид

# Не оказывают дополнительного негативного воздействия на нормальную микрофлору кишечника

Buisson Y Buisson Y, Larribaud J (1989)

12 человек – 3 x 6-дневных курса нифуроксазида

Не отмечено изменений содержания кишечной палочки, энтерококков, бактероидов, общего количества микроорганизмов кишечной микрофлоры



**Стопдиар**  
нифуроксазид

# Стопдиар суспензия

## Показания

Острая и хроническая диарея, вызванная грамположительным и бактериями (*Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp*, *Haemophilus influenzae*),

а также некоторыми грамотрицательными бактериями (*Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Enterobacter*)

## Форма выпуска



## Срок годности

3 года



**Стопдиар**  
нифуросазид

Инструкция по препарату

# Способ применения и дозы

## Дозы для детей:

Возраст	Количество суспензии в мл	Кратность приема
От 2 месяцев до 6 месяцев	1-2 мерные ложки на 2,5 мл	2 раза в сутки
От 6 месяцев до 6 лет	1 мерная ложка на 5 мл	3 раза в сутки
Старше 6 лет	1 мерная ложка на 5 мл	4 раза в сутки



**Стопдиар**  
нифуроксазид

# Ключевые преимущества Стопдиара суспензии

**НЕ** всасывается в кровь через ЖКТ  
Стопдиар оказывает исключительно  
энтеральное антисептическое действие



**НЕ** нарушает равновесие нормальной  
микрофлоры ЖКТ



**НЕ** вызывает развитие резистентных  
штаммов



**Стопдиар**  
нифуроксазид

# Ключевые преимущества Стопдиара суспензии

Бактериостатическая  
и бактерицидная активность

Эффект проявляется  
в первые часы лечения

При кишечных инфекциях вирусного  
генеза предупреждает развитие  
бактериальной суперинфекции



**Стопдиар**  
нифуроксазид

# Стопдиар суспензия Уникальный состав!

✓ Содержит в  
своем составе  
Симетикон!

✓ Суспензия  
**НЕ** содержит  
спирта!



**Стопдиар**  
нифуроксазид

# Симетикон

Пеногасящее средство, обладает поверхностно-активными свойствами, уменьшающее образование газов в кишечнике

Образует защитный слой на слизистой оболочке пищеварительного тракта



**Стопдиар**  
нифуроксазид

# Ключевые преимущества Стопдиара

- ✓ Местный антисептик НЕ всасывается в кровь через ЖКТ
- ✓ Обладает бактерицидной и бактериостатической активностью
- ✓ Эффект проявляется в первые часы лечения
- ✓ Не нарушает равновесие нормальной микрофлоры ЖКТ
- ✓ Не вызывает развитие резистентных штаммов
- ✓ Предупреждает развитие суперинфекции при вирусном генезе диареи
- ✓ Разрешен детям суспензия с 2 месяцев
- ✓ Суспензия содержит в своем составе Симетикон!



Инструкция по препарату

**Стопдиар**  
нифуроксазид

# Принципы терапии вирусных ОКИ у детей

## Этиотропная терапия

иммуноглобулины,  
интерферон и его  
индукторы

## Патогенетическая терапия

### регидратация

пероральная или  
инфузионная

### энтеросорбция

### ферментотерапия

### диетотерапия

низколактозные или  
безлактозные смеси

## Коррекция дисбиотических нарушений

пробиотики; пребиотики;  
биотерапевтические  
агенты

# «Стартовая терапия» ОКИ

- При выборе средств «стартовой терапии» в

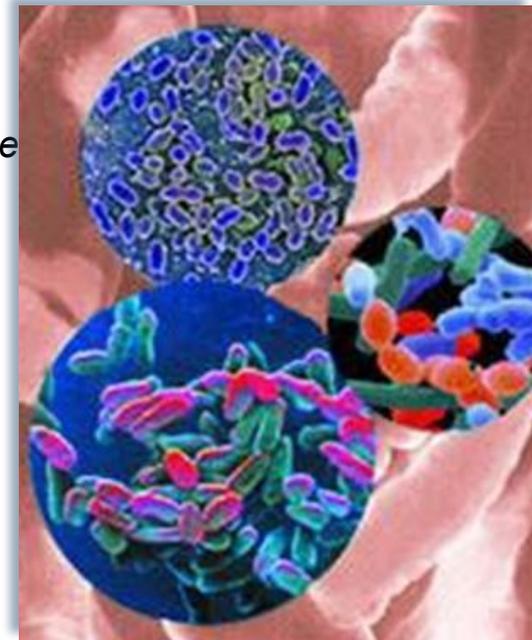
начальном периоде заболевания при легких и среднетяжелых формах ОК предпочтение следует отдавать альтернативным препаратам-

***пробиотикам, энтеросорбентам, иммуноглобулиновым препаратам***

# ОКИ и состояние кишечной микрофлоры

- Одним из факторов, определяющих тяжесть заболевания, продолжительность и сроки санации от возбудителя при ротавирусной инфекции детей раннего возраста, является **состояние микробиоценоза кишечника**

*(Мазанкова Л.Н. Оценка состояния кишечной микрофлоры при ОКИ у детей раннего возраста, Детские инфекции, 2005, Т. 4, №3)*



# Роль дисбаланса микрофлоры в патогенезе ОКИ

Избыточная продукция органических кислот

- увеличение осмолярности кишечного содержимого
- снижение внутрикишечного уровня pH
- нарушение процессов пищеварения и всасывания

**ОКИ**

. Воспалительные изменения слизистой оболочки кишечника

- прямое цитотоксическое воздействие
- антигенная стимуляция слизистой оболочки антигенами бактерий с формированием патологических иммунных механизмов

Бактериальная деконъюгация желчных кислот, гидроксилирование жирных кислот

- стимуляция интестинальной секреции воды и электролитов,
- химическое повреждение слизистой оболочки

Снижение содержания и активности внутрипросветных и пристеночных ферментов

- снижение внутрикишечного уровня pH
- разрушение ферментов микрофлорой
- разведение кишечного содержимого и снижение их концентрации
- структурные нарушения щеточной каймы энтероцитов

# Доказанные эффекты

## пробиотиков

**ЛЕЧЕНИЕ/ПРОФИЛАКТИКА  
КИШЕЧНЫХ  
ИНФЕКЦИЙ**

Колонизация  
слизистой  
кишечника

Улучшение  
ферментативной и  
моторной  
активности

Изменение pH и  
содержания O<sub>2</sub>

**ПРОБИОТИКИ**

Детоксикационное  
действие

Секреция БАВ,  
подавляющих рост  
патогенных  
бактерий

**ПРОФИЛАКТИКА  
АНТИБИОТИК-  
АССОЦИИРОВАННЫХ  
ДИАРЕЙ**

Стимуляция  
иммунной системы

# Актуальность пробиотикотерапии

## Почему в последнее время активно обсуждается роль пробиотиков в лечении вирусных диарей?

пробиотики обладают:

- противовоспалительными свойствами
- иммуномодулирующими свойствами
- ферментативными свойствами
- являются стабилизаторами состояния микрофлоры кишечника, определяющей **колонизационную резистентность**

# PROBITIOCS IN PREVENTION AND TREATMENT OF INFECTIOUS DISEASES: **WHY?**

## ESPID REPORTS AND REVIEWS



### CONTENTS

Prebiotics and Probiotics in Prevention and Treatment of Infectious Diseases

### EDITORIAL BOARD

*Co-Editors: Delane Shtingadia and Irja Lutsar*

#### Board Members

*David Burgner (Melbourne, Australia)*

*Nicole Ritz (Basel, Switzerland)*

*Tobias Tenenbaum (Mannheim, Germany)*

*Luisa Galli (Florence, Italy)*

*Ira Shah (Mumbai, India)*

*Marc Tebruegge (Southampton, UK)*

*Cristiana Nascimento-Carvalho (Bahia, Brazil)*

*Matthew Snape (Oxford, UK)*

*Marceline van Furth (Amsterdam, The Netherlands)*

*Ville Peltola (Turku, Finland)*

*George Syrogiannopoulos (Larissa, Greece)*

*Anne Vergison (Brussels, Belgium)*

The Role of Prebiotics and Probiotics in Prevention and

«The rationale for  
based on their  
**communities**, and  
survival of comm  
of p

Основанием для применения пробиотиков главным образом является их способность реконструировать микробные сообщества, и тем самым, способствовать росту и выживанию синантропных бактерий и предотвращать рост патогенных бактерий

*Ped Infect Dis J 2012*



# Пробиотики

## Механизм действия при

### диарее

#### Стимуляция иммунных механизмов

- Активация локальных макрофагов
- Увеличение синтеза секреторного иммуноглобулина А (IgA) местно и системно
- Модулирование цитокиновых профилей

#### Имунологические эффекты

- Конкуренция с патогенами за питательные вещества и адгезию
- Изменение локальной pH
- Производство бактериоцинов
- Стимуляция продукции эпителиального муцина
- Усиление барьерной функции кишечника
- Модификация патогенных токсинов

Уменьшение частоту и тяжести диареи

Восстановление микрофлоры

Поддержание метаболизма углеводов

# Принцип выбора пробиотика

- ✓ Видовой состав кишечной микрофлоры формируется в течение длительного времени, причем имеет возрастные особенности, т.е. различается у детей первого года жизни, у детей 3-7 лет и взрослых людей\*\*
  
- ✓ При подборе пробиотика необходимо учитывать возрастные особенности становления кишечной микрофлоры и информацию о метаболической активности пробиотических штаммов, т.к. с ней также связаны клинические и иммунобиологические эффекты каждого штамма в отдельности\*\*

*\*\* (Кафарская Л.И. с соавт., Особенности формирования микрофлоры у детей раннего возраста и пути ее коррекции с помощью пробиотиков, Педиатрическая фармакология, 2011г, том 8, №2, стр.94-96)*

# Пробиотики - доказанный эффект при лечении инфекционной диаре



*Cochrane database of systematic reviews*

- **Пробиотики уменьшают длительность острой инфекционной диареи у детей и взрослых на 30,48 часов**

- *Geoffrey A. Preidis, Colin Hill, Richard L. Guerrant, B.S. Ramakrishna, Gerald W. Tannock, and James Versalovic Probiotics, Enteric and Diarrheal Diseases, and Global Health, Gastroenterology*
- *2011;140:8–14*

# Линекс® - ПОЛИКОМПОНЕНТНЫЙ ПРОБИОТИК

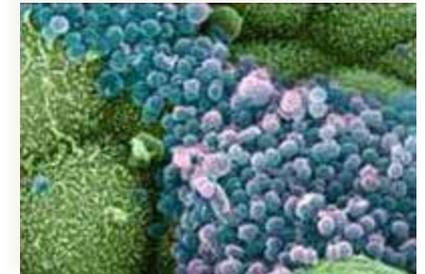
Линекс содержит сбалансированный комплекс полезных бактерий, представителей нормальной микрофлоры кишечника



*Bifidobacterium infantis*  
*Lactobacillus acidophilus*

*Enterococcus faecium*

1 капсула содержит не менее  $1,2 \times 10^7$  живых лиофилизированных бактерий



Научно доказано, что лиофилизированные бактерии обладают большей выживаемостью, проходя через агрессивную среду желудка по сравнению с жидкими формами.

(Srikanjana Klayraung et al International Journal of Pharmaceutics 370 (2009) 54-60)



# Особенности препарата

## Линекс®

- Штаммы бактерий, входящих в препарат:
- обладают антагонизмом к патогенным бактериям\*
- способны колонизировать кишечник\*\*
- устойчивы к соляной кислоте и желчи\*\*/\*\*
- резистентны к большинству антибиотиков\*\*\*
- Повышает иммунную реактивность организма

- Эффективность препарата установлена в

клинических исследованиях



# Как применяется препарат Линекс®?

Возраст	Капсулы
С рождения до 2 лет	1 капсула 3 раза в сутки
2-12 лет	1-2 капсулы 3 раза в сутки
Дети старше 12 лет и взрослые	2 капсулы 3 раза в сутки

Детям до 3-х лет и пациентам, которые не могут проглотить целую капсулу, ее необходимо вскрыть, содержимое высыпать в ложку и смешать с небольшим количеством жидкости.

**Курс лечения пробиотиком зависит от тяжести заболевания, глубины дисбиотических нарушений и колеблется от 5 до 10-14 дней\***

# Линекс для детей®

## Bifidobacterium animalis subsp. lactis

### BB-12®



- **Состав:** лиофилизированный порошок бифидобактерий *B. Animalis* 100,0 мг. Количество пробиотических микроорганизмов не менее  $1,0 \times 10^8$  КОЕ/г (что соответствует  $1,5 \times 10^8$  КОЕ/саше)
- **Форма выпуска:** 10 саше в упаковке
- **Показан** детям с рождения до 7 лет – по 1 пакетик 1 раз в день, детям с 7 до 12 лет по 2 пакетика в день
- 1. Не содержит лактозы
- 2. Вспомогательный компонент- мальтодекстрин - нейтрален для пищеварения младенца.
- 3. Разрешен к применению с рождения
- 4. Высокая степень безопасности



# Клиническая эффективность штамма Bb12 у детей: влияние на микрофлору

## кишечника

Положительные результаты	Источник
• Увеличение количества бифидобактерий в кале	Mohan et al., 2006
Снижение численности E.coli и бактероидов	Kirjavainen et al., 2002
Повышение содержания в кале КЦЖК	Fukushima et al., 1997 Mohan et al., 2006
Поддержание pH кала аналогичного таковому у младенцев на грудном вскармливании	Landhendries et al., 1995

# **Безопасность применения пробиотиков у детей**

- **Использование пробиотиков у детей раннего возраста возможно только при соблюдении ряда требований, предъявляемых к «штаммам-кандидатам».**
- **В детской практике, в силу незрелости защитного барьера слизистой оболочки ЖКТ, важнейшим из этих требований является **безопасность****

# **Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12**

- **с 1984 года повсеместно используется в качестве компонента продуктов питания или пищевой добавки**
- **с 1991 года входит в состав детских молочных смесей**
- **QPS (Qualified Presumption of Safety) с 2008 г**
- **GRAS (Generally Regarded As Safe) FDA**

# Линекс для детей®

## Bifidobacterium animalis subsp. lactis

### BB-12®

- Линекс для детей рекомендуется: детям, наиболее склонным к нарушениям баланса кишечной микрофлоры:
  - **1. Дети, входящие в группу риска:**
  - Кесарево сечение, преждевременные роды
  - Неблагоприятное течение периода новорожденности
  - Позднее прикладывание к груди.
  - Длительное пребывание в род доме
  - Раннее искусственное вскармливание
  - Физиологическая незрелость моторной функции кишечника
  - Несбалансированное питание
  - **2. Неблагоприятные моменты в жизни ребенка:**
  - Прекращение грудного вскармливания
  - Введение прикорма
  - Прорезывание зубов
  - госпитализация

# Кохрейновский обзор. Пробиотикотерапия при ОКИ



- 23 исследования, 1917 участников с острой инфекционной диареей
- Доказано редуцирование риска диарей
- Сокращение длительности острых диарей
- Авторы рекомендуют назначение пробиотиков в дополнение к инфузионной терапии при лечении острых кишечных инфекций у детей и взрослых

# Оценка эффективности современных пробиотиков при ОКИ у детей с АтД

## Пробиотики

### Монокомпонентные

- Аципол, n=34
- Энтерол, n=15

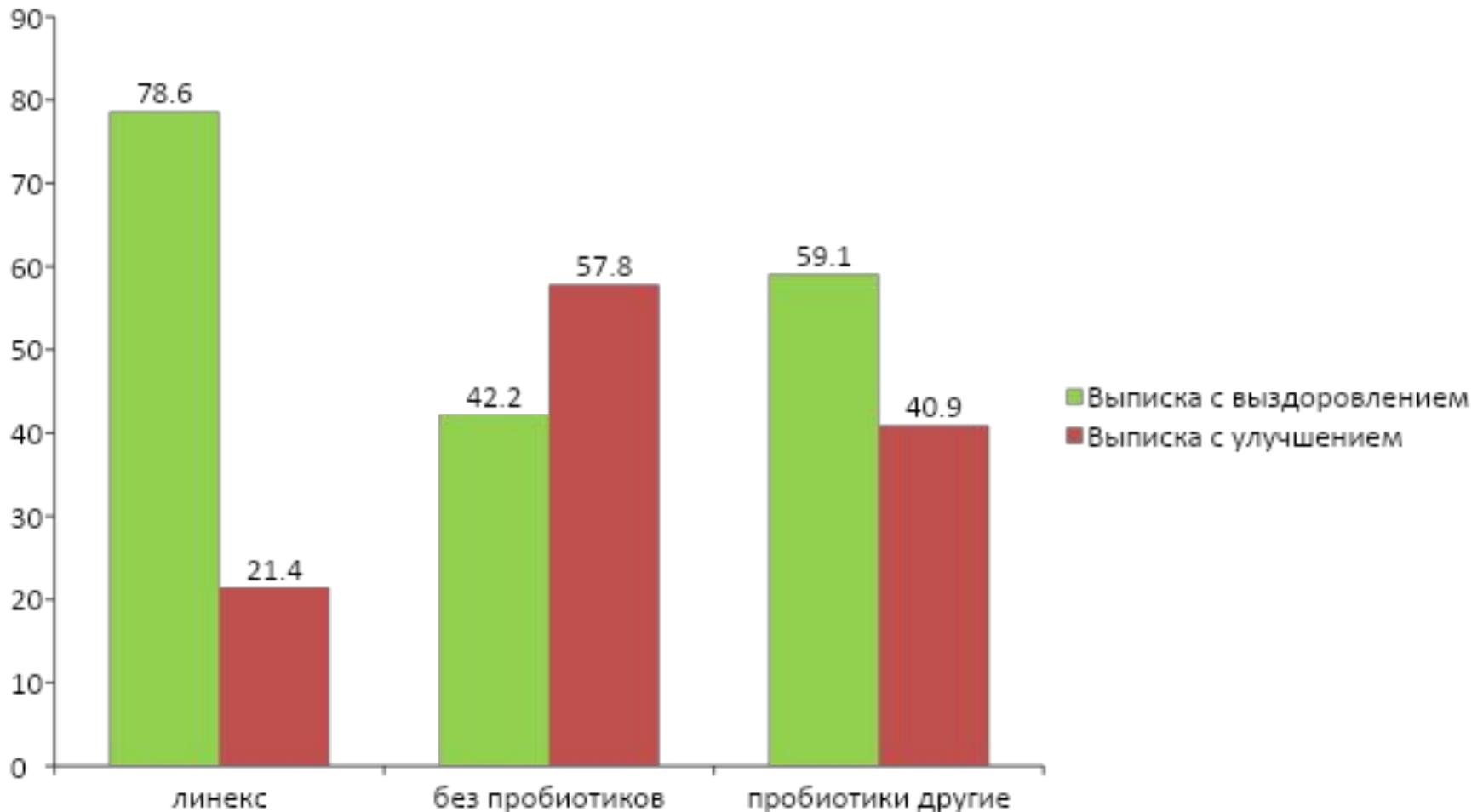
### Поликомпонентные

- Линекс<sup>®</sup>, n=20

### Комбинированные

- Пробифор, n=23

# периоде ранней реконвалесценции



# острому гастроэнтериту у детей 2014

## Пробиотики

- Могут быть эффективным дополнением к лечению острой диареи
  - уменьшают продолжительность диареи на 1 сутки
- Эффект пробиотиков штамм специфичен и дозозависим
- Безопасность и клиническая эффективность одного штамма не может быть экстраполирована на другие штаммы
- Рекомендуется использовать пробиотические штаммы с *доказанной эффективностью* и в необходимых дозах (II, B)

# Когда назначать пробиотики при острых кишечных инфекциях?

Острый период ОКИ, в том числе при проведении антибактериальной терапии

Периоды репарации и реконвалесценции ОКИ

Постинфекционный синдром избыточного бактериального роста

# Особенности ВВ-12

**Высокая  
кислотоустойчивость<sup>1</sup>**  
(100% выживаемость даже при  
значениях pH 2,0)

**Изученный профиль  
антибиотикорезистентно  
сти<sup>2</sup>**

**Высокая способность к  
адгезии к слизистой  
кишечника<sup>3,4</sup>**

**Высокая степень  
безопасности\***

\* *имеем статус GRAS (GRAS Notice No. GRN 000049, 2002)*

1. *De Vrese, Moller. Chr. Hansen Monograph, June 2003 Mattarelli P. et al. Discrepancy between declared and recovered bifidobacteria in a human probiotic. Annals of Microbiology 2002(52), 283–286.*

2. *D'Aimmo MR et al. Antibiotic resistance of lactic bacteria and Bifidobacterium spp. Isolated from dairy and pharmaceutical products. Internat J Food Microbiology 2007(115):35-42*

3. *Matsumoto M. et al. H<sup>+</sup>-ATPase activity in Bifidobacterium with special reference to acid tolerance. Int J Food Microbiol 2004, 93(1):109-113*

4. *Kirjavainen P.V. et al. The ability of probiotic bacteria to bind to human intestinal mucus. FEMS Microbiol. Lett. 1998(167):185-189*

# Важные свойства *Bifidobacterium lactis* BB-12 при ОКИ

- Высокая способность к адгезии к слизистой кишечника младенцев и взрослых, даже при ротавирусной диарее  
*Matsumoto et al. 2002*
- Увеличение содержания IgA в фекалиях и клеток, секретирующих специфический IgA  
*Mohan et al. 2006; Rautava et al. 2006*
- Усиление барьерных свойств слизистой оболочки кишечника, снижение ее проницаемости  
*Stratiki et al. 2006*

# *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 Высокая антагонистическая

## АКТИВНОСТЬ

- *Bacillus cereus*
- *Clostridium difficile*
- *Clostridium perfringens*  
Type A
- *Escherichia coli*
- *Listeria monocytogenes*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Candida albicans*
- *H. pylori*
- *Salmonella enterica subsp. enterica* serovar Typhimurium
- *S. enterica subsp. enterica* serovar Typhi
- *Shigella flexneri*
- *Shigella sonnei*
- *Campylobacter jejuni*

1. Martins, F.S.; Silva, A.A.; Vieira, A.T.; Barbosa, F.H.; Arantes, R.M.; Teixeira, M.M.; Nicoli, J.R. Comparative study of *Bifidobacterium animalis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei* and *Saccharomyces boulardii* probiotic properties. *Arch. Microbiol.* 2009, 191, 623–630
2. Collado, M.C.; Meriluoto, J.; Salminen, S. Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus. *Lett. Appl. Microbiol.* 2007, 45, 454–460.
3. Wang KY et al. Effects of ingesting *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt in subjects with colonized *Helicobacter pylori*. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 737-41

# Линекс для детей ®

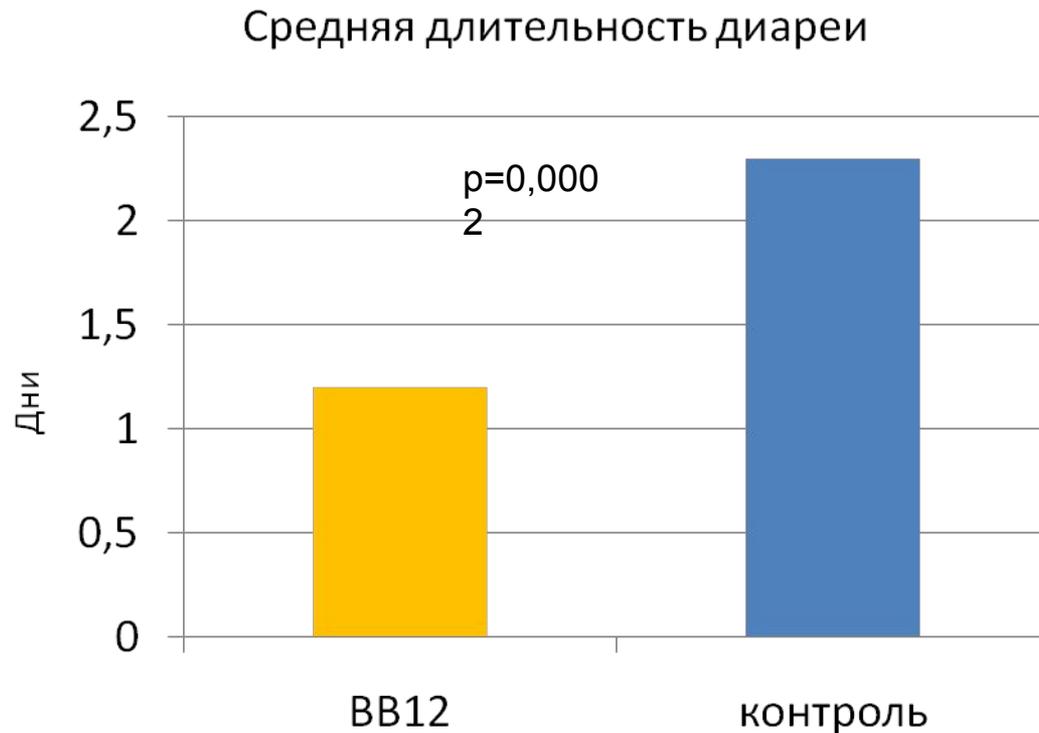
- Лиофилизированный порошок *V. animalis* BB-12  
 $1,5 \times 10^8$  КОЕ/саше

## Особенности:

- BB12 наиболее изученная бактерия
- Не содержит ароматизаторы, красители, подсластители, лактозу, глютен
- Обладает хорошей переносимостью у детей с рождения, а также у



# *B. animalis* BB-12 при острой диарее



**Применение BB-12 сокращает длительность диареи в 2 раза**

# Линекс® Форте – новый современный пробиотик

## Линекс® Форте

### Активный ингредиент:

- Lactobacillus acidophilus (LA-5)
- Bifidobacterium animalis subsp. lactis (BB-12)

1 капсула – не менее  $2 \times 10^9$  КОЕ живых лиофилизированных бактерий



Высокое содержание бактерий в 1 капсуле

Удобный прием – 1 раз в день

Хорошо изученная комбинация штаммов

Не содержит лактозу

# Особенности бактерий *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12)

- Представители нормальной микрофлоры кишечника
- Штаммы LA-5 и BB-12 характеризуется высокой степенью безопасности<sup>1</sup>
- Устойчивость к соляной кислоте и желчи<sup>2</sup>
- Высокая способность к адгезии к слизистой кишечника (даже во время диареи)<sup>3</sup>
- Высокая антимикробная активность в отношении многих патогенов<sup>4-7</sup>

1. *смамыс GRAS GRAS Notice No. GRN 000049, 2002*
2. *De Vriese, Moller. Chr. Hansen Monograph, June 2003.*
3. *Juntunen M et al. Clin Diagn Lab Immunol 2001; 8: 293-6*
4. *Jacobsen CN et al. Appl Environ Microbiol 1999; 65: 4949-56*
5. *Wang KY et al. Am J Clin Nutr 2004; 80: 737-41*
6. *Martins, F.S. et al. Arch. Microbiol. 2009, 191, 623–630*
7. *Collado M.C. et al. Lett. Appl. Microbiol. 2007, 45, 454–460.*

# Линекс® Форте

## Механизмы подавление роста патогенных бактерий

LA-5 синтезирует молочную кислоту, BB-12 – молочную, янтарную и уксусную кислоты

Секреция ацидоцина – бактериоцина широкого спектра действия, который препятствует росту бактерий и грибов

Конкуренция с патогенными бактериями за питательные вещества

Образование  $H_2O_2$

Взаимодействие с рецепторами адгезии, предотвращая колонизацию потенциально патогенных микроорганизмов

# Клиническая эффективность ВВ-12 и LA-5

Область клинического исследования	Положительные результаты	Источник
Диарея путешественников	Уменьшения частоты диареи	Black FT et al. 1989 McFarland LV et al., 2007
Состояние микрофлоры	Повышение уровня полезных бактерий и уменьшение патогенных	Savard P. et al., 2011
Профилактика инфекций	Снижение риска развития ротавирусной диареи	Saavedra J.M. 1994

Лекарственные средства, которые не рекомендуются для лечения инфекционной диареи у детей

- Препараты, которые угнетают перистальтику кишечника (лоперамид, дифеноксилат с атропином)
- Активированный уголь, холестирамин
- Висмута субсалицилат
- Противорвотные средства
- Кортикостероиды
- Стимуляторы сердечной деятельности

# Последствия перенесенной ОКИ

Нарушение микробиоценоза кишечника

Признаки затяжной репарации слизистой оболочки  
кишечника

Длительные расстройства функциональной активности  
пищеварительной системы

Функциональные нарушения билиарного тракта

Дисбаланс иммунной системы

Относительная лактазная недостаточность

# Принципы реабилитации реконвалесцентов вирусных диарей



# Когда назначать пробиотики Линекс<sup>®</sup>?

Острый период ОКИ, в том числе при проведении антибактериальной терапии

Периоды репарации и реконвалесценции ОКИ

Постинфекционный синдром избыточного бактериального роста

## Выбор пробиотика линейки Линекс® и схемы приема

Линекс для детей®	Линекс® Форте	Линекс®
<u>Дети с рождения до 7 лет:</u> 1 саше 1 раз в день	<u>Дети с рождения до 2 лет:</u> 1 капсула в день	<u>Дети с рождения до 2 лет:</u> 1 капсула 3 раза в день
<div style="background-color: #0056b3; color: white; padding: 20px; border-radius: 15px;"> <p><b>Количество курсов приема пробиотиков Линекс® не ограничено<sup>2</sup></b></p> </div>		
Длительность приема – 30 дней	<b>Длительность приема не ограничена</b>	
Через 3 часа после приема антибиотика		

1. Хавкин А.И., Комарова О.Н. Эффективность применения моно- и поликомпонентных пробиотиков в педиатрической практике. *Вопросы детской диетологии*, 2015, т. 13. 35–42
2. Ушкалова Е.А. и соавт. Линекс Форте в профилактике и лечении желудочно-кишечных заболеваний. *Терапевтический архив* 2015, №12, с.1381-44
3. Инструкции по медицинскому применению Линекс®, Линекс® Форте. Листок-вкладыш Линекс для детей®

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ  
RU.77.99.11.003.E.011651.12.14 от 02.12.2014

# Выводы

- ОКИ любых форм тяжести являются причиной значительных изменений микробиоценоза ЖКТ
- Назначение пробиотиков в качестве препаратов «стартовой» терапии, особенно при вирусных диареях, позволяет сокращать сроки купирования основных симптомов заболевания, способствует восстановлению параметров микрофлоры ЖКТ
- Пробиотики Линекс® могут быть назначены в остром периоде ОКИ, в периоде репарации и реконвалесценции, а также в случае развития СИБР после перенесенной ОКИ и в качестве профилактики развития ААД