

Опыт комплексной этиопатогенетической терапии ротавирусной инфекции у детей: эффективность инноваций

С. Г. ГОРБУНОВ^{1,2}, Л. Н. МАЗАНКОВА¹, Е. А. ДЕПТЯРЕВА^{2,3}, Л. А. МИНАЕВА², А. Н. ОСЬКИН¹

¹ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

²ГБУЗ «Детская инфекционная клиническая больница № 6» ДЗМ, Москва, Россия

³Медицинский институт ФГАОУ ВО Российский университет Дружбы народов, Москва, Россия

В статье представлена клиническая эффективность комплексной этиопатогенетической терапии ротавирусной инфекции у детей с использованием линейки средств «Адиарин» — желатина танната, гипоосмолярного регидратационного раствора и пробиотика, содержащего лактобациллы LGG и бифидобактерии BB-12.

Установлено, что у пациентов, получавших инновационное лечение, по сравнению с детьми, находившимися на традиционной терапии, значительно реже встречалась лихорадка, сокращалась ее длительность и сроки госпитализации на 2,4 суток. Кроме того, в этой группе больных был достоверно менее выражен ацидоз относительно контрольной группы.

Таким образом, применение средств линейки «Адиарин» способствует более быстрому выздоровлению детей с ротавирусной инфекцией по сравнению с больными, получавшими стандартное лечение.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, желатина таннат, гипоосмолярный регидратационный раствор, пробиотик, LGG, BB-12, дети

Experience in complex etiopathogenetic therapy of rotavirus infection in children: the effectiveness of innovation

S. G. Gorbunov^{1,2}, L. N. Mazankova¹, E. A. Degtyareva^{2,3}, L. A. Minayeva², A. N. Oskin¹

¹Russian Medical Academy of Continuiug Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Children's infectious diseases clinical hospital № 6 of the Moscow Department of health, Moscow, Russia

³Medical institute Russian University Friendship of peoples, Moscow, Russia

The article presents the clinical effectiveness of complex etiopathogenic therapy of rotavirus infection in children using a combination of «Adiarin» — tannate gelatin, hyposmolar rehydration solution and probiotic containing lactobacilli LGG and bifidobacteria BB-12.

It was found that in patients receiving innovative treatment, compared with children who were on traditional therapy, fever was significantly less frequent, its duration and hospitalization time were reduced by 2.4 days. In addition, acidosis was significantly less pronounced in this group compared to the control group. Thus, the use of the «Adiarin» line of products contributes to a faster recovery of children with rotavirus infection compared to patients who received standard treatment.

Keywords: rotavirus infection, gelatin tannate, hyposmolar rehydration solution, probiotic, LGG, BB-12, children

Для цитирования: С. Г. Горбунов, Л. Н. Мазанкова, Е. А. Дептярева, Л. А. Минаева, А. Н. Оськин. Опыт комплексной этиопатогенетической терапии ротавирусной инфекции у детей: эффективность инноваций. Детские инфекции. 2020; 19(2):@-@

For citation: S. G. Gorbunov, L. N. Mazankova, E. A. Degtyareva, L. A. Minaeva, A. N. Oskin. Experience of complex etiopathogenetic therapy of rotavirus infection in children: the effectiveness of innovation. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2020; 19(2):@-@

Контактная информация: Горбунов Сергей Георгиевич (Sergey Gorbunov), д.м.н., доцент, профессор кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, врач-инфекционист ГБУЗ «Детская клиническая инфекционная больница № 6 ДЗМ»; MD, professor; gsgsg70@mail.ru; orcid.org/0000-0001-6335-0487

Ротавирусная инфекция до настоящего времени занимает лидирующее положение в структуре острых инфекционных диарей в детском возрасте [1]. По данным Роспотребнадзора, в Москве за 2019 год зарегистрировано более 4000 случаев заболеваний детей и подростков ротавирусной инфекцией, что составило 15,7% от общего количества ОКИ в данной возрастной группе и 71% среди вирусных диарей. Актуальность данной проблемы обусловлена не только ее широким распространением, высокой контагиозностью, возможностью внутрибольничного инфицирования, но и в ряде случаев достаточно тяжелым течением с развитием осложнений и неблагоприятных исходов в виде эксикоза, вплоть до гиповолемического шока, дисбиоза кишечника и синдрома мальабсорбции. Связано это отчасти с трудностями при проведении этиопатогенетической терапии ротавирусной инфекции [2].

По данным ряда авторов, существует потенциальная опасность попадания в организм пациентов, особенно детского возраста, солей тяжелых металлов, которые со-

держатся в энтеросорбентах, сырьем для изготовления которых является глинозем, в связи с чем в качестве меры предосторожности Французское национальное агентство по безопасности лекарственных средств и изделий медицинского назначения (ANSM) требует, чтобы дети в возрасте до 2-х лет больше не употребляли эти средства, в частности диосмектит, из-за возможного присутствия небольшого количества свинца, что может причинить вред их здоровью, даже если лечение было кратковременным [3]. По-прежнему, несмотря на рекомендации ВОЗ и ESPGHAN, в условиях стационаров оральная регидратация детям в подавляющем большинстве случаев проводится гиперосмолярным раствором «Регидрон», предназначенным согласно инструкции лишь для взрослых [4]. Согласно директивным документам, госпитализированные дети могут получать пробиотики, зарегистрированные в Российской Федерации только как лекарственные препараты. Как правило, эти весьма немногочисленные средства содержат пробиотические штаммы с не-

достаточно доказанной клинической эффективностью и безопасностью с позиций современных требований [4].

Целью настоящего исследования, исходя из вышесказанного, явилась оценка клинической эффективности и безопасности комбинированной этиопатогенетической терапии ротавирусной инфекции у детей, получавших инновационные средства линейки «Адиарин».

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 60 детей с ротавирусной инфекцией, госпитализированных в ГБУЗ «ДИКБ №6» ДЗМ (главный врач — к.м.н. О.И. Жданова), разделенных на 2 группы по 30 пациентов в каждой. Возраст детей составил в среднем $11,5 \pm 2,1$ месяца в исследуемой группе и $16,5 \pm 2,7$ месяца в контроле. Группы были сопоставимы по полу и тяжести течения заболевания — выраженности лихорадки и интоксикации, частоте рвоты и диареи, степени эксикоза. Этиология заболевания устанавливалась путем определения в копрофильтратах антигенов ротавируса методом ИФА. В исследуемой группе пациенты получали комплексную терапию с использованием линейки «Адиарин» — цитомукопротектора желатина танната, гипоосмолярного регидратационного раствора и пробиотика, содержащего лактобациллы LGG и бифидобактерии BB-12. Контрольная группа получала стандартное лечение, включающее энтеросорбент — диоктаэдрический смектит, гиперосмолярный регидратационный раствор «Регидрон» и пробиотик на основе штамма *Bifidobacterium bifidum* №1. Все средства назначались в соответствии с официальными инструкциями по их применению. По показаниям (присоединение бактериальной инфекции) в комплексной терапии детям назначались антибиотики преимущественно группы це-

фалоспоринов III поколения и нитрофуранов — цефтриаксон, цефотаксим, нифуроксазид ($54,5\% \pm 15,7$ в течение $4,8 \pm 0,7$ суток в исследуемой группе и $81,8\% \pm 12,2$ в течение $6,1 \pm 0,4$ суток в контрольной группе, различия недостоверны).

Эффективность проводимой терапии оценивалась на основании сравнения основных клинических симптомов ротавирусной инфекции в наблюдаемых группах, а также лабораторных показателей, характеризующих метаболический ацидоз (рН, ВЕ), определяемых в периферической крови с помощью специального анализатора. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием непараметрического критерия Уитни-Манна и χ^2 для независимых выборок.

Результаты и их обсуждение

В процессе динамического наблюдения за детьми установлено, что в исследуемой группе лихорадка отмечалась почти в 2 раза реже относительно контроля (табл. 1). Высокая фебрильная лихорадка с температурой тела свыше 39°C регистрировалась только у $18,2\%$ пациентов, получавших инновационные средства линейки «Адиарин». Длительность лихорадочного периода в исследуемой группе была более чем в 2,5 раза короче, чем в группе контроля на стандартной терапии (табл. 2). При этом различия оказались достоверными как по частоте развития, так и по продолжительности лихорадки. Длительность интоксикации в обеих группах значимо не различалась.

Рвота наблюдалась с одинаковой частотой — у всех пациентов в исследуемой группе и у $90,9\%$ в контроле, соответственно, в течение $2,5 \pm 0,2$ и $2,1 \pm 0,3$ суток, различия эти недостоверны. Диарея осмотического типа

Таблица 1. Частота встречаемости основных клинических симптомов у детей при ротавирусной инфекции
Table 1. Frequency of occurrence of the main clinical symptoms in children with rotavirus infection

Клинический симптом Clinical symptom, %	Исследуемая группа Study group, n = 30	Контрольная группа Control group, n = 30
Лихорадка/Fever	$54,5 \pm 15,7^*$	$90,9 \pm 9,1$
Рвота/Vomiting	$100,0 \pm 0,0$	$90,9 \pm 9,1$
Метеоризм/Flatulence	$81,8 \pm 5,5$	$90,9 \pm 9,1$
Метаболический ацидоз/Metabolic acidosis	$18,2 \pm 12,2^*$	$63,6 \pm 15,2$

* — $p < 0,05$ по критерию χ^2

Таблица 2. Длительность основных клинических симптомов у детей при ротавирусной инфекции
Table 2. Duration of the main clinical symptoms in children with rotavirus infection

Клинический симптом Clinical symptom, сутки / days	Исследуемая группа Study group, n = 30	Контрольная группа Control group, n = 30
Лихорадка/Fever	$1,4 \pm 0,4^{**}$	$3,9 \pm 0,6$
Интоксикация/Intoxication	$3,3 \pm 0,3$	$4,0 \pm 0,2$
Эксикоз/Exsiccosis	$2,8 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,2$
Рвота/Vomiting	$2,5 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,3$
Диарея/Diarrhea	$4,7 \pm 0,8$	$3,9 \pm 0,3$
Боли в животе/Abdominal pains	$1,1 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,0$
Метеоризм/Flatulence	$4,2 \pm 0,7$	$3,2 \pm 0,2$

** — $p < 0,01$ по критерию Уитни-Манна

развивалась у 100% детей в обеих группах, ее длительность при этом существенно не различалась. Абдоминальный синдром также регистрировался в среднем 1–2 сут. как в исследуемой, так и в контрольной группе. Метеоризм встречался у 81,8% пациентов, получавших желатина таннат, гипоосмолярный регидратационный раствор и пробиотик, содержащий лактобациллы LGG и бифидобактерии BB-12, у больных на стандартной терапии он наблюдался в 90,9% случаев, при этом значимо не различался по продолжительности в обеих группах. Симптомы эксикоза (сухость кожи и слизистых, снижение тургора мягких тканей, медленное расправление кожной складки, олигурия, жажда) у детей, в терапии которых применялись инновационные средства, купировались с незначимой разницей относительно пациентов, получавших общепринятое лечение.

Метаболический ацидоз по данным pH и BE развивался достоверно реже в исследуемой группе по сравнению с контрольной (соответственно, $18,2\% \pm 12,2$ и $63,6\% \pm 15,2$ при $p < 0,05$ по критерию χ^2). При этом показатель pH у детей в обеих группах значимо не отличался между собой ($7,41 \pm 0,03$ в исследуемой группе и $7,28 \pm 0,04$ в контроле), тогда как BE пациентов, получавших средства линейки «Адиарин», отличался в 2 раза относительно больных на стандартной терапии (соответственно, $-6,5 \pm 0,7$ и $-11,7 \pm 1,8$ при $p < 0,01$ по критерию Уитни-Манна).

В среднем количество койко-дней, проведенных в стационаре пациентами на инновационной терапии, оказалось достоверно меньше по сравнению с контролем — $6,1 \pm 0,5$ относительно $8,5 \pm 0,8$ ($p < 0,05$ по критерию Уитни-Манна).

Помимо оценки клинической эффективности проводимого лечения, было отмечено отсутствие в обеих группах нежелательных побочных действий, которые могли быть ассоциированы с применяемыми средствами, что косвенно свидетельствует о безопасности средств инновационной терапии. Обращал на себя внимание более длительный воспалительный синдром по данным гемограммы у пациентов в контроле. Так при поступлении в стационар в обеих группах у 45,5% детей в общем анализе крови отмечался лейкоцитоз, а при выписке он наблюдался у 36,4% пациентов лишь в контрольной группе.

Полученные нами данные о клинической эффективности прежде всего желатина танната подтверждаются результатами других авторов, отметивших его положительное действие. Так назначение детям в возрасте от 6 месяцев до 10 лет с острой инфекционной диареей в Турции желатина танната способствовало достоверному сокращению количества эпизодов жидкого стула в течение 12 часов до $3,0 \pm 1,8$ против $3,6 \pm 1,9$ в контрольной группе, а также приводило к уменьшению длительности диареи. Кроме того, дети с водянистым стулом, получавшие желатина таннат, достоверно в большей степени прибавляли массу тела — 296 ± 38 г против 137 ± 39 г [5].

У 40 пациентов с ОКИ (в 45% случаев вирусной этиологии) в возрасте от 3 месяцев до 18 лет, получавших желатина таннат в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (г. Санкт-Петербург), по сравнению с 30 детьми, у кото-

рых в комплексной терапии был использован энтеросорбент полиметилсилоксана полигидрат, имелась тенденция к более быстрому купированию общеинфекционных симптомов (лихорадки и интоксикации) и достоверное сокращение длительности болевого абдоминального синдрома. Частота развития транзиторного инфекционного поражения сердца была сопоставима — 7,5 и 10%, соответственно. Наибольший интерес представлял анализ показателей эндогенной интоксикации. Вещества низкой и средней молекулярной массы к периоду ранней реконвалесценции уже при полном купировании общеинфекционных и местных симптомов со стороны ЖКТ не достигали нормальных значений, что свидетельствовало о необходимости продолжения патогенетической терапии. Желатина таннат хорошо переносился детьми независимо от возраста, не вызывал нежелательных явлений и аллергических реакций, оказывал выраженный антидиарейный эффект, снижая продолжительность болезни и частоту назначения antimicrobных препаратов [6].

Исследование клинической эффективности желатина танната проводилось в 2-х детских больницах г. Екатеринбурга у 30 детей в возрасте 3–12 месяцев с ОКИ, из которых в 6,7% диагностирована ротавирусная инфекция. Контрольная группа из 30 пациентов, сходных по возрасту и тяжести заболевания с исследуемой группой, получала антибактериальную терапию. По завершении курса лечения у пациентов в опытной группе купирования диареи отмечалось у 93,3% детей, в контрольной группе — только у 76,7%. В отношении других симптомов также выявлены преимущества желатина танната: лихорадка у получавших его детей держалась в среднем $1,4 \pm 0,03$ суток, а у получавших антибиотик — $1,7 \pm 0,04$ суток, рвота сохранялась в течение $1,1 \pm 0,04$ и $1,5 \pm 0,06$ суток соответственно. Длительность интоксикационного синдрома составила у пациентов основной группы $1,5 \pm 0,08$ суток, а у детей контрольной группы — $2,3 \pm 0,1$ суток. Средний койко-день в опытной группе оказался достоверно короче и составил $3,6 \pm 0,04$ (в контрольной группе — $6,04 \pm 0,02$). Побочных или нежелательных реакций на прием желатина танната у пациентов не выявлено [7].

Клиническое исследование по оценке эффективности средства Адиарин желатина таннат у 30 детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет с ОКИ различной этиологии, в том числе в 39% случаев обусловленными ротавирусом, в г. Ростове-на-Дону подтвердило значимую положительную динамику основных клинических симптомов ОКИ по сравнению с 26 пациентами такого же возраста и тяжести заболевания, получавшими диоктаэдрический смектит (сокращение длительности диареи, нормализация частоты и характера стула) при использовании желатина танната в первые 1–2 дня от начала заболевания. Это свидетельствовало о его эффективности, а также безопасности, поскольку нежелательные побочные эффекты у детей в исследуемой группе не регистрировались [8].

В 2015–2016 гг. на базе ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского» ДЗМ было проведено исследование, в котором приняли участие 30 детей в возрасте 1–2 лет с ОКИ, в том числе и ротавирусной этиологии, которые получали в составе комплексной терапии Адиарин (желати-

на таннат). Продолжительность диареи и сроки госпитализации у них оказались короче в среднем на 1–2 суток по сравнению с 20 детьми контрольной группы, находившимися на традиционном лечении. Было установлено, что клинический и пробиотический эффект желатина танната сопоставим с терапией пробиотиками. Применение его у детей с ротавирусной инфекцией может быть использовано для лечения и восстановления нарушений микробиоценоза кишечника. Авторами отмечено, что на фоне коротких сроков приема желатина танната наблюдается тенденция к восстановлению функциональной и метаболической активности (по динамике полиненасыщенных короткоцепочечных летучих жирных кислот) облигатной толстокишечной микрофлоры, в частности бифидо- и лактобактерий, за счет изменения качественного состава микроорганизмов, характеризующегося снижением активности факультативных и остаточных анаэробных (при 1-ом типе) и аэробных (при 2-ом типе) популяций микрофлоры, и восстановления внутрипросветной среды обитания, что свидетельствует о выраженном про- и пребиотическом эффекте. Кроме того, была отмечена тенденция к нормализации процессов протеолиза и элиминация остаточных (условно-патогенных) микроорганизмов под воздействием желатина танната [9].

Таким образом, отечественными специалистами подчеркивается необходимость именно комплексного подхода в лечении ОКИ у детей с использованием гипоосмолярных регидратационных растворов, пробиотиков и цитомукопротекторов [4], эффективность и безопасность которых подтверждена нами в настоящей работе.

Заключение

Проведенные нами и другими специалистами исследования подтверждают клиническую эффективность и безопасность средств инновационного этиопатогенетического лечения у детей раннего возраста с ротавирусной инфекцией. Это выражалось в значимо меньшей длительности и степени выраженности лихорадки, метаболического ацидоза и позволило сократить сроки госпитализации на 2,4 сут. при отсутствии побочных явлений, что открывает новые перспективы использования средств инновационной терапии линейки «Адиарин» в педиатрической практике.

Литература/References:

1. Kyu H.H., Pinho C., Wagner J.A., Brown J.C. Global and national burden of diseases and injuries among children and adolescents between 1990 and 2013. Findings from the global burden of disease 2013 study. *JAMA Pediatrics*. 2016; 170(3):267–287. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.4276
2. Anca I.A., Furtunescu F.L., Plesca D. Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children below five years of age in Romania. *Germs*. 2014; 4(2):30–40. doi: 10.11599/germs.2014.1053
3. Médicaments à base d'argile dans le traitement symptomatique de la diarrhée aiguë chez l'enfant — Lettre aux professionnels de santé du 25.03.2019. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Medicaments-a-base-d-argile-dans-le-traitement-symptomatique-de-la-diarrhee-aigee-chez-l-enfant-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
4. Плоскирева А.А., Горелов А.В. Патогенетическая терапия острых кишечных инфекций у детей: комплексный подход. РМЖ «Медицинское обозрение». 2018; 8:79–82. [Ploskireva A.A., Gorelov A.V. Pathogenetic therapy of acute intestinal infections in children: a comprehensive approach. *RMJ «Medical review»=RMZ «Meditsinskoye obozreniye»*. 2018; 8:79–82. (In Russ.)]
5. Kara S.S., Volkan B., Erten I. The therapeutic effect of gelatin tannate in acute diarrhea in children. *Turkish J. Pediatrics*. 2017; 59(5):531. doi: 10.24953/turkped.2017.05.005
6. Бехтерева М.К., Комарова А.М., Усков А.Н., Раздьяконова И.В., Алексеева Л.А., Бессонова Т.В. Оценка эффективности желатина танната при острых инфекционных диареях у детей. *Детские инфекции*. 2017. 16(4):58–63. [Bekhtereva M.K., Komarova A.M., Uskov A.N., Razdyakonova I.V., Alekseyeva L.A., Bessonova T.V. Evaluation of the effectiveness of gelatin tannate in acute infectious diarrhea in children. *Detskii Infektsii=Children's Infections*. 2017. 16(4):58–63. (In Russ.)] doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-4-58-63
7. Калугина Т.В., Константинова Ю.В., Малявина Т.Е. Клиническая оценка эффективности применения желатина танната в лечении детей первого года жизни с острой диареей. *Лечащий врач*. 2019. 6:16–18. [Kalugina T.V., Konstantinova Yu. V., Malyavina T.Ye. Clinical evaluation of the effectiveness of gelatin tannate in the treatment of children of the first year of life with acute diarrhea. *Attending Physician=Lechaschiy Vrach*. 2019. 6:16–18. (In Russ.)]
8. Ловердо Р.Г., Соловьев Ю.В., Штокалов К.Г., Сулима Н.Н. Опыт применения и оценка эффективности желатина танната в лечении острых кишечных инфекций у детей. *Детские инфекции*. 2019; 18(1):38–41. [Loverdo R.G., Solovyev Yu. V., Shtokalov K.G., Sulima N.N. Experience in using and evaluating the effectiveness of gelatin tannate in the treatment of acute intestinal infections in children. *Detskii Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(1):38–41. (In Russ.)] doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-1-38-41
9. Мазанкова Л.Н., Корсунский А.А., Продеус А.П., Ардатская М.Д., Перловская С.Г. Совершенствование тактики биоценозсберегающей терапии при применении антибиотиков у детей с острыми кишечными инфекциями. *Детские инфекции*. 2017; 16(3):41–49. [Mazankova L.N., Korsunskiy A.A., Prodeus A.P., Ardatskaya M.D., Perlovskaya S.G. Improving the tactics of biocenosis-saving therapy when using antibiotics in children with acute intestinal infections. *Detskii Infektsii=Children's Infections*. 2017; 16(3):41–49. (In Russ.)] doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-3-41-49

Информация о соавторах:

Мазанкова Людмила Николаевна (Lyudmila Mazankova, MD, professor), д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; mazankova@list.ru; orcid.org/0000-0002-0895-6707

Дегтярева Елена Александровна (Elena Degtyareva, MD, professor), д.м.н., профессор, президент ГБУЗ «Детская клиническая инфекционная больница №6 ДЗМ», зав. кафедрой детской кардиологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет Дружбы народов», Москва, Россия; dib6@yandex.ru;

Минаева Людмила Александровна (Lyudmila Minaeva), заведующая отделением ОКИ ГБУЗ «Детская клиническая инфекционная больница №6 ДЗМ», Москва, Россия; dib6@yandex.ru;

Оскин Александр Николаевич (Alexander Oskin), аспирант кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; alksandr_oskin@mail.ru; orcid.org/0000-0003-2254-786X

Статья поступила 17.04.2020

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.