

О.Г. Шадрін, д. мед. н., професор, А.А. Ковальчук, к. мед. н., С.В. Дюкарева, к. мед. н.,  
Н.Ю. Бондаренко, к. мед. н., відділення проблем харчування та соматичних захворювань у дітей раннього віку  
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

## Застосування спороутворюючих пробіотиків при вірусних діареях у дітей раннього віку

**Вірусні діареї – група інфекційних захворювань, які спричинені тропними до епітелію шлунково-кишкового тракту (ШКТ) вірусами та мають клінічний перебіг за типом ентериту або гастроентериту. Діарейний синдром може бути як єдиним клінічним проявом (що дає змогу включати їх до групи кишкових інфекцій), так і одним з клінічних синдромів вірусної інфекції [1, 2, 9].**

Діарея – це часте (більше 4 разів на добу) спорожнювання кишечника з виділенням рідких калових мас, тому вважають, що діарея визначається не тільки частотою дефекації, а й консистенцією випорожнень. Часті (3–4 рази на добу), але з оформленим виглядом випорожнення не вважають проносом, тоді як одноразове спорожнювання кишечника з виділенням рідких калових мас, особливо протягом 2–3 днів, потрібно розцінювати як діарею. Особливо беруть до уваги об'єм калових мас: у дітей раннього віку діареєю вважається об'єм випорожнень понад 15 г/кг маси тіла на добу. До 3-річного віку об'єм калу наближається до такого у дорослих, у таких пацієнтів діареєю вважають об'єм випорожнень понад 200 г на добу. Якщо тривалість діареї не перевищує 2 тижні, її вважають гострою, при продовженні цих проявів понад 2 тижні прийнято говорити про хронічну діарею [3, 10].

За даними міжнародної статистики, вірусні діареї становлять 50–80% у загальній структурі гострих кишкових інфекцій (ГКІ): щорічно реєструють до 180 млн випадків діареї вірусної етіології. Провідне місце в їх етіології посідають рота- та норовіруси. Щорічно в світі ротавіруси є причиною більш ніж 125 млн випадків гастроентериту у дітей та близько 440 тис. летальних випадків. У США реєструють до 20 млн захворювань, викликаних норовірусами, серед них до 300 летальних випадків [7, 11].

Встановлено, що вірусну діарею можуть зумовлювати такі вірусні агенти, як астровіруси, саповіруси, коронавіруси, торовіруси, аденовіруси (серотипи 31, 40, 41), ентеровіруси Коксаки А (серотипи 18, 20, 21, 22, 24), ЕСНО- (Enteric Cytopathic Human Orphan) і реовіруси, а також вірус грипу типу А (H5N1), бокавіруси тощо [2, 8, 12].

Питома вага ротавірусних кишкових інфекцій серед усіх ГКІ встановленої етіології у дітей раннього віку становить 30–35%, а під час епідемічного зростання захворюваності (осінньо-зимовий період) сягає 70–80% (за даними спеціалізованих лікувальних відділень). Частота виявлення вірусних діарей, викликаних групою респіраторно-кишкових вірусів (адено-, рео- й ентеровіруси), коливається в широких межах – від 7,4–8,9 до 25–32%, а аденовірусної інфекції – до 50% [2, 8, 13].

Особливістю всіх вірусів, які спричиняють діарею, є те, що вони достатньо стійкі у зовнішньому середовищі (при температурі 40 °С виживають упродовж 2–3 тижнів), у широких межах рН і можуть вільно проходити через кисле середовище шлунка. У відкритих водоймах, морській і водопровідній воді виживають довше, ніж бактерії кишкової групи, у фекаліях можуть зберігатися до 2–3 тижнів. Найпоширеніші дезінфекційні засоби слабо діють на ці віруси [2, 8].

Незалежно від етіологічного фактора вірусні ентерити та гастроентерити характеризуються перебігом за осмотичним типом діареї. В основі пускового механізму діареї й інфекційного процесу лежить дисахаридозна (переважно лактазна) недостатність, яка розвивається унаслідок реплікації вірусів у клітинах епітелію. У результаті ферментопатії нерозщеплені вуглеводи (дисахариди) не всмоктуються, накопичуються у просвіті кишечника і, маючи високу осмотичну

активність, перешкоджають всмоктуванню інших поживних речовин. Під впливом мікрофлори дисахариди зазнають бродиння, яке супроводжується утворенням великої кількості газу (бродилина диспепсія – метеоризм). Підвищене газоутворення спричиняє появу болювого синдрому і прискорення перистальтики кишечника (так звана водяниста діарея) [4].

Тяжкість і перебіг захворювання залежать від наявності та вираженості токсикозу й ексикозу. Особливості клінічної симптоматики вірусних діарей описані головним чином при вивченні епідемічних спалахів різних інфекцій у дитячих закладах. Вони включають, незалежно від етіології, загальноінфекційний, катаральний і кишковий синдроми.

Для верифікації вірусної етіології кишкової інфекції сьогодні використовують морфологічні (електронна мікроскопія), імунологічні (реакції пасивної гемаглютинації, дифузної преципітації в агарі, латексаглютинації, радіоімунний та імуноферментний аналіз), генетичні методи, за допомогою яких виявляють вібріони, вірусний антиген, вірусспецифічну РНК у копрофільтратах, а також специфічну сероконверсію.

Методом вибору для виявлення більшості вірусів, що викликають діарею, є полімеразна ланцюгова реакція. В останні роки також розроблені високочутливі специфічні імунохроматографічні системи для експрес-діагностики рота-адено-астро-норовірусної інфекції.

У клінічній практиці питання діагностики гострих кишкових інфекцій досі обговорюються. За рекомендаціями Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (The European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN, 2014), у клінічній практиці при встановленні діагнозу гострий гастроентерит (ГГЕ) не потрібно застосовувати спеціальні лабораторні або інструментальні методи. Достатньо лише збирання даних анамнезу та визначення особливостей клінічної картини захворювання. Не рекомендується і проведення рутинного мікробіологічного дослідження калу для встановлення етіологічного фактора ГГЕ, оскільки інформативність його низька, а результати дослідження отримують не раніше ніж через 3–5 днів. Мікробіологічне дослідження калу слід проводити тільки дітям із хронічними захворюваннями (імунodefіцитні стани, злоякісні новоутворення, запальні захворювання кишечника та ін.), а також пацієнтам до 3-місячного віку з тяжким перебігом захворювання, токсичним шоком, сепсисом, коли необхідне проведення специфічної терапії, у випадках некупіруваної діареї (понад 10 разів на день), кров'янистих випорожнень на фоні лихоманки. Не рекомендують виконувати дослідження крові з визначенням рівня С-реактивного білка та прокальцитонінового тесту з метою проведення диференційної діагностики вірусної та бактеріальної діареї. Необхідно визначати вміст електролітів крові у всіх дітей з тяжкою дегідратацією перед і під час проведення інфузійної терапії.

Основним критерієм визначення лікувальної тактики є оцінка ступеня дегідратації організму дитини. Базова терапія при ГКІ вірусної етіології включає пероральну регідратацію (за необхідності – інфузійну терапію),

дієтотерапію, використання ентеросорбентів і пробіотиків (ESPGHAN, 2014) [6, 14].

Бактерії та мікробні асоціації, що мають пробіотичні властивості, сьогодні широко застосовують як для функціонального харчування, так і з лікувально-профілактичною метою. Це дозволяє значно зменшити вживання населенням лікарських препаратів та дає підстави називати ХХІ століття епою пробіотиків [5].

До всіх пробіотиків висувається ціла низка вимог: резистентність до хлористоводневої кислоти, пепсину та жовчі, що забезпечує виживаність штамів під час проходження через верхні відділи ШКТ; адгезія до епітеліальних клітин кишечника; здатність до розмноження та колонізації; здатність до персистування в кишечнику; відсутність ознак прямої патогенності; збереження життєздатності як у харчових продуктах, так і в ліофілізованих формах. За останні десятиліття детально вивчені багато штамів бактерій, проте залишається багато нез'ясованих моментів щодо їх транзиту ШКТ, приживання, розмноження та подальшої «поведінки» всередині кожного окремого організму. Саме тому значну увагу приділяють тим пробіотичним мікроорганізмам і їх асоціаціям, що здатні самоеліминуватися.

До таких мікроорганізмів належать спороутворюючі бактерії (*Bacillus*, *Brevibacillus*, *Sporolactobacillus* та ін.). Їх детальне вивчення надзвичайно важливе, бо частина з них має патогенні та токсигенні види, які негативно впливають на нормальну мікрофлору кишечника людини. Значення має ідентифікація та розшифрування геному штаму з аналізом властивостей усіх бактерій, що застосовуються з пробіотичною метою.

Так, найдетальніше вивчений рід *Bacillus* включає велику групу аеробних і факультативно-аеробних грам-позитивних організмів, що виділяються з повітря, ґрунту та води. Вони здатні утворювати ендоспори (стан анабіозу), а потрапивши в макроорганізм, проявляють антагоністичну дію щодо патогенної флори (ефект конкурентності блокування [7]), синтезують пектини, ферменти, різні амінокислоти й антибіотики. Представники роду *Bacillus* у нормі не колонізують ШКТ, а виступають як транзитна мікрофлора. Високий пробіотичний ефект цих мікроорганізмів зумовлений резистентністю спор до агресивних факторів шлунка, навіть є наукові підтвердження, що саме в кислому середовищі шлунка відбувається більш інтенсивний і синхронний розвиток спор. Потрапивши до кишечника, спори переходять у вегетативні форми, активно продукуючи протеолітичні ферменти, антибіотики, амінокислоти та вітаміни, що сприяє їх виживанню під час транзиту ШКТ. Доведено, що спори *Bacillus* мають високу антагоністичну активність щодо вірусів, бактерій і грибів [2, 5]. Найбільш активною речовиною при переході спор у вегетативні форми є дипіколінова кислота, яка має унікальні антисептичні властивості та не впливає на нормальну мікрофлору кишечника.

У нижніх відділах кишечника спори та вегетативні форми *Bacillus* стимулюють імунокомпетентні клітини кишечника та макрофаги, зумовлюючи посилення продукції



О.Г. Шадрін

Таблиця 1. Етіологічна структура захворювань

Етіологічний чинник	Кількість дітей
Ротавірус	14 (50,0%)
Аденовірус	1 (3,6%)
Норовірус	5 (17,9%)
Ротавірус + аденовірус	3 (10,7%)
Ротавірус + норовірус	2 (7,1%)
Ротавірус + астровірус	1 (3,6%)
Норовірус + астровірус	2 (7,1%)
Разом	28 (100,0%)

Таблиця 2. Основні клінічні прояви ГКІ залежно від збудника

Етіологія	Інтоксикація	Лихоманка	Блювання	Діарея	Катаральні явища
Ротавірус	14 (50,0%)	14 (50,0%)	11 (39,2%)	14 (50,0%)	4 (14,3%)
Аденовірус	1 (3,6%)	1 (3,6%)	1 (3,6%)	1 (3,6%)	1 (3,6%)
Норовірус	5 (17,9%)	3 (10,7%)	5 (17,9%)	5 (17,9%)	1 (3,6%)
Ротавірус + аденовірус	3 (10,7%)	3 (10,7%)	3 (10,7%)	3 (10,7%)	3 (10,7%)
Ротавірус + норовірус	2 (7,1%)	2 (7,1%)	2 (7,1%)	2 (7,1%)	1 (3,6%)
Ротавірус + астровірус	1 (3,6%)	1 (3,6%)	1 (3,6%)	1 (3,6%)	–
Норовірус + астровірус	2 (7,1%)	1 (3,6%)	1 (3,6%)	2 (7,1%)	–
Разом	28 (100,0)	25 (89,2)	24 (85,7)	28 (100,0)	10 (35,7)

Таблиця 3. Динаміка клінічних синдромів при лікуванні дітей раннього віку з вірусними діареями

Клінічні синдроми	Дні захворювання			
	1-й	3-й	6-й	14-й
<b>Загальноінфекційний</b>				
Інтоксикація	28 (100,0%)	16 (57,1%)	2 (7,1%)	–
Лихоманка	25 (89,2%)	4 (14,3%)	–	–
Ексикоз	14 (50,0%)	1 (3,6%)	–	–
<b>Диспептично-дискінетичний</b>				
Ентеритні випорожнення (діарея)	28 (100,0%)	11 (39,3%)	2 (7,1%)	–
Метеоризм	28 (100,0%)	16 (57,1%)	5 (17,9%)	–
Блювання	24 (85,7%)	2 (7,1%)	–	–
Ацетонемія	2 (7,1%)	7 (25,1%)	1 (3,6%)	–
<b>Катаральний</b>				
Риніт	6 (21,4%)	5 (17,9%)	3 (10,7%)	–
Фарингіт	15 (53,5%)	8 (28,6%)	1 (3,6%)	–
Ларинготрахеїт	6 (21,4%)	3 (10,7%)	1 (3,6%)	–
Отит	4 (14,3%)	4 (14,3%)	1 (3,6%)	–

інтерферонів, цитокинів, а також специфічно стимулюють вироблення секреторного імуноглобуліну А, чим і пояснюється їх імуномодулювальна дія. Вплив споруутворюючих бактерій на мікробіоту кишечника, взаємозв'язок метаболічних процесів і різні ефекти на організм людини спонукають до подальшого вивчення їх лікувальних та профілактичних можливостей.

У клінічній практиці сьогодні використовують різні штами *Bacillus clausii*, зокрема пробіотик Пробізіз® kids (виробник Unique Biotech Limited, India). Він може бути рекомендований дітям з 28-го дня від народження. Пробізіз® kids випускається у міні-флаконах по 5 мл, у кожному з яких міститься 2 млрд КУО *Bacillus clausii* UBBS-07.

**Мета роботи:** аналіз застосування Пробізіз® kids (2 млрд КУО в 1 міні-флаконі) в комплексному лікуванні дітей раннього віку з вірусними діареями.

#### Матеріали та методи

Проведено аналіз лікування 28 дітей віком від 3 місяців до 3 років (до 1 року – 7 (25,0%) пацієнтів, від 1 до 2 років – 13 (46,4%) і від 2 до 3 років – 8 (28,6%) пацієнтів) з підтвердженим діагнозом вірусної діареї середнього ступеня тяжкості. Верифікацію діагнозу проводили за допомогою цитотесту для якісного виявлення антигенів ротавірусів, аденовірусів, астровірусів і норовірусів у фекаліях (СИТО-TEST ROTA-ADENO-ASTRO-NORO TU У 20.5-32208905-011:2017) та імуноферментного аналізу (на 1-4-й день захворювання), клініко-анамнестичних даних (на 1, 3, 6 і 14-й день захворювання), лабораторних досліджень (копрограми, аналізу калу на мікробіоту кишечника до та після лікування – на 14-й день).

Лікування проводили згідно з протоколом лікування гострих кишкових інфекцій у дітей, затвердженим наказом МОЗ України від 10.12.2007 р. № 803.

#### Результати та їх обговорення

В етіологічній структурі переважали ротавіруси: як ізолюваний збудник – у 14 (50%) дітей, у мікст-інфекціях – у 6 (21,4%) хворих. Норовіруси зустрічалися дещо рідше: як ізолюваний збудник – у 5 (17,9%) дітей, у мікст-інфекціях – у 4 (14,3%). Аденовіруси виявлено в 1 (3,6%) дитини і у 3 (10,7%) разом з ротавірусом. Астровіруси виявляли тільки в поєднанні з ротавірусами (в 1 (3,6%) дитини) та норовірусом (у 2 (7,1%) пацієнтів). Слід відзначити зростання в останні роки кількості мікст-вірусних діарей, яких у нашому спостереженні було 8 (28,6%) випадків (табл. 1). Основні клінічні симптоми ГКІ представлені в таблиці 2.

На початку захворювання прояви інтоксикації та діарею зафіксовано в усіх пацієнтів. Дітям грудного віку була притаманна адинамія, в'ялість або навпаки – збудливість, вередливість і зниження апетиту. Діти старше 1 року, крім зазначених симптомів, скаржилися на головний біль. Випорожнення були рідкими, водянистими, з різким запахом (частіше при ротавірусній інфекції), інколи – з домішками прозорого слизу і рештками неперетравленої їжі. Частота дефекації 8-10 разів на добу відзначалася у 5 (17,9%) дітей до 1 року і 7 дітей від 1 до 2 років. Частота дефекації від 5 до 7 епізодів зафіксована у половини всіх дітей, а у 9 (32,1%) дітей – до 5 разів на добу.

Лихоманка спостерігалася у 25 (89,2%) дітей. У разі ротавірусної (ізолюваної чи мікст-інфекції) та аденовірусної інфекції вона була в межах фебрильних цифр, тривала до 3-4 днів і погано піддавалася лікуванню жарознижувальними засобами. У дітей старше 2 років температура тіла коливалася у межах субфебрильних цифр.

В усіх дітей до 2 років з ротавірусною інфекцією виникало блювання, що зумовлювало розвиток ексикозу різного ступеня тяжкості, на відміну від дітей старшого віку. В усіх випадках норовірусної діареї блювання було багаторазовим та призводило до швидкого розвитку ексикозу. При аденовірусній і норо-астровірусній діарей блювання було одно- або дворазовим і не призводило до розвитку ексикозу.

Катаральні явища – гіперемія та зернистість задньої стінки глотки, біль у горлі, нежить – на початку захворювання були більш характерні для аденовірусної діареї. При ротавірусній діарей у третини дітей початок захворювання супроводжувався катаральними явищами, але у більшості з них вони розвивалися на 2-3-й день.

Усі діти віком від 3 місяців до 1 року отримували Пробізіз® kids по 1 міні-флакону на добу, від 1 до 3 років – 2 міні-флакони на добу протягом 14 днів. Відмови та дострокового припинення вживання пробіотика не зафіксовано.

У загальноінфекційному синдромі основною в клінічній картині на початку захворювання була інтоксикація (100%), на 3-й день лікування тою чи іншою мірою відзначалася в більшості дітей (57,1%), тоді як на 6-й день лікування її залишкові явища були лише у 2-х дітей (7,1%) і зовсім зникли наприкінці спостереження в усіх дітей. Прояви інтоксикації найдовше тривали у дітей молодше одного року (в середньому 5 діб), причому найважчі – у дітей віком 1-2 роки.

Лихоманка на початку захворювання відзначалася у 89,2% дітей. На 3-й день лікування періодичне підвищення температури спостерігалася у 14,3% дітей.

Тривалість лихоманки суттєво не відрізнялася в різних вікових групах.

Ексикоз найшвидше розвивався у дітей з рота- і норовірусною інфекцією (як самостійних, так і мікст) і відзначався у 50% пацієнтів, в середньому тривав 1,5-2 дні. Проте у однієї дитини з норовірусною інфекцією у зв'язку з блюванням, яке не припинялося, тривав 3 дні.

Диспептично-дискінетичний синдром включав в себе діарею, блювання, метеоризм і ацетонемію.

На початку захворювання ацетонемічний синдром відмічався у двох дітей старше 2-х років. Кількість дітей з виявленим ацетонемічним синдромом на третю добу зросла до 7 і була обумовлена тривалістю інтоксикації, лихоманки, діареї та відмовою від їжі й недостатньою пероральною регідратацією.

Катаральні явища були більш притаманні дітям старших вікових груп; у порівнянні з немовлятами та при аденовірусній діарей спостерігалася з перших днів захворювання, а при ротавірусній інфекції і мікстах розвивалися з 2-3-го дня. Тривали близько 5-7 днів.

Діарея на момент госпіталізації була в усіх (100%) пацієнтів. Але вже на 3-й день після застосування пробіотика Пробізіз® kids ентеритні випорожнення спостерігалися тільки у 11 (39,3%) пацієнтів, а на 5-й – були залишковими. Діарея була більш вираженою у дітей з рота- і норовірусною інфекцією, нечасті водянисті випорожнення відмічалися в дітей у мікстах з астровірусною інфекцією. Слід зазначити, що при вірусних діареях у випорожненнях, як правило, не містилися патологічні домішки (каламутний слиз і кров), а в копрограмах не виявлено лейкоцити й еритроцити.

Стан мікробіоти кишечника в обстежених дітей характеризувався помірним зменшенням кількості індигенної

флори та помірним збільшенням умовно-патогенної флори без явних ознак бактеріального обсіменіння. Найчастіше на початку захворювання виділялися *Klebsiella pneumoniae* (35,7%), золотистий стафілокок (17,9%), гриби роду *Candida* (14,3%). Наприкінці дослідження склад мікробіоти кишечника наблизився до норми.

В усіх пацієнтів спостерігалася позитивна динаміка симптомів, всі були виписані зі стаціонару після одужання. Тривалість утримання основних симптомів захворювання представлена в таблиці 3.

#### Висновки

1. В етіології гострих діарей у дітей раннього віку значне місце посідають рота- та норовіруси – як самостійні чинники, так і в мікст-інфекції.

2. Згідно з сучасними протоколами, при лікуванні пацієнтів з вірусними діареями використовують пробіотичні засоби.

3. Додаткове надходження *Bacillus clausii* (Пробізіз® kids) по 1-2 міні-флакону на добу дає змогу ефективно контролювати перебіг захворювання у дітей раннього віку: в динаміці лікування вже на 3-тю добу у 60% дітей зникли симптоми ентеритних випорожнень і метеоризму, а на 5-ту добу ці симптоми були залишковими.

4. Пробізіз® kids добре переносився хворими. Не було зафіксовано відмови від вживання і жодних небажаних проявів, а тому цей пробіотик можна рекомендувати до вживання при вірусних діареях у дітей.

Список літератури знаходиться в редакції.



# Пробізіз®

Оральна суспензія в міні флаконах по 5мл №10

## kids

Пробізіз kids – смачний пробіотик – щасливий животик

Формула мікрофлори Пробізіз® kids містить: сухий стерилізований штаму *Bacillus clausii* UBBS-07 в кількості 2 мільярди КУО. Допоміжні речовини: вода очищена, Річчовікеші: дрістна робота до рідкого харчування, яка може бути рекомендована як джерело *Bacillus clausii* у вигляді порочення мікрофлори кишечника високою лікуванню антибіотиками або хіміотерапевтичними препаратами; за необхідності поліпшення травлення; у випадках діареї, ліквідує, запобігає розвитку метеоризму; за необхідності поліпшення сну та засвоєння їжі, особливо групи B; за необхідності підсилює імунітет.

Спосіб використання: дітям віком від 28 днів до 18 років по 1 флакону 1-2 рази на добу. Дорослим по 1 флакону 2-3 рази на добу. Для визначення тривалості використання Пробізіз® kids рекомендується консультація лікаря.

Спеціальні слід швидко через спеціальні проколи часу, попередньо добре струсуючи флакон і вживати вертикально або розвести у воді чи м'якому (молоко, чай, сік).

Виробник: Unique Biotech Limited, India.

**ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ ТА ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ**