

ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ. ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.В. Халиуллина, В.А. Анохин

Казанский государственный медицинский университет, Казань

Therapy of Acute Intestinal Infections in Children: Proven Efficiency

S.V. Khaliullina, V.A. Anokhin

Kazan State Medicine University, Kazan

Резюме. В статье рассмотрены вопросы этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии острых инфекционных диарей у детей. Рекомендации приведены с учетом основных принципов доказательной медицины, включающие суммарные данные рандомизированных клинических испытаний, мета-анализов. Обсуждены новые направления в лечении — возможность применения противорвотных, антидиарейных, антисекреторных, пробиотических препаратов в педиатрической практике.

Ключевые слова: острые инфекционные диареи, лечение, дети.

Этиологические причины современных острых инфекционных диарей достаточно разнообразны: это и вирусы, и бактерии, и простейшие, и грибы. Большинство случаев острых инфекционных гастроэнтеритов вызвано вирусами, тогда как бактериальные или протозойные возбудители выделяют сегодня лишь в 1,5–15% случаев [1, 2].

Уменьшение показателя инцидентности бактериальных диарей — одна из основных особенностей современных кишечных инфекций. В последние годы сформировался целый ряд причин, приведших к изменениям в структуре причин их развития. К их числу можно отнести и минимизацию «участия человека» на производственных этапах приготовления пищи, и изменение принципов вскармливания ребенка с очевидным доминированием в его рационе гидролизованных и консервированных продуктов питания. Сегодня, как известно, существенно изменены и ужесточены требования по предупреждению возможной контаминации продуктов питания на производстве. Это неизбежно повлияло на эпидемиологию ОКИ у детей: стал, в частности, доминировать контактный путь передачи инфекции. Очевиден также и рост в последние годы числа антропонозных инфекций, явно ощущается «загруженность» и переплотненность детских коллективов (Россия уже прошла «демографическую яму» 1990-х гг.) и т.п. Список этот еще можно продолжать, однако учет даже только этих изменений вполне объясняет со-

Abstract. The paper focuses on questions of etiotropic, pathogenetic, and symptomatic treatment of acute infectious diarrhea in children. The recommendations are given with the basic principles of evidence-based medicine including summary data from randomized clinical trials and meta-analyses. The new lines of the treatment are discussed such as the possibility of application of antiemetic, antidiarrheal, antisecretory, probiotic drugs in pediatric practice.

Key words: acute infectious diarrhea, treatment, children.

временный тренд микробиологических и эпидемиологических изменений, происходящих не только в России, но и во всем мире.

Ежегодно в США регистрируется более 1 500 000 амбулаторных посещений и 200 000 госпитализаций, связанных с острыми инфекционными заболеваниями ЖКТ, причем в подавляющем большинстве случаев, как уже указывалось выше, причиной их развития являются вирусы [3].

По данным Европейского общества гастроэнтерологов (ESPGHAN) и Европейского общества педиатрических инфекционных заболеваний (ESPID), на одного ребенка до 3 лет в среднем приходится от 0,5 до 1,9 эпизодов острой диареи в год [4–10]. На этиологическую структуру ОКИ оказывают влияние и сезонность, и климатические условия [6, 9]. Тем не менее, в большинстве европейских стран у детей первых 5 лет жизни доминируют вирусные гастроэнтериты (10–35% — ротавирусы как причина болезни, у 2–20% — норовирусы, у 2–10% — аденовирусы). Второе место по частоте регистрации занимают кампилобактериозы (4-13%) и внебольничные сальмонеллезы (5–8%). У пациентов старше 5 лет острые кишечные инфекции (ОКИ) чаще обусловлены микробами родов *Campylobacter*, *Salmonella*, *Rotavirus*. По-прежнему не удается установить этиологию болезни в 45–60% случаев [4].

В России в 2012 г. заболеваемость ОКИ имела явную тенденцию к росту: зарегистрирова-

но 756,3 тысячи случаев заболеваний с впервые установленным диагнозом (на 4,3% больше, чем в 2011 г.), или 528 в расчете на 100 тысяч человек (на 4,1% больше). В большинстве очагов массовой заболеваемости выделяли также преимущественно вирусные агенты: более чем в 60% случаев причиной ее служили ротавирусы и норовирусы [11].

За прошедший год в Республике Татарстан (РТ) зарегистрировано 11 334 случая ОКИ, из них 7145 — у детей до 17 лет. Показатель превалентности составил 299,3 случая на 100 тыс. постоянно проживающего населения РТ. Идентифицировать возбудителя удалось в 47,6% (3398/7145) случаев. Вирусы были причиной развития клиники ОКИ у 57,6% (1958/3398) детей с установленным этиологическим диагнозом болезни [12].

Все это, на наш взгляд, определяет необходимость пересмотра основных направлений этиотропной и патогенетической терапии ОКИ у детей. Сегодня, когда одной из базовых позиций развития здравоохранения стало понятие его экономической эффективности, должны измениться и основные принципы ведения больных с инфекционной патологией в условиях как стационара, так и амбулатории.

Самым эффективным и бесспорным методом лечения острых кишечных инфекций на сегодняшний день считается регидратационная терапия [13–15]. Оральная регидратация признана «самым значимым прорывом XX в.» [16]. В большинстве случаев (если речь идет о легких и среднетяжелых формах заболевания) соблюдение основных правил организации питания и борьбы с обезвоживанием бывает вполне достаточным для лечения заболевания. Эта тема часто служит предметом дискуссий специалистов, по ней опубликовано достаточное число статей, и в настоящем обзоре мы не стали повторять ряд хорошо известных истин из этой сферы.

Существует, как известно, несколько направлений лечения ОКИ у детей. И первое из них — этиотропная, или антибактериальная терапия.

Учитывая высокий процент вирусных диарей, антибактериальная терапия не может рассматриваться в качестве стартовой для большинства внебольничных ОКИ. Это вполне понятное требование, не требующее специальных разъяснений. Очевидно также и то, что препараты этой группы целесообразно использовать у пациентов с тяжелым колитом (проктосигмоидитом), причиной которого обычно являются шигеллез и кампилобактериоз. Обязательным в назначении антибиотика будет и подозрение на холеру, препараты будут использоваться у пациентов с тяжелыми внекишечными проявлениями инфекции (к примеру, пневмонией) и у больных с иммунодефицитными состояниями [4, 13–15].

Сложнее ситуация с другими бактериальными ОКИ. Опубликованы результаты мета-анализа 12 исследований с участием 767 больных нетифо-

идными сальмонеллезными гастроэнтеритами [17]. Исследователи не обнаружили существенных выводов от применения антимикробной терапии в данной ситуации: длительность санации ЖКТ от сальмонелл не имела статистически значимых различий между группами пациентов, как принимавших, так и не принимавших антибиотики [18]. Авторы не рекомендуют антибактериальные препараты для лечения легких и среднетяжелых форм внебольничных сальмонеллезов у иммунокомпетентных взрослых и детей старше года. Более того, ряд исследований показали, что применение антибиотиков в терапии сальмонеллезных гастроэнтеритов служит причиной постинфекционного носительства сальмонелл на достаточно длительное время (до 7 недель у 40% пациентов) [19]. Это, по их мнению, связано с отрицательным воздействием антибактериальных препаратов на нормальную кишечную флору, снижением ее колонизационной резистентности. Большая продолжительность бактериовыделения, как показали сравнения, не была напрямую связана с появлением устойчивых к использованным антибиотикам штаммов *Salmonella* spp.

Применение антимикробных препаратов для лечения диареи путешественников у детей по-прежнему остается спорным, и до сих пор нет убедительных данных о необходимости их применения в подобных ситуациях [20]. Мета-анализ 11 двойных слепых, плацебо-контролируемых испытаний показал, что включение антибиотиков в терапию гастроэнтеритов, вызванных *Campylobacter* spp., сокращает продолжительность кишечной симптоматики на 1,3 дня [21]. Использование антибактериальных препаратов при энтерогеморрагическом эшерихиозе опасно риском развития гемолитико-уремического синдрома [22–24]. В то же время есть два мета-анализа, которые полностью опровергают это утверждение [25]. Так или иначе, в Европе 44% врачей по-прежнему назначают антибиотики для лечения острых гастроэнтеритов у детей (результаты многоцентрового исследования) [26]. Если же необходимость назначения этой группы препаратов оправдана, то эксперты WHO и WGO в такой ситуации рекомендуют ориентироваться на антибиотикочувствительность штаммов, циркулирующих на данной территории [14, 15].

Согласно проведенным нами исследованиям, на территории Республики Татарстан циркулируют внебольничные штаммы сальмонелл и шигелл, чувствительные к цефалоспорином III поколения, аминогликозидам, фторхинолонам. Установлено явное снижение чувствительности этих микробов к полусинтетическим пенициллинам (75,5% и 73% соответственно). При этом сохраняется практически 100% чувствительность их к ко-тримоксазолу [27].

Продолжая тему этиотропной терапии, необходимо отметить, что в специальной литературе

появились сообщения об эффективности препаратов Nitazoxanide в лечении ротавирусиндуцированных гастроэнтеритов [4, 28, 29]. Он показал свою эффективность против ротавирусов *in vitro*. В одном РКИ [50] у 38 детей (в возрасте от 5 мес. до 7 лет) с тяжелой ротавирусной диареей показана эффективность нитазоксанида. Анализ выживаемости показал, что медиана продолжительности заболевания составила 31 ч (МКР 22 – 73) для пациентов, леченных нитазоксанидом, против 75 ч (МКР 51 – 124) в группе плацебо ($p = 0,0137$). Никаких существенных побочных эффектов применения препарата выявлено не было [29].

Понятие базовой симптоматической терапии обычно включает в себя применение сорбентов, противорвотных и противодиарейных препаратов.

Сорбенты широко используются в терапии острых диарейных заболеваний [31]. Сторонники этого метода лечения обосновывают применение сорбентов, в первую очередь, их способностью «связывать» продукты бактериальной репликации (токсины, ферменты и пр.), т.е., по сути, с их (сорбентов) дезинтоксикационной активностью. При этом нужно учесть, что дезинтоксикация – процесс достаточно сложный в патофизиологическом отношении. Трудности контроля эффективности препаратов именно в этой части существенно ограничивают число исследований, результаты которых позволили бы адекватно определить место этих, в целом, перспективных препаратов в комплексе лечения ОКИ. Вероятно, с этим связаны и порой кардинально противоположные рекомендации по включению данной группы препаратов в терапию острых диарейных заболеваний. Хотя в настоящий момент ни ESPGHAN, ни WHO, ни WGO, ни AAP (American academy of Pediatrics) не рекомендуют включать сорбенты в базовую, обязательную терапию острых гастроэнтеритов [4, 14, 15, 32], применение смектитовых широко распространено в большинстве стран Центральной и Восточной Европы [30, 33]. Опубликованы результаты мета-анализа девяти РКИ (1238 участников; 3 исследования – двойные слепые, 6 – открытые) по испытанию эффективности смектитовых при острых диарейных заболеваниях [4]. Показано, что применение этой группы препаратов сокращает продолжительность диареи по сравнению с плацебо (22,7 ч (95% ДИ 20,6 – 24,8) против 24,4 ч (95% ДИ 19,1 – 29,8)). Результаты контролируемых испытаний с участием около 100 индийских детей также показали значительное сокращение продолжительности диареи (около 18 ч) по сравнению с плацебо [34]. Перуанские и малазийские исследователи подтвердили эффективность перорального приема diosmectite в двух параллельных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых испытаниях, проведенных на 602 пациентах в возрасте от 1 до 36 месяцев, с клиникой ОКИ. Было показа-

но, что по сравнению с плацебо пероральный прием diosmectite значительно сокращал объем стула и продолжительность диареи, особенно у пациентов с ротавирусными гастроэнтеритами [30, 35]. Однако эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку многие из подобных исследований имеют существенные ограничения [4]. Кроме того, предполагают, что сокращение длительности диареи может быть связано с изменением внешнего вида стула, тогда как содержание большого количества воды в нем не снижается [26].

Исследования, посвященные изучению эффективности других препаратов этой фармакологической группы (каолин – пектин, аттапульгит, активированный уголь) были достаточно низкого качества, что не позволяет рекомендовать их для использования у детей [4, 36 – 39].

В российские стандарты специализированной медицинской помощи детям (МЗ РФ, 2012 г.) со среднетяжелыми и тяжелыми формами ОКИ на сегодня включены два энтеросорбента: лигнин гидролизный и смектит диоктаэдрический.

Рвота при ОКИ ассоциирована с тяжестью заболевания [40]. Она является косвенной причиной большого числа госпитализаций, особенно у детей раннего возраста [41]. Патогенез синдрома рвоты достаточно сложен. Он контролируется серотонинергическими, дофаминергическими, гистаминовыми и мускариновыми рецепторами. По этой причине и механизм действия многочисленных противорвотных средств различен. Есть антагонисты серотониновых (ондансетрон), гистаминовых (прометазин), допаминовых (метоклопрамид и триметобензамид) рецепторов [41, 42]. Тем не менее, необходимость активной терапии этого синдрома остается спорной. Ни один из имеющихся в настоящее время руководящих принципов не предполагает регулярного использования противорвотных препаратов у детей из-за возможного развития побочной симптоматики [4, 14, 15]. Тем не менее, проведенные в 2005 г. срезовые исследования, посвященные изучению частоты рецептурного назначения противорвотных средств при ОКИ у детей показали, что эта группа препаратов используется педиатрами в разных странах в 2 – 23% случаев [43]. Подобные исследования были проведены итальянскими учеными в 2013 г. [44]. Они показали, что противорвотные препараты назначались особенно часто при острых гастроэнтеритах у детей до 2 лет, и около 30% назначений были не оправданы.

Сегодня за рубежом в этом качестве рекомендован к использованию у детей сравнительно новый препарат, селективный антагонист 5HT₃ серотонинергических рецепторов – ондансетрона гидрохлорид [4, 14, 15, 41 – 43]. Этот препарат доступен в пероральной и парентеральной формах, в дозе 0,1 – 0,15 мг/кг. Он хорошо переносится

ввиду отсутствия седативного эффекта или экстрапиримидных реакций [45–47]. Исследования, посвященные оценке его эффективности, показали, что пероральное применение препарата уменьшает выраженность синдрома рвоты (RR 1,34). Необходимость назначения парентеральной регидратации также снижается (RR 0,41), предотвращая так называемую «экстренную госпитализацию» (RR 0,40) [48–52]. Тем не менее, уровень убедительности рекомендаций по применению ондансетрона гидрохлорида (однократно, внутривенно в дозе 32 мг) оказался сравнительно небольшим, поскольку были выявлены риски его отрицательно-го воздействия на сердечно-сосудистую систему (удлинение интервала QT) [45, 53]. Эксперты рекомендуют изменить режим введения ондансетрона на 0,15 мг/кг каждые 4 ч (3 введения) [48].

Опубликованы результаты двойного слепого рандомизированного исследования K. Al-Ansari et al., 2011 г. [54], посвященные сравнению эффективности ондансетрона и метоклопрамида. Наблюдали 167 детей (средний возраст составил 3 года) с диагнозом «Острый гастроэнтерит». У всех испытуемых регистрировали повторную рвоту. Прекращение рвоты было достигнуто у 81% (68/84) пациентов группы, принимавших ондансетрон, и у 72% (60/83) – метоклопрамид, $p=0,14$. Среднее время, необходимое для полного прекращения рвоты, составило 39 мин (SD 111) в группе ондансетрона и 61 мин (SD 110) – метоклопрамида, $p=0,2$. Средняя продолжительность госпитализации равнялась 550 (SD 427) и 575 (SD 449) мин соответственно, $p=0,71$. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях [50, 55, 56].

В российских стандартах специализированной медицинской помощи детям (МЗ РФ, 2012 г.) со среднетяжелыми и тяжелыми формами ОКИ в качестве антиэметиков рекомендованы два препарата: домперидон и метоклопрамид. Домперидон относится к группе антагонистов дофаминовых (D2, DA2) рецепторов. Он не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому практически не оказывает отрицательного влияния на психическую и двигательную активность пациента. Частота подобного рода побочных реакций развивается у 0,5–1,8% пациентов, принимающих домперидон, и у 15–30% – метоклопрамид [57, 58]. Сравнительные исследования эффективности этих препаратов показали неоднозначные результаты: P. Roy et al. не получили существенных различий по срокам нормализации рвоты при острых гастроэнтеритах [59], другая группа ученых [60] в двойном слепом исследовании, включавшем 60 детей, показала, что суппозитории домперидона (в дозе 30 мг) были более эффективными, чем метоклопрамида (10 мг) или плацебо. Никакие побочные эффекты этих препаратов в рамках исследования не наблюдали.

Опубликованы результаты мета-анализа 11 статей, в которых оценивалась эффективность ондансетрона, домперидона, триметобензамида, пириламида-фенобарбитала, метоклопрамида, дексаметазона и прометазина [61]. Исследователи пришли к выводу, что препаратом выбора при купировании рвоты у детей с гастроэнтеритом является все же ондансетрон. Его применение снижает риск развития упорной рвоты, парентеральной регидратации и связанной с ней госпитализации. Ондансетрон (либо, за неимением его, другие антиэметики) следует назначать только в тех случаях, когда рвота препятствует проведению оральной регидратационной терапии [62].

Одним из наиболее эффективных препаратов, тормозящих перистальтику кишечника, признан лоперамида гидрохлорид. Доказана его эффективность в качестве краткосрочной симптоматической терапии острых диарей у взрослых, особенно при нетяжелых формах диареи путешественников [13, 14, 63, 64].

К сожалению, терапевтический спектр лоперамида крайне узок. Он противопоказан при инвазивных диареях с клиникой гемоколита, при выраженном абдоминальном синдроме, фебрильной лихорадке [13,15]. Его нельзя использовать при острых диареях, обусловленных шига-токсин-продуцирующими *Escherichia coli* O157 [65].

Опубликованы результаты 20 систематических обзоров и РКИ [4, 66], в которых оценивали эффективность различных вариантов терапии острых гастроэнтеритов у детей. Было показано, что прием лоперамида значительно сокращает продолжительность диареи и частоту стула в первые 24 ч приема препарата. Вместе с тем, авторы исследования приводят данные по регистрации нежелательных явлений (вялость, слабость и др.), которые были зарегистрированы у 8 из 972 детей (0,9%, 95% ДИ 0,4–1,7), принимавших лоперамид, по сравнению с отсутствием таковых у 764 детей, принимавших плацебо (0%, 95% ДИ 0–0,5). Один ребенок, больной брюшным тифом, принимавший лоперамид, погиб. Все серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у детей до 3 лет [4, 67]. К побочным действиям лоперамида относят также жалобы на вздутие живота и сонливость: 21/927 (2%, 95% ДИ 0,7–3) и 4/764 (0,5%, 95% ДИ 0,02–1,5) соответственно [66, 67].

В то же время в литературе опубликованы данные, отражающие отсутствие статистически значимых различий по числу серьезных побочных эффектов лоперамида, в частности, по частоте развития непроходимости кишечника, нарушениям ментального статуса либо летальным исходам [67].

Тем не менее, во всех руководящих принципах лечения острых диарей у детей (ESPGHAN, WHO, ААР и др.) отражена достаточно жесткая позиция в отношении препаратов, тормозящих перисталь-

тику кишечника: они не должны назначаться при лечении ОКИ у детей [4, 13 – 15, 32].

Применение антисекреторных препаратов – достаточно новое направление в лечении острых гастроэнтеритов у детей. Сегодня на фармацевтическом рынке представлен препарат рацекадотрил – ингибитор энкефалиназы с антисекреторной активностью, который, не действуя на моторику кишки, активно подавляет кишечную секрецию [68]. Опубликован мета-анализ, в который вошли результаты девяти рандомизированных клинических испытаний ($n=1384$) по оценке эффективности рацекадотрила у пациентов с острыми гастроэнтеритами [68 – 75]. Исследования показали, что добавление рацекадотрила (1,5 мг/кг перорально каждые 8 ч) к оральной регидратационной терапии у детей (средний возраст – 13 мес.) статистически значительно сокращает частоту стула по сравнению с плацебо. Сроки госпитализации таких пациентов также были сокращены ($p<0,001$, RR 1,3, 95% ДИ 1,04 – 1,6), а количество потребления пероральных солей было ниже, $p<0,001$. Группы детей, принимавших рацекадотрил и плацебо, не различались по количеству неблагоприятных эффектов (10% против 7%, $p>0,05$) [4, 69 – 72]. Другие исследователи доказали, что прием рацекадотрила значительно сокращает объем жидкого стула (до 50%), по сравнению с плацебо (95% ДИ 43 – 88 и 33 – 75 соответственно) [4, 73]. В результате авторами был сделан вывод о том, что назначение рацекадотрила в дополнение к растворам пероральной регидратации дает клинически значимое преимущество: снижает длительность и выраженность диареи, сроки и необходимость госпитализации детей с ОКИ, затраты на лечение подобного рода пациентов.

В литературе представлены данные двойного слепого рандомизированного исследования сравнительной эффективности рацекадотрила и лоперамида у пожилых людей с клиникой острого гастроэнтерита [76]. Было показано, что нормализация стула при лечении рацекадотрилом произошла в среднем в 2 раза быстрее, чем лоперамидом (36 ± 4 ч против 63 ± 6 ч соответственно, $p<0,01$). Короче была и медиана времени купирования абдоминального синдрома: 14 ч и 28 ч соответственно ($p<0,01$). Побочные эффекты (тошноту и запоры) значительно реже регистрировали у пациентов, принимавших рацекадотрил (у 12%), чем лоперамид (у 60%), $p<0,01$. С экономической точки зрения, лечение взрослых пациентов с гастроэнтеритами рацекадотрилом более рентабельно, чем лоперамидом ($p<0,01$) [76].

Субсалицилат висмута – еще один препарат этой группы. Показано, что его назначение при острых гастроэнтеритах у детей уменьшает выраженность диарейного и абдоминального синдромов [13, 14, 77]. Доказана его эффективность при диареях путешественников [78]. Однако большая доза препарата, необходимая для достижения лечебного

эффекта, может приводить к развитию побочных явлений (шум в ушах, черное окрашивание языка и стула) [78 – 80]. Опубликованы данные двух РКИ ($n=422$), посвященных изучению эффективности субсалицилата висмута у взрослых с острыми гастроэнтеритами, в сравнении с лоперамидом и плацебо [79]. Исследователи пришли к выводу, что субсалицилат висмута более эффективен, чем плацебо, но уступает в этом отношении лоперамиду [79 – 82]. Представлены результаты двойного слепого рандомизированного исследования эффективности субсалицилата висмута при острой диарее у детей в возрасте 4 – 36 мес. (Бангладеш) [83]. Авторы пришли к выводу о его низкой эффективности при острых диареях у детей. Кроме того, практически во всех исследованиях отмечено неудобство приема препарата (частый прием и большая по объему разовая дозировка) [77, 81 – 83].

Начиная с конца прошлого века, появились публикации, посвященные исследованию эффективности цинксодержащих препаратов при острых диарейных заболеваниях. Было показано, что терапия цинком (в дозе 20 мг в сутки в течение 7 – 10 дней) уменьшает длительность и тяжесть эпизодов диареи у детей [4, 13 – 15]. Опубликованы результаты 3 новых мета-анализов, посвященных использованию цинка при лечении ОКИ у детей разных возрастных групп [85]. Результаты первого поиска (18 РКИ, 11180 участников, развивающиеся страны с распространенными цинк-дефицитными состояниями, 2007 г.) показали, что использование цинка значительно снижает выраженность и продолжительность диарейного синдрома, но существенно не влияет на объем стула [86]. Результаты второго мета-анализа (исходные данные не отражены) несколько отличались: применение добавок цинка снижало среднюю продолжительность жидкого стула на 19,7% (19 РКИ, 957 участников), но не оказывало никакого влияния на частоту дефекаций [87]. Последний поиск (мета-анализ 19 РКИ, развивающиеся страны, 2012 г.) показал, что введение добавок цинка детям до 6 мес. не влияет на продолжительность диареи (2 РКИ, 1334 участника, низкое качество доказательств, MD – 5,23 ч, 95% ДИ: -4 – 14,45), а у пациентов старше 6 мес. – сокращает продолжительность жидкого стула (5 РКИ, 2091 участник, низкое качество доказательств, MD – 10,44 ч, 95% ДИ -21,13 – 0,25) [88].

В 2013 г. M. Pieścik-Lech et al. [85] опубликовали большой обзор, посвященный лечению острых гастроэнтеритов у детей, где исследователи приводят данные, подтверждающие, что в Европе, где дефицит цинка встречается редко, нет необходимости включения препаратов цинка в базовую терапию ОКИ. Выводы были сделаны по результатам одного РКИ, которое включало обследование 141 ребенка в возрасте от 3 мес. до 4 лет. Пациенты были

рандомизированы для получения сульфата цинка (10 или 20 мг/день в зависимости от возраста) или плацебо в течение 10 дней. Исследователи не выявили никаких значимых различий в длительности и выраженности диареи, необходимости назначения парентеральной регидратации между сравниваемыми группами ($p > 0,05$) [89].

Вместе с тем, появились новые данные, свидетельствующие о том, что цинк может оказывать «тормозящее» действие на некоторые патогенные микроорганизмы [90]. Ученые выяснили, что этот микроэлемент может блокировать (снижение концентрации ц-АМФ) секреторный эффект холерного токсина [91], а также оказывать прямое ингибирующее действие на энтеропатогенные *E. coli* [92].

На сегодняшний день, в качестве цинксодержащих добавок рекомендуют использовать 5 его солей: сульфат, ацетат, глюконат, оксид и карбонат [93]. Все они используются в пищевой промышленности для обогащения продуктов питания.

В последнее время появились данные, свидетельствующие о существенной клинической эффективности пробиотиков в лечении острой инфекционной диареи у детей, особенно если речь идет о гастроэнтеритах ротавирусной этиологии [4, 13–15, 94, 95]. К сожалению, четких рекомендаций (применять или нет, в какой дозировке, как долго и т.д.) на сегодняшний день нет ни в одном из руководств по лечению острых диарей. Это связано в первую очередь с тем, что эффекты пробиотиков штаммоспецифичны, т.е. требуют подтверждения эффективности каждого из штаммов в отдельных клинических испытаниях. Экстраполяция результатов, полученных на одном из них, невозможна, и имеются сообщения о различных эффектах их применения [48, 96]. Смысл понятия штаммоспецифичности состоит в следующем: во-первых – результаты исследований и обзорные статьи по специфическим штаммам не могут использоваться как доказательство эффективности неисследованных штаммов, во-вторых – исследования, показавшие эффективность определенного штамма в определенной дозе, не могут служить доказательством его эффективности в иной дозе.

Проведен мета-анализ 63 рандомизированных и квази-рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний по оценке эффективности пробиотиков для лечения острых инфекционных диарей у пациентов всех возрастов (8014 участников, данные опубликованы в 2010 г.). Результаты показали, что, в целом, пробиотики сокращают продолжительность диареи примерно на 25 ч, 95% ДИ 16–34 (35 РКИ, 4555 участников), риск диареи продолжительностью четыре или более дней снижается на 59%, 95% ДИ 57,2–60,8, RR 0,41, 95% ДИ 0,32–0,53 (29 РКИ, 2853 участника) [94]. Однако авторы от-

мечают большую изменчивость результатов испытаний, связанную с тем, что в 46 РКИ изучали эффективность одного пробиотика, в 17 – от 2 до 8. Исследователи отмечают, что основные выводы лишь приблизительны и требуют дальнейшего уточнения, поскольку каждый пробиотический штамм (или их комбинация) должен оцениваться отдельно [97, 98].

На сегодняшний день не подвергается сомнению эффективность штаммов *Lactobacillus GG Rhamnosus* (LGG) [98]. Мета-анализ 11 РКИ, с числом участников – 2072, показал сокращение среднего времени продолжительности диареи на 26,69 ч, 95% ДИ 12,88–40,5 [94]. Представлены данные 9 РКИ и 3 систематических обзоров, посвященных изучению эффективности *Saccharomyces boulardii* при лечении острых диарейных заболеваний [100, 101]. Показано, что применение *S. boulardii* уменьшает продолжительность диареи примерно на 24 ч, госпитализации – на 20 ч [102]. Подобные результаты получены при оценке пробиотических штаммов *L. reuteri* DSM 17938 (доза 4×10^8 КОЕ) в сравнении с плацебо у 74 детей в возрасте 6–36 мес., госпитализированных по поводу острой диареи [103]. Применение *L. reuteri* позволило статистически значимо сократить продолжительность водянистой диареи по сравнению с плацебо (2,1, 95% ДИ 0,4–3,8 против 3,3, 95% ДИ 1,2–5,4 дней соответственно, $p < 0,03$). Продолжительность пребывания в стационаре не различалась в сравниваемых группах.

Учитывая многообразие и разнородность представленной информации, эксперты ESPGHAN/ESPID сформулировали следующие выводы, касающиеся применения пробиотиков при острых диареях у детей: все они обладают статистически значимым эффектом и умеренным клиническим преимуществом в лечении острой водянистой (преимущественно ротавирусной) диареи; эффекты пробиотиков при острой диарее у детей умеренные, штаммо- и дозозависимые; эффект более очевиден на ранних сроках заболевания и у детей в развитых странах [4]. Всемирная организация гастроэнтерологов (WGO) рекомендует обсуждать с родителями решение вопроса о назначении пробиотических препаратов их детям с клиникой острой диареи, обговаривая такие параметры, как стоимость лечения, доказательства пользы, безопасность и т.д. [15].

Литература

- Guerrant, R.L. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea / R.L. Guerrant [et al.] // Clin Infect Dis. – 2001. – V. 32, № 3. – P. 331–351.
- Bresee, J.S. The etiology of severe acute gastroenteritis among adults visiting emergency departments in the United States / J.S. Bresee [et al.] // J Infect Dis. – 2012. – V. 205, № 1. – P. 1374–1381.

3. King, C.K. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy / C.K. King [et al.] // *MMWR Recomm Rep.* — 2003. — V. 52, № 16 — P. 1–16.
4. Guarino, A. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition / European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe / A. Guarino [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* — 2008. — V. 46, № 5. — P. 619–621.
5. Caprioli, A. Enteropathogens associated with childhood diarrhea in Italy. The Italian Study Group on Gastrointestinal Infections / A. Caprioli [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* — 1996. — V. 15, № 10. — P. 876–883.
6. De Wit, M.A. Etiology of gastroenteritis in sentinel general practices in the Netherlands / M.A. De Wit [et al.] // *Clin Infect Dis.* — 2001. — V. 7, № 1. — P. 82–91.
7. Guandalini, S. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial / S. Guandalini [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* — 2000. — V. 30, № 1. — P. 54–60.
8. Maltezou, H.C. Acute diarrhoea in children treated in an outpatient setting in Athens, Greece / H.C. Maltezou [et al.] // *J Infect.* — 2001. — V. 43, № 2. — P. 122–127.
9. Olesen, B. Etiology of diarrhea in young children in Denmark: a case-control study / B. Olesen [et al.] // *J Clin Microbiol.* — 2005. — V. 43, № 8. — P. 3636–3641.
10. Tompkins, D.S. A study of infectious intestinal disease in England: microbiological findings in cases and controls / D.S. Tompkins [et al.] // *Commun Dis Public Health.* — 1999. — № 2. — P. 108–113.
11. Годовой отчет референс-центра по мониторингу возбудителей острых кишечных инфекций (РЦКИ) за 2012 год // http://www.epid-oki.ru/cont/analit_pism/Godovoj_otchet_referens-centra_po_monitoringu_vozbuditelej_ostryh_kishechnyh_infekcij.pdf
12. Официальный сайт Роспотребнадзора РФ. — // <http://16.rosпотребнадзор.ru/>
13. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. WGO, February 2012 // http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/Acute%20Diarrhea_long_FINAL_120604.pdf
14. Лечение диареи. Учебное пособие для врачей и других категорий медработников старшего звена. ВОЗ, 2006. — http://www.euro.who.int/___data/assets/pdf_file/0007/130696/9244593181R.pdf
15. World Gastroenterology Organisation (WGO). WGO practice guideline: acute diarrhea. Munich, Germany: World Gastroenterology Organisation (WGO); 2008 Mar. 28 p. — <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=12679&search=salmonellosis>
16. Editorial. Oral therapy for acute diarrhea / No authors listed // *Lancet.* — 1981. — V. 8247, № 2. — P. 615–617.
17. Onwuezobe, I.A. Antimicrobials for treating symptomatic non-typhoidal Salmonella infection / I.A. Onwuezobe, P.O. Oshun, C.C. Odigwe // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2012. — № 11. — P. 1167.
18. Lee, H.-Y. Oral Cefixime is beneficial in acute uncomplicated Salmonella gastroenteritis in children with mucoid or bloody diarrhea — Do indications of antibiotics therapy need reassessment? / H.-Y. Lee [et al.] // *14th International Congress on Infectious Diseases (ICID) Abstracts.* — *International Journal of Infectious Diseases.* — 2010. — V. 14, № 1. — P. 196–197.
19. Hohmann, E. Approach to the patient with nontyphoidal Salmonella in a stool culture / E. Hohmann // *Literature review current through.* — 2013. — <http://www.uptodate.com/>
20. Vukelic, D. Acute Infectious Gastroenterocolitis: Use or Not to Use Antibiotics? / D. Vukelic // *13th International Congress on Infectious Diseases, Abstracts.* — *International Journal of Infectious Diseases.* — 2008. — V. 12, № 1. — P. 25–26.
21. Ternhag, A. A meta-analysis on the effects of antibiotic treatment on duration of symptoms caused by infection with Campylobacter species / A. Ternhag [et al.] // *Clin Infect Dis.* — 2007. — V. 44, № 5. — P. 696–700.
22. Smith, K.E. Antibiotic Treatment of Escherichia coli O157 Infection and the Risk of Hemolytic Uremic Syndrome, Minnesota / K.E. Smith [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal.* — 2012. — V. 31, № 1. — P. 37–41.
23. Tarr, P.I. Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolytic uremic syndrome / P.I. Tarr, C.A. Gordon, W.L. Chandler // *Lancet.* — 2005. — V. 365, № 9464. — P. 1073–1086.
24. Molbak, K. Antimicrobial therapy in patients with Escherichia coli O157:H7 infection / K. Molbak, P.S. Mead, P.M. Griffin // *JAMA.* — 2002. — V. 288, № 8. — P. 1014–1016.
25. Safdar, N. Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of Escherichia coli O157:H7 enteritis: a meta-analysis / N. Safdar [et al.] // *JAMA.* — 2002. — V. 288, № 8. — P. 996–1001.
26. Davidson, G. Infectious Diarrhea in Children: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / G. Davidson [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* — 2002. — V. 35, № 2. — P. 143–150.
27. Халиуллина, С.В. Антибиотикорезистентность современных возбудителей внебольничных бактериальных кишечных инфекций у детей / С.В. Халиуллина [и др.] // *Практическая медицина.* — 2010. — Т. 40, № 1. — P. 85–88.
28. Teran, C.G. Nitazoxanide vs. probiotics for the treatment of acute rotavirus diarrhea in children: a randomized, single-blind, controlled trial in Bolivian children / C.G. Teran, C.N. Teran-Escalera, P. Villarreal // *Int J Infect Dis.* — 2009. — V. 13, № 4. — P. 518–523.
29. Rossignol, J. Effect of nitazoxanide for treatment of severe rotavirus diarrhoea: randomised double-blind placebo-controlled trial / J.F. Rossignol [et al.] // *Lancet.* — 2006. — V. 368, № 9530. — P. 124–129.
30. Szajewska, H. Gastrointestinal infections in the pediatric population / H. Szajewska, P. Dziechciarz // *Current Opinion in Gastroenterology.* — 2010. — V. 26, № 1. — P. 36–44.
31. Uhlen, S. Treatment of acute diarrhea: prescription patterns by private practice pediatricians / S. Uhlen, F. Tourse, F. Gottrand // *Arch Pediatr.* — 2004. — V. 11, № 8. — P. 903–907.
32. Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. American academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Acute Gastroenteritis / No authors listed // *Pediatrics.* — 1996. — V. 97, № 3. — P. 424–435.
33. Szajewska, H. Meta-analysis: smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children / H. Szajewska, P. Dziechciarz, J. Mrukowicz // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2006. — V. 23, № 2. — P. 217–227.
34. Mujawar, Q.M. Efficacy of dioctahedral smectite in acute watery diarrhea in Indian children: a randomized clinical trial / Q.M. Mujawar [et al.] // *J Trop Pediatr.* — 2012. — V. 58, № 1. — P. 63–67.
35. Dupont, C. Peru and Malaysia Diosmectite Study Groups. Oral diosmectite reduces stool output and diarrhea duration in children with acute watery diarrhea / C. Dupont [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* — 2009. — V. 7, № 4. — P. 456–462.
36. Becker, B. Double-blind, randomized evaluation of clinical efficacy and tolerability of an apple pectin–chamomile ex-

- tract in children with unspecific diarrhea / B. Becker, U. Kuhn, B. Hardewig-Budny // *Arzneimittelforschung*. — 2006. — V. 56, № 6. — P. 387–393.
37. De la Motte, S. Double-blind comparison of an apple pectin–chamomile extract preparation with placebo in children with diarrhea [in German] / S. De la Motte [et al.] // *Arzneimittelforschung*. — 1997. — V. 47, № 11. — P. 1247–1249.
38. Watkinson, M. A lack of therapeutic response to kaolin in acute childhood diarrhoea treated with glucose electrolyte solution / M. Watkinson // *J Trop Pediatr*. — 1982. — V. 28, № 6. — P. 306–307.
39. Zeller, J. The use of actapulgit for the treatment of acute diarrhea in infants and children. Review of pediatric studies [in French] / J. Zeller, P.F. Bougneres // *Ann Pediatr (Paris)*. — 1993. — V. 40, № 4. — P. 276–280.
40. Анохин, В.А. Ацетонемический синдром при острых кишечных инфекциях у детей / В.А. Анохин, С.В. Халиулина, И.А. Гутор // *Детские инфекции*. — 2012. — № 1. — С. 6–12.
41. Levine, D. Antiemetics for acute gastroenteritis in children / D.A. Levine // *Current Opinion in Pediatrics*. — 2009. — V. 21, № 3. — P. 294–298.
42. Kan, K.K. Emetic action of the prostanoid TP receptor agonist, U46619, in *Suncus murinus* (house musk shrew) / K.K. Kan [et al.] // *Eur J Pharmacol*. — 2003. — V. 482, № 1–3. — P. 297–304.
43. Pfeil, N. Antiemetic medications in children with presumed infectious gastroenteritis—pharmacoepidemiology in Europe and Northern America / N. Pfeil [et al.] // *J Pediatr*. — 2008. — V. 153, № 5. — C. 659–662.
44. Zanon, D. Off-label prescribing patterns of antiemetics in children: a multicenter study in Italy / D. Zanon [et al.] // *Eur J Pediatr*. — 2013. — V. 172, № 3. — P. 361–367.
45. Alhashimi, D. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents / D. Alhashimi, H. Alhashimi, Z. Fedorowicz // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2006. — V. 18, № 4. — P. 005506.
46. Mehra, K. Hypersensitivity to intravenous ondansetron: a case report / K. Mehra [et al.] // *J Med Case Reports*. — 2008. — V. 2. — P. 274.
47. Szajewska, H. Meta-analysis: ondansetron for vomiting in acute gastroenteritis in children / H. Szajewska, D. Gieruszczak-Bialek, M. Dylag // *Aliment Pharmacol Ther*. — 2007. — V. 25, № 4. — P. 393–400.
48. Evidence-based care guideline for prevention and management of acute gastroenteritis (AGE) in children aged 2 months to 18 years. 1999 Nov (revised 2011 Dec 21). NGC:008846. — <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=35123&search>
49. Fedorowicz, Z. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents / Z. Fedorowicz, V.A. Jagannath, B. Carter // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2011. — V. 7. — P. 005506.
50. Levine D. Oral ondansetron decreases vomiting, as well as the need for intravenous fluids and hospital admission, in children with acute gastroenteritis / D. Levine // *Evid Based Med*. — 2012. — V. 17, № 4. — C. 112–113.
51. Carter, B. Antiemetic treatment for acute gastroenteritis in children: an updated Cochrane systematic review with meta-analysis and mixed treatment comparison in a Bayesian framework / B. Carter, Z. Fedorowicz // *BMJ Open*. — 2012. — V. 2, № 4. — P. 000622.
52. Freedman, S.B. Oral ondansetron for gastroenteritis in a pediatric emergency department / S.B. Freedman [et al.] // *N Engl J Med*. — 2006. — V. 354, № 16. — P. 1698–1705.
53. Bruzzese E. Hospital management of children with acute gastroenteritis / E. Bruzzese, A. Lo Vecchio, A. Guarino // *Curr Opin Gastroenterol*. — 2013. — V. 29, № 1. — P. 23–30.
54. Al-Ansari, K. Metoclopramide versus ondansetron for the treatment of vomiting in children with acute gastroenteritis / K. Al-Ansari [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. — 2011. — V. 53, № 2. — P. 156–160.
55. Alhashimi, D. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents / D. Alhashimi, H. Alhashimi, Z. Fedorowicz // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2009. — № 2. — P. 005506. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. — 2011. — № 9. — P. 005506.
56. Alhashimi, D. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents / D. Alhashimi, H. Alhashimi, Z. Fedorowicz // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2006. — № 4. — C. 005506. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. — 2009. — № 2. — C. 005506.
57. Запруднов, А.М. Моторно-эвакуаторные нарушения пищеварительного тракта и применение прокинетики в детском возрасте / А.М. Запруднов // *Рус. мед. журнал. Болезни пищеварительной системы*. — 2006. — № 8. — С. 22–31.
58. Багненко, С.Ф. Методы фармакологической коррекции двигательного-эвакуаторных нарушений желудка и двенадцатиперстной кишки / С.Ф. Багненко, Е.В. Назаров, М.Ю. Кабанов // *Рус. мед. журнал. Болезни органов пищеварения*. — 2004. — № 1. — С. 19–23.
59. Roy, P. A comparison of controlled release metoclopramide and domperidone in the treatment of nausea and vomiting / P. Roy, N.H. Patel, A.J. Miller // *British Journal of Clinical Practice*. — 1991. — V. 45, № 4. — P. 247–251.
60. Van Eygen, M. A double-blind comparison of domperidone and metoclopramide suppositories in the treatment of nausea and vomiting in children / M. Van Eygen [et al.] // *Postgraduate Medical Journal*. — 1979. — V. 55, № 1. — P. 36–39.
61. DeCamp, L.R. Use of antiemetic agents in acute gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis / L.R. DeCamp [et al.] // *Arch Pediatr Adolesc Med*. — 2008. — V. 162, № 9. — P. 858–865.
62. Leung, A.K. Acute gastroenteritis in children: role of anti-emetic medication for gastroenteritis-related vomiting / A.K. Leung, W.L. Robson // *Paediatr Drugs*. — 2007. — V. 9, № 3. — P. 175–184.
63. DuPont, H.L. Systematic review: the epidemiology and clinical features of travellers' diarrhoea / H.L. DuPont // *Aliment Pharmacol Ther*. — 2009. — V. 30, № 3. — P. 187–196.
64. Wingate, D. Guidelines for adults on self-medication for the treatment of acute diarrhea / D. Wingate [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. — 2001. — V. 15, № 6. — P. 773–782.
65. Nelson, J.M. Antimicrobial and antimotility agent use in persons with shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 infection in FoodNet Sites / J.M. Nelson [et al.] // *Clin Infect Dis*. — 2011. — V. 52, № 9. — P. 1130–1132.
66. Dalby-Payne, J.R. Gastroenteritis in children / J.R. Dalby-Payne, E.J. Elliott // *Clin Evid (Online)*. — 2009.
67. Li, S.T. Loperamide therapy for acute diarrhea in children: Systematic review and meta-analysis / S.T. Li, D.C. Grossman, P. Cummings // *PLoS Med*. — 2007. — V. 4, № 3. — P. 495–505.
68. Eberlin, M. A comprehensive review of the pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical effects of the neutral endopeptidase inhibitor racecadotril / M. Eberlin, T. Mück, M.C. Michel // *Front Pharmacol*. — 2012. — № 3. — P. 93.
69. Salazar-Lindo, E. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children / E. Salazar-Lindo [et al.] // *N Engl J Med*. — 2000. — V. 343, № 7. — C. 463–467.
70. Faure C. Role of antidiarrhoeal drugs as adjunctive therapies for acute diarrhoea in children / C. Faure // *Int J Pediatr*. — 2013. — V. 27, № 5. — P. 612403.
71. Tormo, R. Acute infectious diarrhoea in children: new insights in antisecretory treatment with racecadotril / R. Tormo [et al.] // *Acta Paediatr*. — 2008. — V. 97, № 8. — P. 1008–1015.

72. Cezard, J.P. Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhea in children / J.P.Cezard [et al.] // *Gastroenterology*. — 2001. — V. 120, № 4. — P. 799–805.
73. Cojocar, B. Effect of racecadotril in the management of acute diarrhea in infants and children [in French] / J. Cezard [et al.] // *Arch Pediatr*. — 2002. — V. 9, № 8. — P. 774–779.
74. Leher, P. Racecadotril for childhood gastroenteritis: an individual patient data meta-analysis / P. Leher, G. Chéron, G.A. Calatayud // *Dig Liver Dis*. — 2011. — V. 43, № 9. — P. 707–713.
75. Rautenberg, T.A. Evaluating the cost utility of racecadotril for the treatment of acute watery diarrhea in children: the RAWD model / T.A. Rautenberg [et al.] // *Clinicoecon Outcomes Res*. — 2012. — № 4. — P. 109–116.
76. Gallelli, L. Prospective randomized double-blind trial of racecadotril compared with loperamide in elderly people with gastroenteritis living in nursing homes / L. Gallelli, M. Colosimo, G.A. Tolotta // *Eur J Clin Pharmacol*. — 2010. — V. 66, № 2. — P. 137–144.
77. Guarino, A. Which place for bismuth subsalicylate in the treatment of enteric infections? / A. Guarino, E. Bruzzese // *Acta Paediatr*. — 2001. — V. 90, № 6. — P. 601–604.
78. Connor, B.A. Prevention and treatment of acute traveler's diarrhea / B.A. Connor, B. Landzberg // *Infect Med*. — 2004. — V. 21, № 1. — P. 18–19.
79. Gottlieb, T. Diarrhoea in adults (acute) / T. Gottlieb, C.S. Heather // *Clin Evid (Online)*. — 2011. — V. 27, № 11. — 0901.
80. Steffen, R. Travelers' diarrhea in West Africa and Mexico: fecal transport systems and liquid bismuth subsalicylate for self-therapy / R. Steffen [et al.] // *J Infect Dis*. — 1988. — V. 157, № 5. — P. 1008–1013.
81. Johnson, P.C. Comparison of loperamide with bismuth subsalicylate for the treatment of acute travelers' diarrhea / P.C. Johnson [et al.] // *JAMA*. — 1986. — V. 255, № 6. — P. 757–760.
82. DuPont, H.L. Comparative efficacy of loperamide hydrochloride and bismuth subsalicylate in the management of acute diarrhea / H.L. DuPont [et al.] // *Am J Med*. — 1990. — V. 88, № 6A. — P. 15–19.
83. Chowdhury, H.R. The efficacy of bismuth subsalicylate in the treatment of acute diarrhoea and the prevention of persistent diarrhea / H.R. Chowdhury [et al.] // *Acta Paediatr*. — 2001. — V. 90, № 6. — P. 605–610.
84. Реализация новых рекомендаций по клиническому ведению диареи: руководство для лиц, ответственных за принятие решений и программных менеджеров. — ВОЗ, 2012. — www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/.../9244594218R.pdf.
85. Pieścik-Lech, M. Review Article: The Management of Acute Gastroenteritis in Children / M. Pieścik-Lech [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. — 2013. — V. 37, № 3. — P. 289–303.
86. Patro, B. Meta-analysis: zinc supplementation for acute gastroenteritis in children / B. Patro, D. Golicki, H. Szajewska // *Aliment Pharmacol Ther*. — 2008. — V. 28, № 6. — P. 713–723.
87. Patel, A. Therapeutic value of zinc supplementation in acute and persistent diarrhea: a systematic review / A. Patel [et al.] // *PLoS. One*. — 2010. — V. 5, № 4. — P. 10386.
88. Lazzarini, M. Oral zinc for treating diarrhoea in children / M. Lazzarini, L. Ronfani // *CochraneDatabase Syst Rev*. — 2013. — № 6. — P. 005436.
89. Patro, B. Oral zinc for the treatment of acute gastroenteritis in Polish children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / B. Patro, H. Szymanski, H. Szajewska // *J Pediatr*. — 2010. — V. 157, № 6. — P. 984–988.
90. Abrams, S. Zinc deficiency and supplementation in children and adolescents / S. Abrams. — <http://www.uptodate.com/contents/zinc-deficiency-and-supplementation-in-children-and-adolescents/contributors>.
91. Canani, R.B. Zinc inhibits cholera toxin-induced, but not *Escherichia coli* heat-stable enterotoxin-induced, ion secretion in human enterocytes / R.B. Canani [et al.] // *J Infect Dis*. — 2005. — V. 191, № 7. — P. 1072–1077.
92. Crane, J.K. Effect of zinc in enteropathogenic *Escherichia coli* infection / J.K. Crane [et al.] // *Infect Immun*. — 2007. — V. 75, № 12. — P. 5974–5984.
93. Brown, K.H. Zinc fortification of cereal flours: current recommendations and research needs / K.H. Brown, K.M. Hambidge, P. Ranum // *Food Nutr Bull*. — 2010. — V. 31, № 1. — P. 62–74.
94. Allen, S.J. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea (Review) / S.J. Allen [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2010. — V. 10, № 11. — P. 003048.
95. Weizman, Z. Probiotics Use in Childhood Acute Diarrhea: A Web-based Survey / Z. Weizman // *Journal of Clinical Gastroenterology*. — 2011. — V. 45, № 5. — P. 426–428.
96. Best evidence statement (BEST). Use of *Lactobacillus rhamnosus* GG in children with acute gastroenteritis. — <http://www.guidelines.gov/content.aspx?id=33576&search=probiotics>
97. Szajewska, H. Advances and limitations of evidence-based medicine — impact for probiotics / H. Szajewska // *Ann Nutr Metab*. — 2010. — № 57. — P. 6–9.
98. Szajewska, H. Probiotics in the Treatment and Prevention of Acute Infectious Diarrhea in Infants and Children: A Systematic Review of Published Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials / H. Szajewska, J.Z. Mrukowicz // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. — 2001. — V. 33, № 2. — P. 17–25.
99. Riaz, M. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in acute childhood diarrhea: a double blind randomised controlled trial / M. Riaz [et al.] // *Indian J Pediatr*. — 2012. — V. 79, № 4. — P. 478–482.
99. Corrêa, N.B. Treatment of acute diarrhea with *Saccharomyces boulardii* in infants / N.B. Corrêa [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. — 2011. — V. 53, № 5. — P. 497–501.
100. Szajewska, H. *Saccharomyces boulardii* for treating acute gastroenteritis in children: updated meta-analysis of randomized controlled trials / H. Szajewska, A. Skórka // *Aliment Pharmacol Ther*. — 2009. — V. 30, № 9. — P. 960–961.
101. Dinleyici, E.C. Effectiveness and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute infectious diarrhea / E.C. Dinleyici [et al.] // *Expert Opin Biol Ther*. — 2012. — V. 12, № 4. — P. 395–410.
102. Francavilla, R. Randomised clinical trial: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhoea — a double-blind study / R. Francavilla [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. — 2012. — V. 36, № 4. — P. 363–369.

Авторский коллектив:

Халиуллина Светлана Викторовна — докторант кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-917-860-92-46, e-mail: svekhal@mail.ru;

Анохин Владимир Алексеевич — заведующий кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(843)267-81-00, +7-903-306-33-70, e-mail: anokhin56@mail.ru