

Эффективный метод лечения острой кишечной инфекции у детей

Л.В. Феклисова, Е.Р. Мескина, Н.М. Бочкарева

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Бифидобактерии являются доминирующим представителем анаэробных облигатных микроорганизмов желудочно-кишечного тракта человека. В детском возрасте одно из лидирующих мест принадлежит виду *Bifidobacterium bifidum longum* [1,2].

Большая часть бифидобактерий локализуется в толстой кишке, составляя основную, прежде всего пристеночную, и просветную микрофлору. В норме количество бифидобактерий в зависимости от возраста детей достигает 10^9 – 10^{10} КОЕ/г фекалий. В общем содержании бактерий удельный вес энтерококков меньше, чем эшерихий (ОККП), и составляет в норме 10^5 – 10^7 КОЕ/г фекалий. При ферментации энтерококками углеводов образуется молочная кислота, снижающая pH до 4,2–4,6 [1,2].

На сегодняшний день благоприятное воздействие и безвредность пробиотических штаммов *B. longum*, используемых как для изготовления пищевых продуктов, так и препаратов-пробиотиков, подтверждено успешным экспериментальным обоснованием и многолетними эффективными клиническими испытаниями и не вызывает сомнений. К использованию энтерококков для изготовления пробиотиков более осторожное отношение, хотя к настоящему времени накоплен положительный опыт использования штамма *Enterococcus faecium* SF 68 (препараты **Бифиформ**, Линнекс, Биофлорин,). В составе указанных пробиотиков (зарегистрированных в России и Западной Европе) применяют штамм, выделенный и запатентованный S.A. Giuliani (патент № 1.112.479). В пользу положительной рекомендации для применения штамма *Enterococcus faecium* SF 68 служат данные об отсутствии «островков патогенности» – маркеров вирулентности в геноме бактерий при постановке ПЦР [3,4].

Микробиологические исследования *E. faecium* (*Streptococcus faecium*) показали, что он не имеет гемолитических свойств и не производит декстран. При интраперитонеальном заражении мышей фильтратом культуральной среды *E. faecium*, а также неочищенным лизатом самих бактерий животные не погибали. Жизнеспособность мышей сохранялась и при пероральном заражении мышей культурой *E. faecium*, а морфологические исследования свидетельствовали об отсутствии патологических изменений в органах. Аналогичные исследования подтвердили отсутствие токсичности на поросятах-гнотобионтах. Длительное применение не выявило нежелательных последствий. Проведенный по современным критериям комплекс исследований не обнаружил канцерогенного и мутагенного потенциала как *B. longum*, так и *E. faecium*.

На поросятах-гнотобионтах, а затем и у здоровых добровольцев было показано, что введение *B. longum* и

E. faecium приводит к транзитной колонизации кишечника этими микробами (возрастала численность). Персистенция микроорганизмов сохранялась в течение 7 дней [3,4].

Предшествующие клинические испытания по оценке эффективности использования пробиотиков, содержащих указанные виды бактерий, у взрослых и детей с двухлетнего возраста также были успешными: каких-либо побочных эффектов авторы не наблюдали [5–8].

При назначении пробиотиков следует учитывать, что сроки выживания пробиотических культур в желудочно-кишечном тракте зависят от особенностей селекции штаммов, составляющих препарат, и его лекарственной формы. Важно сохранение жизнеспособности бактерий при воздействии низкого pH и желчи. Капсулы, устойчивые к действию кислой среды желудочного и кишечного сока обеспечивают лучшее выживание вводимых культур.

Цель настоящего исследования – изучение клинико-лабораторной эффективности препарата **«Бифиформ»** в качестве единственного средства этиопатогенетического лечения у детей с 2 до 7 лет, больных острыми кишечными инфекциями (ОКИ).

Препарат **«Бифиформ»** (Компания «Ферросан Интернейшенл А/С», Дания) выпускается в виде капсул с защитным кислотоустойчивым покрытием. В одной капсуле содержится биомасса *Bifidobacterium longum* не менее 10^7 КОЕ/мл и *Enterococcus faecium* не менее 10^7 КОЕ в 1 мл. В качестве питательной среды используется лактулоза, глюкоза, дрожжевой экстракт, какао. Препарат **Бифиформ** не содержит лактозы.

Под наблюдением находилось две группы больных ОКИ: 1 – основная из 20 детей, в лечение которых был включен пробиотик **Бифиформ**, и 2 – сравнения из 10 детей, его не получавших. Препарат **Бифиформ** назначался по 1 капсуле три раза в день в течение 5–7 дней. В лечении больных основной группы антибактериальные средства не использовались.

Обе группы больных наблюдались в один и тот же период времени (февраль–май 2006 г.), получали общепринятую терапию (диетическое питание, регидратацию оральную или инфузионную по показаниям, симптоматические средства).

В группе детей, получавших препарат **Бифиформ**, частота отягощенности преморбидного состояния составила 80,0%, несмотря на случайный характер выборки. Только у 4 детей в анамнезе отсутствовали какие-либо отягощающие факторы. У половины пациентов (50%) регистрировалось 2 и более отягощающих факторов. Чаще всего встречались пищевая и/или ле-

карственная аллергия – 10 (50%), реже – малые аномалии развития сердца – 4 (20%), хроническая гастроэнтерологическая патология – 3 (15%), хроническая патология ЛОР-органов и частые ОРВИ в анамнезе – по 10%.

Среди сопутствующих заболеваний в группе диагностированы: ОРВИ (9–45%), протекавшая у 2 детей в осложненной форме (отит, гайморит). У трех (15%) пациентов кишечная инфекция сопровождалась развитием мезоаденита (табл. 1).

Этиология кишечной инфекции была расшифрована у половины пациентов (в основном – ротавирусная инфекция, в единичных случаях – сальмонеллез и шигеллез). У подавляющего большинства детей диарейный синдром протекал по типу гастроэнтерита (18–90%). У всех наблюдавшихся зарегистрирована среднетяжелая форма болезни. Частота встречаемости и средняя продолжительность основных симптомов болезни у детей представлена в таблицах 2 и 3.

Как видно из таблиц, клиническая картина болезни у детей была яркой. У подавляющего большинства присутствовала лихорадка до фебрильных цифр, рвота, гемодинамические расстройства. Выраженность кишеч-

ного токсикоза с эксикозом 1–2 степени потребовала назначения инфузионной терапии 13 (65%) больным. Кишечный синдром характеризовался водянистой диареей и болевым синдромом.

Динамическое наблюдение за пациентами свидетельствовало о хорошей положительной динамике болезни. У детей быстро исчезали признаки токсикоза и эксикоза. Продолжительность инфузионной терапии у 69,2% детей не превышала один день, составив в среднем $1,39 \pm 0,18$ дней. В основном, нарушения характера стула наблюдали не более 3 дней. Вместе с тем у 50% детей за периодом патологического стула следовал период его отсутствия в течение 1–2 дней (в среднем $1,5 \pm 0,17$ дней), после чего регистрировался стойко нормальный стул. Дополнительных мероприятий в виде очистительных клизм ни в одном наблюдении не потребовалось.

В целом, нормализация стула произошла у всех (100%) наблюдавшихся пациентов к моменту окончания лечения. Ни в одном случае не потребовалось каких-либо дополнительных терапевтических мероприятий, так как к моменту окончания курса лечения препаратом **Бифиформ** все пациенты выздоровели.

За период наблюдения у больных не зафиксировано отрицательных побочных реакций применения препарата **Бифиформ** даже у лиц с отягощенным аллергическим анамнезом. Динамическое исследование периферической крови свидетельствовало об отсутствии отрицательной динамики параметров периферической крови, биохимического исследования крови и общего анализа мочи.

Группа сравнения состояла из 10 пациентов того же возраста и была сопоставима с основной по клиническим параметрам (табл. 1–3).

Сравнительный анализ клинической эффективности лечения в двух группах обнаружил определенные преимущества использования препарата **Бифиформ**. В основной группе наметились тенденции к сокращению продолжительности температурной реакции, ге-

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп детей

№	Показатель	Основная группа (n=20)		Группа сравнения (n=10)	
		Абс.	%	Абс.	%
1	Возраст: от 2 до 3 лет от 3 до 7 лет	6	(30,0)	4	(40)
		14	(70,0)	6	(60)
2	Отягощенность преморбидного состояния	16	(80,0)	7	(70)
3	Сопутствующие заболевания: ОРВИ Мезоаденит	9	(45,0)	40	(40)
		3	(15,0)	1	(10)
4	Сроки начала лечения (в днях)	$2,35 \pm 0,23$		$2,30 \pm 0,39$	

Таблица 2. Частота встречаемости и продолжительность симптомов интоксикации

№	Симптомы	Основная группа (n=20)			Группа сравнения (n=10)			p
		Абс.	%	M±m	Абс.	%	M±m	
1	Интоксикация	18	90	$1,72 \pm 0,19$	8	80	$2,0 \pm 0,33$	>0,05
2	Температурная реакция	16	80	$1,87 \pm 0,20$	8	80	$2,38 \pm 0,42$	>0,05
	Температурная реакция (°C)	$38,3 \pm 0,15$ от 37,0 до 39,0			$38,38 \pm 0,27$ от 37,4 до 40,0			>0,05
3	Гемодинамические нарушения	11	55	$1,36 \pm 0,20$	4	40	$2,0 \pm 0,58$	>0,05
4	Рвота	18	90	$1,67 \pm 0,21$	9	90	$1,89 \pm 0,35$	>0,05
5	Эксикоз	16	80	$1,69 \pm 0,22$	8	80	$2,0 \pm 0,33$	>0,05

Таблица 3. Продолжительность кишечного синдрома

№	Симптомы	Основная группа (n=20)			Группа сравнения (n=10)			p
		Абс.	%	M±m	Абс.	%	M±m	
1	Частота стула до начала лечения	$4,8 \pm 0,54$ от 2 до 12 раз в сутки			$5,4 \pm 1,21$ от 2 до 15 раз в сутки			>0,05
2	Нормализация стула к 5–7 дню лечения	20	100	$4,4 \pm 0,28$	9	90	$5,3 \pm 0,49$	>0,05
3	Длительность регистрации патологического стула	20	100	$2,75 \pm 0,26$	10	100	$3,8 \pm 0,47$	<0,05
4	Водянистый стул	20	100	$2,2 \pm 0,27$	10	100	$2,9 \pm 0,38$	>0,05
5	Вздутие живота	14	70	$1,5 \pm 0,17$	9	90	$2,1 \pm 0,37$	>0,05
6	Боли в животе	18	90	$1,89 \pm 0,18$	10	100	$2,0 \pm 0,29$	>0,05
7	Средний койко-день	20	100	$5,7 \pm 0,42$	10	100	$6,3 \pm 0,58$	>0,05
8	Средний курс лечения	20	100	$5,95 \pm 0,23$	10	100	$7,9 \pm 0,75$	<0,05

динамических нарушений, водянистой диареи, вздутия живота. Достоверно сократилась длительность регистрации патологического стула (табл. 3). К моменту выписки все дети, получавшие препарат **Бифиформ**, были клинически здоровы. В группе сравнения отсутствие удовлетворительной положительной динамики состояния потребовало назначения энтеральной антибактериальной терапии в двух случаях и пролонгации лечения после выписки из стационара – в одном. Таким образом, эффективность стартового курса лечения в основной группе была выше на 30%. Использование препарата **Бифиформ** позволило достоверно сократить продолжительность терапевтического курса.

Исследование параметров копроцитограммы проведено в остром периоде болезни и через 5–6 дней. Сравнение результатов продемонстрировало снижение в 4,1 раза ($p < 0,01$) массивности обнаружения йодофильной флоры (в норме отсутствует) и частоты регистрации воспалительного белка (табл. 4).

Сравнение с контрольной группой выявило более быстрые сроки нормализации кишечного пищеварения. Частота обнаружения большого количества жирных кислот у получавших препарат **Бифиформ** была ниже в 1,4 раза, мыл в 2 раза, ($p < 0,1$), йодофильной флоры в 6 раз ($p < 0,05$). И, хотя частота обнаружения воспалительного белка в фекалиях детей из контрольной группы также сократилась, тем не менее, он обнаруживался на 27% чаще.

В остром периоде болезни дисбиотические изменения в толстой кишке обнаруживались у подавляющего

большинства пациентов с нарушением количества отдельных параметров в 10–60% случаев. Анализ, проведенный до и после лечения, свидетельствовал о положительной динамике в отношении всех облигатных представителей микрофлоры толстой кишки с достоверным увеличением частоты нормализации уровня лактобактерий и энтерококков у детей, получавших бифиформ (табл. 5).

При этом среднее количество лактозопозитивной кишечной палочки ($6,96 \pm 0,65$ и $7,71 \pm 0,64$ Ig КОЕ/г, $p > 0,05$), энтерококков ($5,69 \pm 0,37$ и $6,21 \pm 0,32$ Ig КОЕ/г, $p > 0,05$) и *E. faecium* ($4,67 \pm 0,21$ и $5,27 \pm 0,19$ Ig КОЕ/г, $p > 0,05$) выросло на порядок. Зарегистрирована элиминация *S. aureus* в 3 случаях из четырех.

Одновременно отмечена тенденция к нарастанию (без достоверных отличий) среднего количества кишечной палочки с лактозонегативными и гемолитическими свойствами и достоверно значимое увеличение удельного веса клостридий (от 41,7 до 91,7%, $p < 0,001$).

В группе сравнения существенной динамики облигатных представителей микрофлоры не обнаружено (табл. 6). Кроме того, зарегистрировано угнетение роста на 2 порядка (от $7,29 \pm 1,03$ до $5,54 \pm 1,51$ Ig КОЕ/г, $p > 0,05$) лактозопозитивной кишечной палочки, при отсутствии в среднем по группе количественной динамики энтерококков.

Индивидуальная положительная количественная динамика общего количества энтерококков среди детей, получавших бифиформ, встречалась в 65% случаев, в контроле – в 50%, в основном за счет *E. faecium* (83,3% против 40%, рисунок 1).

Частота обнаружения клостридий в группе сравнения в динамике лечения снизилась (от 70% до 37,5%, $p > 0,05$).

Для подтверждения обнаруженных тенденций целесообразно продолжить исследования с увеличением объема контрольной выборки.

Таблица 4. Частота обнаружения воспалительного белка в фекалиях детей

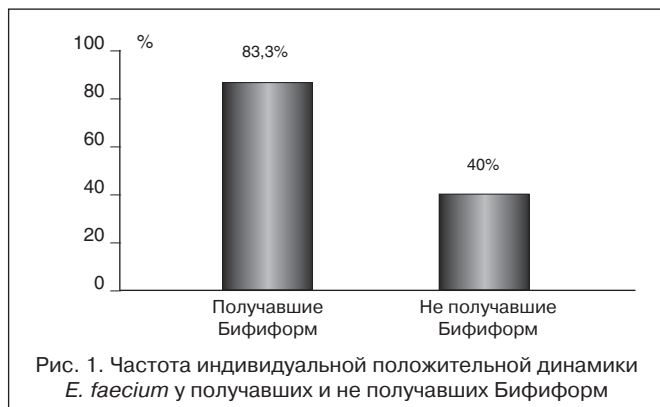
Группа сравнения	Частота обнаружения воспалительного белка (Абс.,%)		p
	До лечения	После лечения	
Основная группа (n=13)	12 (92,3)	4 (30,8)	<0,001
Группа сравнения (n=7)	7 (100)	4 (57,1)	<0,05

Таблица 5. Частота обнаружения нормального количества облигатных представителей микрофлоры в фекалиях детей, получавших бифиформ

№	Представители микрофлоры	Частота обнаружения сниженного количества (Абс.,%), (n=20)		p
		До лечения	После лечения	
1	Общее количество <i>E. Coli</i>	7 (35)	4 (20)	>0,05
2	<i>E. coli</i> лактозопозитивная	12 (60)	8 (40)	>0,05
3	<i>Bifidobacterium</i>	2 (10)	1 (5)	>0,05
4	<i>Lactobacillus</i>	9 (45)	2 (10)	<0,05
5	Общее количество <i>Enterococcus</i>	7 (35)	2 (10)	<0,1
6	<i>E. faecium</i> (n=12)	6 (50)	1 (8,3)	<0,05
7	<i>E. faecalis</i> (n=12)	9 (75)	10 (83,3)	>0,05

Таблица 6. Частота обнаружения нормального количества облигатных представителей микрофлоры в фекалиях детей, получавших общепринятое лечение

№	Представители микрофлоры	Частота обнаружения сниженного количества (Абс.,%), (n=10)		p
		До лечения	После лечения	
1	Общее количество <i>E. Coli</i>	5 (50)	4 (50)	>0,05
2	<i>E. coli</i> лактозопозитивная	7 (70)	5 (62,5)	>0,05
3	<i>Bifidobacterium</i>	1 (10)	0 (0)	>0,05
4	<i>Lactobacillus</i>	4 (40)	2 (20)	>0,05
5	Общее количество <i>Enterococcus</i>	0 (0)	1 (10)	>0,05
6	<i>E. faecium</i>	3 (30)	2 (20)	>0,05
7	<i>E. faecalis</i>	6 (60)	5 (62,5)	>0,05



Таким образом, вышесказанное позволяет резюмировать:

- **Бифиформ** может быть рекомендован в качестве единственного этиопатогенетического средства лечения водянистых диарей у детей старше двух лет, так как его назначение в течение 5–7 дней приводило к выздоровлению;
- побочных реакций применения препарата **Бифиформ** не зарегистрировано;
- назначение препарата **Бифиформ** способствовало сокращению сроков регистрации патологического стула и продолжительности лечения;
- использование препарата **Бифиформ** повышает эффективность стартового курса лечения по сравнению с общепринятым лечением;
- в фекалиях детей, получавших препарат **Бифиформ**, отмечено снижение уровня йодофильной флоры в 4

раза и воспалительного белка в 3 раза, что свидетельствует о быстром исчезновении воспалительного процесса в кишечнике, в группе сравнения процессы пищеварения восстанавливались более медленными темпами;

– в отличие от контроля отмечено существенное нарастание (на 15–45%) частоты нормализации облигатных представителей микрофлоры толстой кишки (особенно лактобактерий и энтерококков за счет *E. faecium*), наметилась более выраженная тенденция к восстановлению уровня лактозопозитивной кишечной палочки.

Литература

1. Суворов А.Н., Захаренко С.М., Алехина Г.Г. Энтерококки как пробиотики выбора// Клиническое питание. – 2003. – №1. – С.26–29.
2. Бочков И.А., Юрко Д.П., Юдицкая Н.М. Состояние микрофлоры толстой кишки у детей раннего возраста// Инфекционные болезни. – 2004. – №3. – С.83–85
3. Bellomo G., Manganale A., Nicastro L. et al. A controlled double-blind study of SF 68 strain as a new biological preparation for treatment of diarrhea in pediatrics. *Curr/ Ther/ Res*, 1980;28:927–936.
4. Wanderlich P.F., Braun L., Apuzzo V.D. et al. Double-blind report on the efficacy of lactic acid producing *Enterococcus* SF 68 in the prevention of antibiotic-associated diarrhea and in the treatment of acute diarrhea. *J. Int. Med. Res.* 1989;17:333–338.
5. Вахитов Т.Я., Петров Л.Н., Бондаренко В.М. Концепция пробиотического продукта, содержащего оригинальные микробные метаболиты// Журн. микробиол. – 2005. – № 5. – С. 108–114.
6. Воробьев А.А., Бондаренко В.М., Лыкова Е.В. и др. Макроэкологические нарушения при клинической патологии и их коррекция бифидосодержащими препаратами// Вестник РАМН. – 2004. – №2. – С.13–17.
7. Бондаренко В.М., Воробьев А.А. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией// Журн. микробиол. – 2004. – №1. – С.84–92.
8. Новокшинов А.А., Соколова Н.В., Гелеева Е.В. и др. Пробиотик Бифиформ – альтернатива этиотропной антибиотико- и химиотерапии острых кишечных инфекций у детей// Детские инфекции. – 2003. – №3. – С.36–40.



Восстановление баланса нормальной микрофлоры и поддержание колонизационной резистентности кишечника.

Восстановление и укрепление местного иммунитета системы пищеварения.

Предупреждение и устранение проявлений желудочно-кишечных расстройств.

Бифиформ® — это серия натуральных пробиотических препаратов, разработанных датскими специалистами на основе инновационных биотехнологий.

Бифиформ® выпускается в виде кислотоустойчивых капсул, содержит полезную микрофлору (*B.longum* 10⁷, *E.faecium* 10⁷) и особую питательную пробиотическую среду.

Бифиформ – лекарственное средство, рег. уд. П №013677/01-2002, производитель «Ферросан А/С», Дания.
Показания к применению – нормализация микрофлоры кишечника, предупреждение и лечение желудочно-кишечных расстройств, а также поддержание иммунитета у детей старше 2-х лет и взрослых.
Противопоказания не установлены



Активные ингредиенты

Bifidobacterium longum, 10⁷
Enterococcus faecium, 10⁷

Питательная среда

• Лактулоза • Глюкоза • Фактор роста (дрожжевой экстракт)
 • Фактор адгезии (камедь)