

*Н.П. Куприна, Л.В. Феклисова, Е.Ю. Середина, Л.М. Коноплина,
С.П. Кокорева*

ДВУХШТАММОВЫЙ ПРОБИОТИК БИФИЛАКТРИН В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

*ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, каф. детских инфекционных
болезней; МОНИКИ, Москва*

Резюме. Наиболее часто кишечные инфекции регистрируются у детей, представляя угрозу для жизни маленького ребенка. Поэтому разработка терапевтических подходов приобретает особую значимость в педиатрической инфекционной патологии. Перспективным направлением исследований по вопросам лечения острых диарей следует признать разработку щадящих для детского организма методов. Установлено преимущество использования нового пробиотика бифилактрин, одновременно содержащего представителей двух видов облигатной микрофлоры кишечника. Назначение бифилактрина не оказывало отрицательного влияния на организм больного ребенка, значительно улучшало результаты лечения ОКИ, сокращая частоту рецидивов кишечного синдрома.

Ключевые слова: двухштаммовый пробиотик бифилактрин, острые кишечные инфекции, острая диарея, кишечный синдром, острая диарея.

Актуальность. Острые кишечные инфекции (ОКИ) одна из ведущих причин в структуре инфекционных заболеваний человека. С наибольшей частотой кишечные инфекции регистрируются у детей, представляя угрозу для жизни маленького ребенка. Поэтому разработка терапевтических подходов приобретает особую значимость в педиатрической инфекционной патологии. Многолетняя история лечения диарейных заболеваний у детей была весьма успешной в последние десятилетия и включала разработку таких методов, как внутривенное введение жидкости и использование антибиотиков. Однако, опыт широкого и продолжительного применения антибактериальных препаратов демонстрирует необходимость более ограниченного и обоснованного их использования. Поиск альтернативных путей терапии ОКИ является актуальным и необходимым. Перспективным направлением исследований по вопросам лечения острых диарей следует признать разработку щадящих для детского организма методов. К их числу относят назначение антагонистически активных бактериальных биологических препаратов.

Цель нашей работы заключалась в оценке результатов включения нового отечественного двухкомпонентного пробиотика бифилактрин в комплексную терапию острых кишечных инфекций детей раннего возраста.

Материал и методы исследования. Новый биологический бактериальный препарат бифилактрин разработан АО «Партнер» и представляет собой смесь микробных масс живых бактерий *Bifidobacterium bifidum* №1 и *Lactobacillus plantarum* 8P-A3 или *Lactobacillus fermentum* 90T-C4. Бифидобактерии иммобилизованы на мелких частицах активированного угля, что обеспечивает высокую локальную колонизацию слизистых оболочек. Оба компонента бифилактрина использовались ранее для приготовления моноштаммовых пробиотиков (бифидумбактерин, лактобактерин) и не применялись в отечественной практике при сочетании в едином препарате.

Под наблюдением находилось 113 детей первых трех лет жизни, поступивших в клинику для лечения острых кишечных инфекций. Детей в возрасте до года было 47 (41,6%), в т.ч. первого полугодия жизни - 26 (23,0%); в возрасте от одного до трех лет - 66 (58,4%). Этиология острых кишечных инфекций расшифрована в 60,1% случаев. У 59 детей (52,2%) диагностирована ротавирусная инфекция, в т.ч. у 8 больных (7,1%) протекавшая в сочетании с условно-патогенными микроорганизмами (УПМ). У 9 пациентов (7,9%) установлена ОКИ, вызванная УПМ. Заболевание протекало в среднетяжелой форме у 88 детей (77,9%), в легкой - у 22 (19,5%). В среднем дети были госпитализированы на 2,1±0,1 день болезни. 99 пациентов (87,6%) поступили в стационар в первые 3 дня заболевания. У большинства больных на фоне базисной терапии в качестве этиотропных средств были использованы бактериальные биологические препараты 5-дневным курсом. 50 пациентов получили пробиотик бифилактрин, в т.ч. 30 – в виде монопрепарата, 13 – в сочетании с энтеросорбентами и 7 – с антибиотиками. 31 ребенку был назначен коммерческий бифидумбактерин. В этот же период времени у 32 больных с диареями проводилось антибактериальное лечение (гентамицин, канамицин).

Проведена отдельная оценка клинико-лабораторной эффективности у больных, получавших монотерапию бифилактрином (30), бифидумбактерином (31) и у лечившихся антибиотиками – контрольная группа (32). Группы детей были рандомизированы.

Всем больным проводились общепринятые лабораторные исследования (гемограмма, анализ мочи, трехкратное бактериологическое исследование фекалий). Дополнительные методы, проведенные в динамике заболевания, предусматривали изучение влияния препаратов на состояние желудочно-кишечного тракта (уровни лакто- и бифидофлоры кишечника, редуцирующих углеводов в копрофильтратах, реакцию кала, показатели копроцитологического обследования).

Полученные результаты и их обсуждение. Лечение бифилактрином было эффективным у всех больных. Повторных курсов не проводилось, тогда как у 16,1% детей, пролеченных

бифидумбактерином, и у 9,4%, получавших антибиотики, в связи с отсутствием нормализации стула потребовалась замена терапии.

Сопоставление клинических проявлений показало, что наименьшая положительная динамика характерна для группы детей, пролеченных пробиотиками. Однако при сравнении динамики исчезновения основных симптомов достоверно быстрее купировались явления интоксикации, метеоризм в группе детей, пролеченных бифилактрином. Нормализация стула достигалась к шестому дню независимо от вида пробиотика. Но темпы купирования диареи были быстрее при применении двухкомпонентного препарата: при его использовании стул до 6 дней нормализовали 86,7 % детей, тогда как при терапии бифидумбактерином лишь 51,4% ($p < 0,05$).

Сравнивая показатели использования нового пробиотика с результатами лечения антибактериальными препаратами, получили достоверные отличия: быстрее купировались явления интоксикации, лихорадочная реакция, исчезали патологические примеси в стуле и явления метеоризма у больных, лечившихся бифилактрином. На фоне лечения антибиотиками нормализация стула отмечалась достоверно позднее, к 8 дню ($p < 0,05$).

Ликвидации диареи к третьему дню не было ни у одного ребенка контрольной группы.

Анализ клинических данных применения бифилактрина одновременно с антибиотиками у 7 больных показал, что у них дольше (на 1-1,5 дня) сохранялись температурная реакция, признаки метеоризма и патологические примеси в стуле; нормализация испражнений отмечалась на сутки позже, чем у пациентов, получавших пробиотик монополюсно. Не установлено достоверно значимых преимуществ одновременного назначения бифилактрина с энтеросорбентами у 13 детей.

До лечения средний уровень бифидобактерий составил $Lg 9,0 \pm 0,14$ КОЕ/г. Однако в количестве $Lg 8$ КОЕ/г и меньше бактерии обнаруживались у 11 обследованных (19,6%), $Lg 9$ КОЕ/г - у 30 больных (53,6%). Лишь в 7,1% случаев регистрировались бифидобактерии в $Lg 11$ КОЕ/г. При исследовании лактобактерий их средний уровень составил $Lg 6,9 \pm 0,15$ КОЕ/г. В количестве $Lg 6$ КОЕ/г и меньше лактобациллы определялись у 13 детей (25,5%). Их высокое содержание выявлялось у 20 детей (39,2%).

Результаты повторного обследования зависят от вида применяемой терапии. В группе детей, получавших бифилактрин среднее содержание бифидобактерий достоверно увеличивалось, составив $Lg 10,0 \pm 0,26$ КОЕ/г. Бифидофлора в количестве $Lg 8$ КОЕ/г встречалась лишь у 2 больных (10,0%). Меньшее содержание не определялось ни у одного ребенка. Достоверно выросло до 50,0% (10) число больных с высоким уровнем бифидобактерий ($Lg 11$ КОЕ/г). Аналогично влиял прием препарата на количество лактобацилл, достоверно увеличилось их среднее содержание ($Lg 7,6 \pm 0,18$ КОЕ/г). Ниже

уровня Lg 6 КОЕ/г лактобациллы после лечения не обнаруживались. Число больных с их высоким количеством (Lg 8 КОЕ/г и более) выросло с 39,2% в начале болезни до 55,0% при контрольном обследовании ($p < 0,05$).

Содержание бифидобактерий при лечении антибактериальными препаратами достоверно снижалось, составив в среднем Lg 8,3 +/-0,3 КОЕ/г. Бифидофлора ниже нормы регистрировалась у 75,0% обследованных детей. Среднее содержание лактобактерий в указанной группе сохранялось на уровне начального периода - Lg 6,9 +/- 0,24 КОЕ/г.

У детей второй группы, пролеченных бифидумбактерином, показатели лакто- и бифидобактерий достоверно не отличались от исходного уровня начала болезни.

По результатам копроцитограмм в начальном периоде установили преобладание умеренно выраженных воспалительных изменений. Слизь определялась у всех детей, в т.ч. у 3/4 состава больных в большом количестве. Наличие лейкоцитов более 10 в поле зрения выявлено у 31,4%.

Повторный анализ копроцитологического обследования показал, что угасание признаков воспалительного процесса более выражено происходило у больных, получавших бифилактрин: у них реже обнаруживались все изучаемые показатели. Тогда как после отмены бифидумбактерина у 75% состава детей сохранялась слизь, а после окончания антибиотикотерапии слизь выявлялась у 66% состава больных.

О процессах нарушенного пищеварения судили по результатам комплексного изучения содержания углеводов в копрофильтратах, рН-метрии кала и копроцитограмм. В начальном периоде ОКИ установлено повышенное количество углеводов у 62,2% детей, в т.ч. у половины пациентов уровень был максимально увеличен (более 10г/л). При рН-метрии кала обнаружены изменения в сторону выявления низких показателей у 75% состава больных. Только у 9,0% обследованных отсутствовали отклонения в двух изучаемых тестах. О нарушении пищеварения свидетельствовало повышение содержания нейтрального жира (68,6%) и йодофильной флоры (55,9%). Другие показатели, характеризующие процессы пищеварения (внутри- и внеклеточный крахмал, перевариваемая клетчатка), имели отклонения значительно реже – 4,9–12,7% случаев, что может быть обусловлено ограничением пищевого рациона в начальном периоде диарей.

При повторном анализе у большинства пациентов всех групп сохранялись проявления нарушенного пищеварения. Одновременно отклонения от нормативных значений уровня углеводов в копрофильтратах и рН кала выявлялись у 30,4 - 68,8% детей. Наиболее часто эти изменения регистрировались у больных, получавших антибиотики: выросло число детей со сниженными показателями рН кала до 81,3% и достоверно уменьшилось количество больных с нормальным содержанием углеводов в испражнениях – до 11,8%.

Углубление нарушений процессов пищеварения подтверждали и показатели микроскопического исследования фекалий. Наиболее часто обнаруживались избыточные количества нейтрального жира, переваримой клетчатки, внутри- и внеклеточного крахмала у больных после отмены антибиотиков (38,1% до лечения против 67,6% после терапии).

Можно полагать, что процессы нарушенного пищеварения отражали изменения в функционировании нормофлоры, обусловленные дефицитом основных представителей – лакто- и бифидобактерий.

У больных, получавших бифилактрин, об улучшении функции пищеварения свидетельствовала выраженная тенденция к нормализации уровня углеводов в испражнениях: нормальное содержание их определялось у 33% обследованных, достоверно чаще выявлялось минимальное значение (5-10г/л) – у 52,2%, тогда как в острый период – у 28,8% ($p < 0,05$). Реакция кала в пределах нормативных значений выявлялась у 43,3% больных. В копроцитограмме нарушения пищеварения сохранялись у 4,0 - 44,0% детей.

Для выявления аллергизирующего влияния препаратов проведен анализ динамики абсолютного и относительного содержания эозинофилов в периферической крови. Ни в одной группе больных достоверного увеличения их количества не обнаружено.

Клинико-лабораторная эффективность применения бифилактрина при диареях подтверждалась результатами катamnестического наблюдения за 44 детьми из 3 групп, получавших различные виды терапии. В группе детей, лечившихся бифилактрином, достоверно реже отмечались эпизоды неустойчивого стула (у 13,3%), по сравнению с пациентами, получавшими терапию антибиотиками (46,7%) и бифидумбактерином (50,0%).

Выводы. Результаты комплексного клинико-лабораторного исследования свидетельствуют о целесообразности применения биологических бактериальных препаратов в лечении легких и среднетяжелых форм острых кишечных инфекций больных раннего возраста. Установлено преимущество использования нового пробиотика бифилактрин, одновременно содержащего представителей двух видов облигатной микрофлоры кишечника. Назначение бифилактрина не оказывало отрицательного влияния на организм больного ребенка, значительно улучшало результаты лечения ОКИ, сокращая частоту рецидивов кишечного синдрома.

Литература.

1. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. - Санкт Петербург. - 2000. - 209с.
2. Барзашка-Попова С.Н. Коррекция микрофлоры и местного иммунитета кишечника при дисбактериозах с помощью лактобацилл. Автореферат дис. канд. мед. наук. - Москва, 1990. - 22с.

3. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Рациональная терапия дисбактериоза кишечника у детей. // Клин. мед. 1998. -т. 76. - №10. -с.35. Беоул Е.А., Куваева И. Б. Дисбактериозы кишечника и их клиническое значение // Клин. мед. -№11.- 1986. - с. 37-44.
4. Боковой А.Г. Клиническое значение изучения микрофлоры кишечника у детей при острых кишечных инфекциях. // Вопросы охраны материнства и детства. т 30. - №5. - 1985.- с. 55-60.
5. Дорофейчук В.Г. Кишечный дисбактериоз и его роль на современном этапе в патогенезе ряда заболеваний у детей. Автореферат дис. док-ра мед. наук. - Горький. - 1979. - 22с.
6. . Мазанкова Л.Н. Клинико-патогенетическое значение нарушений микрофлоры кишечника и пути их коррекции при острых кишечных инфекциях у детей. дис. докт. мед. наук. -М. - 1995. - 264с.
7. Панчишина М.В., Олейник С.Ф. Дисбактериоз кишечника. Киев. -1983.

Abstract

N.P. Kuprina, L.V. Feklisova, Ye.YU. Seredina, L.M. Konoplina, S.P. Kokoreva
**DOUBLE-STRAIN PROBIOTIK BIFILAKTRIN IN THE TREATMENT OF ACUTE
INFECTIOUS DISEASES IN CHILDREN**

Voronezh State Medical University, dep. of Infectious Diseases; MONIKI, Moscow

Most often, intestinal infections are registered in children, posing a threat to the life of a young child. Therefore, the development of therapeutic approaches acquires special significance in pediatric infectious pathology. A promising area of research on the treatment of acute diarrhea is the development of methods that are gentle for the child's body. The advantage of using a new probiotic bifilactrin, simultaneously containing representatives of two types of obligate intestinal microflora, is established. The appointment of bifilactrin did not adversely affect the patient's body, significantly improved the results of treatment of OCI, reducing the frequency of relapses of the intestinal syndrome.

Key words: double-strained probiotic bifilactrin, acute intestinal infections, acute diarrhea, intestinal syndrome, acute diarrhea.

References.

1. Baranovsky A.Yu., Kondrashina E.A. Dysbacteriosis and intestinal dysbiosis. -Saint Petersburg. - 2000. - 209s.
2. Barzashka-Popova S.N. Correction of microflora and local immunity of the intestine in dysbacterioses with lactobacilli. Abstract of the dis. Cand. honey. Sciences. - Moscow, 1990. - 22с.

3. Belmer SV, Gasilina T.V. Rational therapy of intestinal dysbiosis in children. // Wedge. honey. 1998. -Т. 76. - №10. -с.35. Beulu EA, Kuvaeva IB Dysbacteriosis of the intestine and their clinical significance // Klin. honey. - No. 11.- 1986. - p. 37-44.
4. Bokova AG Clinical importance of the study of intestinal microflora in children with acute intestinal infections. // Issues of protection of motherhood and childhood. Т 30. - №5. - 1985.- p. 55-60.
5. Dorofeychuk V.G. Intestinal dysbacteriosis and its role at the present stage in the pathogenesis of a number of diseases in children. Abstract of the dis. Dok-ra honey. Sciences. - Bitter. - 1979. - 22с.
- 6.. Mazankova L.N. Clinico-pathogenetic significance of violations of intestinal microflora and ways of their correction in acute intestinal infections in children. Dis. Doct. honey. Sciences. -M. - 1995. - 264s.
7. Panchishina MV, Oleinik SF Dysbacteriosis of the intestine. Kiev. -1983.

Сведения об авторах: Куприна Надежда Петровна – профессор, доктор медицинских наук, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, kafmedm@mail.ru; Кокорева Светлана Петровна - заведующий кафедрой, доктор медицинских наук, доцент, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, kokorevasp@hotmail.com.