

Е.В. Прохоров, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии № 1, И.М. Островский, к.м.н., Н.А. Акимочкина, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Опыт применения нового синбиотика у детей школьного возраста, получающих антибактериальную терапию

Среди детского населения Украины частота встречаемости дисбиоза кишечника значительно варьирует в зависимости от возраста ребенка: от 70-80% – на первом году жизни до 23% – у подростков, составляя в среднем 40-50%.

Согласно современным данным, среди большого разнообразия причин широко распространенных дисбиотических нарушений кишечника у детей школьного возраста называют нерациональное питание, инфекционные (инвазивные и неинвазивные диареи и др.) и неинфекционные (функциональные расстройства желудка и кишечника, хронический гастродуоденит, язвенная болезнь и др.) заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), пищевую аллергию, гормональную и цитостатическую терапию, хирургические вмешательства на органах ЖКТ, иммунодефицитные состояния и др.

Особое место среди этих причин занимает антибиотикоассоциированная диарея (ААД), частота встречаемости которой в зависимости от характера заболевания, используемых препаратов и действия predisposing факторов варьирует от 3 до 29%. Примерно 20-30% случаев ААД приходится на долю инфицирования анаэробной бактерией *Clostridium difficile*.

В качестве основных составляющих патогенеза ААД исследователи рассматривают усиление двигательной функции кишечника при приеме антибиотика, неполное всасывание препарата и изменение под его действием состава бактерий кишечника, которые осуществляют расщепление углеводов на короткоцепочечные жирные кислоты, что, в свою очередь, приводит к развитию диареи осмотического типа.

В этих условиях основными направлениями коррекции дисбиотических нарушений является быстрое восстановление популяционного уровня основных представителей нормальной анаэробной микрофлоры кишечника, нормализация его моторики, а также повышение иммунологической сопротивляемости организма. Представляется, что коррекция не только приведет к состоянию эубиоза кишечника, но и устранит закономерно встречающиеся признаки сопутствующего вторичного иммунодефицита.

Цель исследования – изучение эффективности и безопасности использования нового синбиотика Бифи-Форм® Комплекс у детей, получающих антибактериальную терапию.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 29 детей в возрасте от 6 до 13 лет (основная группа), которые получали антибактериальную терапию по поводу основного заболевания. В частности, 21 (72,4%) ребенок принимал антибиотики (преимущественно ингибитор-защищенные аминопенициллины, реже – современные макролиды) по поводу внебольничной пневмонии. При этом 16 (76,2%) больных ввиду неэффективности стартовой антибактериальной терапии по месту жительства получили два курса антибактериальной терапии. Остальным 8 (27,6%) детям антибиотика (цефалоспорины III поколения) назначались по поводу острой стадии пиелонефрита, в том числе 7 (87,5%) пациентов получили повторный курс в клинике. Следует отметить, что практически все дети, получившие первый курс антибактериальной терапии, поступали в клинику с проявлениями умеренного диарейного синдрома, периодическими схваткообразными болями по ходу толстой кишки, метеоризмом и др.).

В контрольную группу вошли 24 здоровых ребенка сопоставимого возраста.

Результаты и обсуждение

Первое исследование микробиоценоза толстой кишки у обследованных пациентов показало статистически существенное ($p < 0,05$) снижение показателей, характеризующих количественное содержание анаэробной флоры, в частности бифидо- ($6 \pm 0,6 \times 10^9$ КОЕ/г) и лактобактерий ($4 \pm 0,4 \times 10^7$ КОЕ/г), и,

напротив, рост числа представителей аэробной, условно-патогенной микрофлоры – кишечной палочки со слабо выраженными ферментативными и гемолизирующими свойствами, стафилококков, а также других микроорганизмов (табл. 1).

Параллельное изучение иммунного статуса больных свидетельствовало об умеренных по сравнению с показателями детей контрольной группы отклонениях. Установленные изменения преимущественно касались достоверного повышения иммунорегуляторного индекса, увеличения уровня иммуноглобулинов основных классов, а также статистически значимого нарастания провоспалительного цитокина интерлейкина-8 (табл. 2), что в целом отражало напряженность текущего инфекционного процесса.

Учитывая анамнестические сведения (назначение по показаниям антибактериальных средств), клинические проявления диарейного синдрома, результаты бактериологического исследования и данные изучения иммунного статуса, больным для коррекции дисбиотических нарушений был назначен новый синбиотик Бифи-Форм® Комплекс по 1-2 таблетке в сутки (в зависимости от возраста) с первого дня антибиотикотерапии во время завтрака в течение 10 дней (реже – 14 дней).

В состав одной таблетки Бифи-Форм® Комплекс входит пребиотик инулин (450 мг), а также пробиотики *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG®) 1×10^9 КОЕ, *Lactobacillus acidophilus* (LA-5®) 1×10^8 КОЕ и *Bifidobacterium lactis* (BB-12®) 1×10^9 КОЕ. Кроме того,

Таблица 1. Динамика микробиоценоза толстой кишки у детей, на фоне антибактериальной терапии получавших Бифи-Форм® Комплекс (КОЕ/мл)			
Микрофлора	Норма	До лечения	После лечения
Анаэробная флора			
Бифидобактерии	$10^{10}-10^{11}$	$(6,0 \pm 0,7) \times 10^9$	$(22 \pm 3,6) \times 10^9$
Лактобактерии	10^8-10^{10}	$(4,0 \pm 0,6) \times 10^7$	$(32 \pm 0,4) \times 10^7$
Аэробная флора			
<i>E. coli</i> (типичные свойства)	10^7-10^8	$(3,0 \pm 0,6) \times 10^6$	$(2,6 \pm 0,3) \times 10^7$
<i>E. coli</i> (слабо выражен. фермент. свойства, гемолизир.)	$\leq 10^3$	$(3,0 \pm 0,5) \times 10^4$	$(1,0 \pm 0,2) \times 10^3$
Стафилококки	$\leq 10^4$	$(6,8 \pm 0,9) \times 10^5$	$(5,5 \pm 0,7) \times 10^4$
Энтеробактерии	$\leq 10^3$	$(5,6 \pm 0,6) \times 10^4$	$(3,0 \pm 0,4) \times 10^3$
Грибы <i>Candida</i>	$\leq 10^3$	$(5,0 \pm 0,8) \times 10^3$	$(5,0 \pm 0,8) \times 10^2$
* Статистически существенное различие с показателями здоровых детей ($p < 0,05$).			

Таблица 2. Характеристика иммунного статуса обследованных детей			
Иммунологические показатели	Контрольная группа (n=24)	Основная группа (n=29)	
		до лечения	после лечения
CD3 абс., $\times 10^9$ /л	$1,8 \pm 0,15$	$1,45 \pm 0,14$	$1,76 \pm 0,20$
CD4 абс., $\times 10^9$ /л	$0,86 \pm 0,11$	$0,53 \pm 0,03$	$0,69 \pm 0,07$
CD8 абс., $\times 10^9$ /л	$0,56 \pm 0,07$	$0,38 \pm 0,06$	$22,8 \pm 0,03$
CD22 абс., $\times 10^9$ /л	$0,26 \pm 0,03$	$0,52 \pm 0,08$	$0,31 \pm 0,06$
Индекс CD4/CD8, %	$1,5 \pm 0,11$	$2,1 \pm 0,11$	$1,61 \pm 0,26$
Иммуноглобулины сыворотки крови, г/л			
IgG	$9,1 \pm 0,6$	$14,0 \pm 1,6^*$	$11,3 \pm 0,7$
IgA	$1,98 \pm 0,13$	$2,5 \pm 0,24^*$	$2,27 \pm 0,24$
IgM	$0,86 \pm 0,07$	$1,84 \pm 0,32^*$	$1,4 \pm 0,16^*$
Интерлейкин-8, мг/мл	$4,0 \pm 1,6$	$43,2 \pm 112,4^*$	$22,91 \pm 64,3^*$
* Статистически существенное различие с показателями здоровых детей ($p < 0,05$).			

препарат содержит вспомогательные вещества (изомальтозу, целлюлозу микрокристаллическую, глицерин, кремния диоксид).

Основной механизм действия инулина связан с его пребиотическим эффектом с последовательной стимуляцией роста и активности бифидо- и лактобактерий и оптимизацией процессов пищеварения. Наряду с этим инулин повышает всасывание кальция в кишечнике и таким образом снижает риск развития остеопороза, а также оказывает положительное влияние на метаболизм липидов, снижая риск развития сахарного диабета и атеросклеротических изменений в сердечно-сосудистой системе.

Относительно входящих в состав Бифи-Форма Комплекс пробиотиков следует отметить, что *Lactobacillus rhamnosus* GG – генетически немодифицированный штамм, который не содержит плазмид и обладает стабильным геномом. Исследователи Sherwood Gorbach и Barry Goldin, открывшие штамм LGG, установили, что он эффективно колонизирует кишечник, способен прикрепляться к эпителиальным клеткам (индигенному слою) и препятствовать колонизации патогенов, резистентен к желудочному соку и желчным кислотам, положительно влияет на иммунный ответ организма, характеризуется высокой степенью безопасности применения.

Что касается второго пробиотика – *Lactobacillus acidophilus* (LA-5®), то исследователями установлено его иммуномодулирующее и противовоспалительное действие (C. De Simone et al., 1992; Shifrin et al., 1995), а также антагонистический эффект по отношению к *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii* и *Proteus mirabilis* (O.B. Рыбальченко и соавт., 2006).

Третий пробиотик – *Bifidobacterium lactis* (BB-12®) – ингибирует транслокацию патогенных бактерий в толстой кишке (J.H. Meurman, 1995; S. Hudault et al., 1997), продуцирует вещества, угнетающие рост *Salmonella* и других патогенных бактерий, снижает частоту возникновения инфекций ЖКТ и дыхательной системы у детей (Z. Weizman, G. Asli, A. Alsheikh, 2005). По данным R. Wagner и соавт. (1997), BB-12® также усиливает местную реакцию антител.

На фоне проводимой терапии у обследованных больных отмечена отчетливая положительная динамика изучаемых клинико-лабораторных показателей как в течении основного заболевания, так и в отношении сопутствующего диарейного синдрома. При этом одновременно с устранением клинических проявлений диареи, метеоризма и других симптомов наблюдались восстановление баланса между основной анаэробной микрофлорой и представителями условно-патогенных микроорганизмов (табл. 1), а также нормализация показателей, характеризующих иммунологический статус (табл. 2). Применение синбиотика Бифи-Форм® Комплекс ни в одном случае не сопровождалось развитием каких-либо побочных эффектов.

Выводы

- У всех 29 детей с внебольничной пневмонией и острой стадией пиелонефрита, получавших антибиотики, отмечались признаки дисбиоза кишечника I-II степени, которые наряду с бактериологическим подтверждением сопровождалась клиническими проявлениями умеренного диарейного синдрома и транзиторным дисбалансом показателей клеточного и гуморального иммунитета.
- Наиболее выраженные проявления дисбиоза кишечника отмечались в случаях назначения больным двух курсов антибактериальной терапии (особенно с применением аминопенициллинов).
- Параллельное с антибиотиком назначение больным синбиотика Бифи-Форм® Комплекс может способствовать устранению дисбиотических нарушений кишечника, нормализации иммунного статуса, ликвидации и/или предупреждению проявлений диарейного синдрома.

Список литературы находится в редакции.