О.Є. Січкоріз, к.м.н., **Г.О. Литвин**, кафедра дитячих інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Нові пробіотики у лікуванні гострих кишкових інфекцій, спричинених умовно-патогенною флорою, у дітей раннього віку

Відразу після народження дитини відбувається перехід від стерильних умов внутрішньоутробного розвитку до існування у різноманітному світі мікроорганізмів. Інтенсивна колонізація шкіри та слизової оболонки органів, які контактують із зовнішнім середовищем, зумовлює формування мікроекологічної системи людини. Це стан динамічної рівноваги, що визначається, з одного боку, фізіологічними та імунологічними особливостями макроорганізму, а з іншого – видовим і кількісним складом мікробних асоціацій і різноманітністю їх біологічної активності.

Найбільш густо заселеною екосистемою є товстий кишечник, у якому сконцентровано близько 60% мікрофлори людини. Зміна мікробного складу товстого кишечнику та поява значної кількості бактерій у тонкому кишечнику призводять до дисбіозу, основними причинами виникнення якого є:

– гострі кишкові інфекції (ГКІ) бактеріальної та вірусної етіології;

– нераціональне харчування (раннє штучне вигодовування та похибки в дієті);

– антибіотикотерапія (раціональна та нераціональна);

– застосування кортикостероїдів, цитостатиків;

– харчова алергія;

– функціональна патологія шлунка та кишечнику.

Зміна нормального складу мікрофлори кишечнику призводить до функціональних порушень у всіх відділах травного тракту. У результаті зниження кількості чи навіть повного зникнення біфідобактерій порушуються процеси травлення і всмоктування харчових речовин. Елімінація лактобактерій призводить до зміщення pH харчового хімусу в лужну сторону та порушення функції деяких кишкових ферментів. Продукти метаболізму й токсини бактерій знижують дезінтоксикаційну здатність печінки, змінюють проникність кишкової стінки, пригнічують регенерацію епітелію та зумовлюють розвиток диспептичного синдрому. Крім того, вони змінюють імунобіологічний статус організму.

Особливе значення має медикаментозно-індукований дисбіоз кишечнику, що виникає в результаті лікування препаратами або розвивається внаслідок токсичної та алергізуючої дії медикаментів на організм. Це сприяє пригніченню кишкової мікрофлори та появі антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів.

За клінічними ознаками можна розрізнити такі форми дисбіозу:

• Латентну, або компенсовану, форму дисбіозу кишечнику, за якої клінічні ознаки відсутні, а порушення нормального складу мікрофлори виявляються під час проведення лабораторних досліджень.

• Місцеву, або субкомпенсовану, форму дисбіозу кишечнику, що характеризується локальними або поширеними змінами в кишечнику. Лабораторні дослідження підтверджують виражений дисбіоз кишечнику із схильністю до його поширення.

• Декомпенсовану форму, за якої спостерігається генералізація дисбіозу в разі порушення функціональних бар'єрів і послаблення неспецифічного імунітету. Утворюються метастатичні запальні вогнища, розвивається виражена інтоксикація та бактеріємія із можливим сепсисом.

ГКІ належать до найпоширеніших захворювань у дітей і посідають друге місце у структурі захворюваності дітей раннього віку після гострих респіраторних інфекцій. За останні 10 років захворюваність на ГКІ серед дитячого населення як в Україні, так і у світі загалом зросла у 2,5-3,5 разу, причому хворіють переважно діти перших років життя.

До основних чинників, що призводять до розвитку ГКІ у дітей раннього віку, належать: недостатність фізіологічних механізмів, що запобігають втраті води, що часто зумовлює гіпертонічну дегідратацію; зниження бактерицидної здатності шлункового вмісту; швидке порушення кишкового біоценозу в разі шлунково-кишкової патології, особливо після антибіотикотерапії; недостатню продукцію імуноглобуліну А; імунологічну депресію та порушення біоценозу за умови штучного вигодовування. Причинами поширення кишкових інфекцій є розширення спектра мікроорганізмів, що здатні зумовлювати розвиток патологічних процесів, і низка чинників, які сприяють підвищенню вірулентних властивостей умовно-патогенної мікрофлори (УПМ).

Загальноприйняті схеми лікування ГКІ та дисбіозу у дітей передбачають:

– етіотропну терапію (антибіотикотерапію);

– патогенетичну терапію (боротьбу з токсикозом та ексикозом);

– симптоматичну терапію;

– відновлення нормальної мікрофлори кишечнику.

Перед педіатром та лікарем-інфекціоністом постає питання вибору пробіотика. Згідно з визначенням ВООЗ пребіотиками є речовини або дієтичні інгредієнти, які вибірково стимулюють ріст і біологічну активність мікроорганізмів у кишечнику та, у свою чергу, позитивно впливають на склад мікробіоценозу, а пробіотиками – живі мікроорганізми, які застосовуються в адекватних кількостях та здійснюють позитивний вплив на організм людини.

Останнім часом усе більшу увагу лікарів привертають нові препарати – біоентеросептики. Вони містять живі мікроорганізми, які не входять до складу облігатної мікрофлори людини, але здатні до елімінації опортуністичної інфекції. До цієї групи належать Bacillus clausii – непатогенні спороутворюючі бактерії, які є основною складовою препарату Ентерожерміна («санофі-авентіс», Франція). В одному питному флаконі препарату міститься 2 млрд спор Bacillus clausii. Під час приймання препарату Ентерожерміна всередину спори залишаються неушкодженими протягом 2 год (вони витримують коливання pH від 2 до 7). У кишечнику вони перетворюються на вегетативні форми, які можуть розвиватися в присутності жовчі та в умовах пониженої кількості кисню.

Особливістю Bacillus clausii є їх транзиторне перебування у кишечнику (не більше 1 міс). Bacillus clausii, перетворюючись на вегетативні форми, адгезуються до локусів ентероцитів та виконують такі функції: продукують каталазу та дипіколінову кислоту, які є інгібіторами росту умовно-патогенної та патогенної флори, не впливаючи на нормальну мікрофлору кишечнику. Окрім того, вони запобігають адгезії патогенних організмів завдяки блокаді локусів; покращують травлення за рахунок активації процесів метаболізму та продукції ліпази, амілази й інших ферментів; сприяють синтезу інтерферону, IgA в Пейєрових бляшках.

Метою нашої роботи є оцінка ефективності застосування препарату Ентерожерміна у комплексному лікуванні ГКІ, спричинених УПМ, і порушень мікробного біоценозу.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 60 дітей раннього віку, які проходили лікування в Міській інфекційній клінічній лікарні № 2 м. Львова із січня по травень 2009 року із первинним діагнозом ГКІ. Усім дітям проводили бактеріологічні, вірусологічні дослідження випорожнень, визначення наростання титру антитіл у реакції аглютинації (РА) з аутоштамом (табл. 1). Залежно від віку пацієнтів розподілили на дві групи: до 1-ї групи увійшли 40 дітей віком від 1 до 12 міс, 2-га група сформована з 20 дітей віком від 12 до 36 міс.

Клінічні особливості перебігу ГКІ, спричинених УПМ, у дітей першого року життя (1-ша група) полягали у наявності вираженого синдрому кишкового токсикозу, що проявлявся слабкістю, адинамією, неспокоєм, втратою апетиту, відмовою від пиття, підвищенням температури тіла до 37,6-39,6 °С, порушенням периферійної гемодинаміки. У більшості дітей було діагностовано ексикоз: повторне блювання, зниження тургору шкіри, сухість слизових оболонок, запале велике тім'ячко, рідкі водянисті випорожнення зі слизом, прожилками крові, зниження добового діурезу, втрату маси тіла 3-9%. Синдром токсикозу у дітей цієї групи утримувався упродовж 2,5-5 днів, а нормалізація випорожнень спостерігалася починаючи з 7-го дня.

До особливостей перебігу ГКІ, спричинених УПМ, у дітей 2-ї групи можна віднести менш виражений синдром кишкового токсикозу, тривалість якого була достовірно меншою (1-3 дні, $p<0,05$), ніж у 1-й групі, а нормалізація випорожнень спостерігалася на 4-5-й день від початку захворювання.

Таблиця 1. Вікова та етіологічна структура ГКІ за даними бактеріологічного дослідження випорожнень і реакції аглютинації з аутоштамом

Збудник	1-ша група, n=40			2-га група, n=20		
	БДВ	РА		БДВ	РА	
	n	n	%	n	n	%
Klebsiella pneumoniae	14	7	50,0	11	9	81,8
Enterobacter aerogenes	13	11	84,6	6	6	100,0
Pseudomonas aeruginosa	8	8	100,0	-	-	-
Proteus mirabilis	3	3	100,0	-	-	-
Staphylococcus aureus	8	7	87,5	3	3	100,0
Enterobacter cloacae	11	4	36,6	4	2	50,0

Примітка. БДВ – бактеріологічне дослідження випорожнень, РА – реакція аглютинації.

Результати та обговорення

Найчастішими збудниками ГКІ у дітей 1-ї групи були Klebsiella pneumoniae (75%), Enterobacter aerogenes (60,5%), Enterobacter cloacae (54,2%), Pseudomonas aeruginosa (48,0%), Staphylococcus aureus (43,8%), Proteus mirabilis (12,5%). Однак під час проведення РА з аутоштамами наростання титру антитіл спостерігалося у всіх дітей, у яких було виділено Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, рідше – Staphylococcus aureus, Enterobacter cloacae. Наростання титру антитіл у РА до Klebsiella pneumoniae відзначалося лише в кожного другого хворого, а до Enterobacter cloacae – у 36,6%.

Тільки у 12 дітей 1-ї групи (30,0%) захворювання було спричинене одним збудником (у 5 хворих – Staphylococcus aureus, у 4 – Enterobacter aerogenes, у 3 – Klebsiella pneumoniae), у решти дітей (70,0%) ГКІ була спричинена комбінацією двох умовно-патогенних збудників (Staphylococcus aureus і Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae і Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae і Enterobacter cloacae) чи трьох збудників (Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter cloacae та Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter aerogenes).

У другій віковій групі найчастіше виділяли Klebsiella pneumoniae, Enterobacter aerogenes. Майже втричі рідше виділяли Enterobacter cloacae і в чотири рази рідше – Staphylococcus aureus. Наростання титру антитіл у РА спостерігалось у всіх дітей, у яких виділено Enterobacter aerogenes і Staphylococcus aureus; рідше у дітей з ГКІ, спричинених Klebsiella pneumoniae, і у кожного другого хворого Enterobacter cloacae.

На відміну від дітей 1-ї групи у 2-й групі захворювання достовірно частіше було зумовлено одним умовно-патогенним збудником: Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus. Рідше було виявлено поєднання двох збудників: Klebsiella pneumoniae і Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae і Enterobacter cloacae. Для дітей старших 1 року не були характерні кишкові інфекції, зумовлені Pseudomonas aeruginosa і Proteus mirabilis.

За отриманими результатами у дітей 2-ї групи позитивна РА спостерігалася достовірно частіше, ніж у пацієнтів 1-ї групи.

Виділення культури представника УПМ із випорожнень за одночасно негативної РА до того самого збудника було розцінено як порушення мікробного біоценозу кишечнику; отримання позитивної копрокультури та позитивної РА дало підстави діагностувати ГКІ, спричинену УПМ.

Для вивчення ефективності застосування препарату Ентерожерміна було сформовано 2 групи дітей. До першої (основної) увійшли 40 пацієнтів (середній вік 18,9 міс), які отримували препарат Ентерожерміна, до другої (контрольної) – 20 дітей (середній вік 19,1 міс), які приймали інші пробіотики (табл. 2).

Таблиця 2. Клінічний перебіг ГКІ, спричинених УПМ, на фоні лікування препаратом Ентерожерміна та іншими пробіотиками

	Ентерожерміна, n=40		Інші пробіотики, n=20		p
	Середнє значення	Стандартне відхилення	Середнє значення	Стандартне відхилення	
Тривалість діареї, діб	3,01	0,95	3,92	0,62	0,001
Тривалість блювання, діб	2,11	0,45	3,24	0,75	<0,001
Тривалість лихоманки, діб	1,95	0,38	2,41	0,51	<0,003
Тривалість метеоризму, діб	2,12	0,59	3,31	0,82	<0,001
Копроцитограма:					
– лейкоцити (в полі зору)	2,41	1,13	3,79	1,27	<0,001
– дріжджоподібні гриби (в полі зору)	±		+		
Загальний аналіз крові на 1-шу добу:					
– лейкоцити, 10^9/л	11,2	2,92	11,9	3,07	0,19
– паличкоядерні нейтрофіли, %	10,00	3,62	11,10	3,08	0,12
Загальний аналіз крові на 4-ту добу:					
– лейкоцити, 10^9/л	7,12	2,75	5,83	1,21	0,02
– паличкоядерні нейтрофіли, %	3,74	1,13	4,03	1,24	0,16
Відсутність УПМ у стулі на 4-ту добу (%)	84,0		57,0		0,02

Тривалість основних клінічних симптомів ГКІ (діареї, блювання, лихоманки) у дітей контрольної групи була достовірно вищою, ніж у дітей основної групи, і становила 3,9 доби (95% ДІ 3,55-4,1) проти 3 діб (95% ДІ 2,7-3,3) відповідно. Аналогічно статично достовірні відмінності ($p<0,001$) було виявлено у тривалості блювання, гіпертермічного синдрому, метеоризму. Під час копроскопічного дослідження було виявлено нижчу кількість лейкоцитів у випорожненнях дітей, які отримували препарат Ентерожерміна, порівняно з дітьми контрольної групи: 2,4 (95% ДІ 2,0-2,7) проти 3,7 (95% ДІ 3,1-4,3) відповідно ($p=0,001$). Була виявлена достовірна різниця показників загальної кількості лейкоцитів на 4-ту добу від госпіталізації (табл. 2).

Окрім ефективності препарату Ентерожерміна під час лікування ГКІ, спричинених УПМ, слід відзначити також хороші органолептичні властивості препарату і переносимість. Більшість пацієнтів навіть за наявності вираженого синдрому токсикозу та блювання успішно приймали препарат завдяки невеликому об'єму разової дози (5 мл), відсутності запаху та смаку. Також цей препарат не потребує попереднього розведення та зберігання в особливих умовах.

Список літератури знаходиться в редакції.