Для корреспонденции
Горелов Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий детским клиническим отделением ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: 11123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а
Телефон: (495) 182-09-92

Д.В. Усенко, А.В. Горелов, Р.Л. Битиева

Использование нового синбиотика в лечении кишечных инфекций у детей

ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

В статье представлены результаты комплексной оценки нового синбиотического продукта «Гармония жизни» при острой кишечной инфекции у детей. Показано, что использование данного продукта, содержащего штаммы B. bifidum, B. longum и L. casei, в диетотерапии острых кишечных инфекций «водянистого» типа у детей способствует сокращению длительности анорексии, вялости и диарейного синдрома, а также обеспечивает восстановление баланса кишечной микрофлоры.

Use of new synbiotics in treatment of the intestinal infections among children

D.V. Usenko, A.V. Gorelov, R.L. Bitiyeva

The article deals with the findings of the complex estimate of the new synbiotic product «Life Harmony» to treat acute intestinal infection among children. The authors show that application of this product, containing B. bifidum, B. longum and L. casei strains, in the diet therapy of the acute intestinal infections of «the watery» type among children contributes to the reduction of the duration of anorexia , flabbiness and diarrhea syndrome, as well as provides a complete recovery of the intestinal microflora balance.

Как известно, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека служит средой обитания для разнообразных и многочисленных микроорганизмов, представленных более чем 400 культивируемыми видами. Плотность и разнообразие микробов в ЖКТ человека прогрессивно увеличиваются от желудка (10^{2-3} колониеобразующих единиц (КОЕ)/г содержимого просвета) до толстой кишки (10^{11-12} КОЕ/г содержимого просвета). У здорового взрослого человека в желудочно-кишечном тракте содержится в 10 раз больше бактерий (10^{14}), чем обнаруживается эукариотических клеток во всем организме [5]. При этом общий размер генома разнообразной кишечной флоры в 50–100 раз превышает размер генома человека [6]. Поскольку эти микроорганизмы метаболически активны и непрерывно взаимодействуют не только друг с другом, но с внутренней средой человека, они способны оказывать значительное влияние на постнатальное развитие организма и на состояние его физиологических функций [3, 4].

Известно, что некоторые из микроорганизмов, содержащихся в ЖКТ, оказывают на организм положительное влияние. Другие представители микробов являются вредными и могут вызывать развитие заболеваний человека. В норме обычно существует равновесие между полезными и вредными для здоровья человека микроорганизмами. Однако когда этот тонкий экологический баланс нарушается под действием различных факторов, увеличивается предрасположенность человека к инфекциям и аутоиммунным воспалительным заболеваниям. Одним из таких факторов являются дисбиотические нарушения, которые отмечаются у 95–97% больных с острой кишечной инфекцией (ОКИ). При этом количественно и качественно измененная микрофлора ЖКТ, в основном кишечника, может стать источником интоксикации и сенсибилизации, потенцируя при этом патологические процессы в кишечнике и снижая темпы репаративных процессов в ЖКТ.

Исследования двух последних десятилетий показали, что для оптимизации кишечной флоры, а также для профилактики и лечения ряда болезней можно с успехом использовать введение пробиотиков в рацион питания больных. Пробиотиками называются живые микроорганизмы, которые при поступлении в организм человека в достаточном количестве приносят пользу его здоровью. Чаще всего в качестве пробиотиков используются бифидобактерии и лактобациллы. В клинической практике пробиотики применяются в виде лекарственных препаратов, биологически активных добавок и добавляются в пищевые продукты.

Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности мультиштаммового пробиотического продукта «Гармония жизни» (ООО «Бифилюкс») и определение его влияния на микрофлору кишечника при острых кишечных инфекций у детей.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 50 больных ОКИ детей в возрасте 3–12 лет, госпитализированных в детскую инфекционную больницу № 5 г. Москвы (табл. 1). Все больные получали стартовую терапию (пероральная регидратация, энтеросорбенты, ферментные препараты. Методом случайной выборки все пациенты были распределены на две группы. В основную группу вошли 20 детей (8 мальчиков и 12 девочек), которые на фоне указанной терапии получали дополнительно к рациону питания пробиотический продукт «Гармония жизни», содержащий пробиотические микроорганизмы *B. bifidum*, *B. longum* и *L. casei* (не менее 10^8 КОЕ/мл каждого пробиотического штамма) по 100 мл 2 раза в день в течение 14 дней. Используемый пробиотик является синбиотиком, имеющим рациональную комбинацию пробиотиков и пребиотиков (высокоэтерифицированный яблочный пектин), а также обладает незаменимыми аминокислотами, пониженным (в результате технологического процесса) содержанием лактозы и аллергенов коровьего молока.

В группу сравнения были включены 30 детей (16 мальчиков и 14 девочек), которые на фоне указанной выше терапии с первых дней заболевания дополнительно получали кефир «Агуша» в объеме 200 мл в день. Диагноз и оценка степени тяжести течения ОКИ устанавливали на основании утвержденного Минздравом РФ пособия для врачей [1]. Подробная характеристика сравниваемых групп больных представлена в табл. 1.

Течение ОКИ у большинства детей было гладким, с преобладанием легких форм заболевания (у 65 и 56,7% соответственно). Тяжелые формы ОКИ отмечены лишь у 2 пациентов из группы сравнения. В большинстве случаев дети поступали в стационар в первые два дня заболевания (80 и 83,3% соответственно). Как видно из данных табл. 1, существенных различий по большинству из оцениваемых признаков между исследуемыми группами больных не выявлено, что свидетельствует о сопоставимости групп. ОКИ в этих группах встречается равномерно у детей разного возраста.

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых групп детей

Параметры	Основная группа		Группа сравнения	
	абс.	%	абс.	%
Всего детей	20	100,0	30	100,0
Возраст:				
3–5 года	8	40	8	26,6
6–10 лет	12	60	22	73,4
Клинические формы				
Гастрит	1	5,0	–	–
Гастроэнтерит	12	60,0	21	70,0
Гастроэнтероколит	–	–	3	10,0
Энтероколит	2	10,0	–	–
Энтерит	3	15,0	6	20,0
Колит	–	–	–	–
Пищевая токсикоинфекция	2	10,0	–	–
Тяжесть течения				
Легкая	13	65,0	17	56,7
Среднетяжелая	7	35,0	11	36,7
Тяжелая	–	–	2	6,6
Сроки госпитализации от начала заболевания				
1-е сутки	13	65,0	22	73,3
2-е сутки	3	15,0	3	10,0
3-и сутки	3	15,0	5	16,7
> 4 суток	1	5,0		–
Этиология				
Ротавирус	11	55,0	8	26,6
Другие вирусы (калици-, астра-, норо-, аденовирусы)	3	15,0	5	16,7
Кишечная инфекция неустановленной этиологии	6	30,0	17	56,7

Для сравнительной оценки эффективности пробиотика «Гармония жизни» и традиционного кефира в лечении ОКИ у детей, был проведен анализ динамики купирования и средней продолжительности симптомов интоксикации (тошнота, вялость, снижение аппетита, лихорадка), степени выраженности гастроинтестинальных симптомов (рвота, диарея, метеоризм, боль). Также была проведена экспертная оценка эффективности терапии, для чего были использованы следующие критерии:

- хороший эффект констатировали при исчезновении симптомов болезни в течение 1–3 дней от начала терапии;

- удовлетворительный – при уменьшении выраженности основных симптомов болезни в течение 1–3 дней до начала лечения и последующим выздоровлением без назначения дополнительных лечебных препаратов;
- отсутствие эффекта характеризовалось нарастанием тяжести болезни, потребовавшим применения других средств.

У 15 больных основной группы методом газо-жидкостной хроматографии было проведено изучение динамики метаболитного статуса микрофлоры толстой кишки. При этом проводилось определение динамики содержания уксусной (C_2), пропионовой (C_3), изомасляной (изоC_4), масляной (C_4), изовалериановой (изоC_5), валериановой (C_5), изокапроновой (изоC_6) и капроновой (C_6), суммарного относительного содержания изокислот (р(изоCn)), отношения содержания отдельных изокислот к кислотам с неразветвленной цепью ($\sum$изоCn/Cn), и отдельно отношения изовалериановой кислоты к валериановой кислоте (изоC_5/C_5) у больных исследуемых групп до и после проводимой терапии.

Обработка цифрового материала результатов исследования проводили с использованием программы статобработки Primer of Biostatistics (V.4.03) (S.A. Glantz, USA, 1998). Вычисляли следующие показатели: среднюю арифметическую «М»; среднюю ошибку средней величины «m». Достоверность различий *p* результатов исследования оценивали по критерию Стьюдента.

Начало заболевания у всех детей было острым. У 22% больных первым симптомом заболевания было появление жидкого стула, у 18% – рвоты, а у 60% – сочетания этих симптомов. У 28% больных отмечено повышение температура до субфебрильных цифр, а у 10% – выше 38,5 °С. Дети жаловались на снижение аппетита, слабость, вялость, почти в трети случаев (38%) – на боли в животе и урчание. Частота стула уже в первые сутки заболевания была от 4–6 раз (у 56%) до 10–12 раз (у 22%). В большинстве случаев (у 20 детей основной группы и у 73 детей группы сравнения) стул был жидкий, обильный, без патологических примесей.

Использование расширенного комплекса диагностических методов (вирусологических, бактериологических, полимеразной цепной реакции) позволило расшифровать этиологию диареи у 27 (54%) больных. При этом ротавирусная инфекция являлась наиболее частым (в 38% случаев) этиологическим фактором диареи. Вторыми по значимости выступали другие возбудители вирусных диарей – калици-, астра-, норо-, аденовирусы, обнаруженные в фекалиях у 16% детей. Этиологический фактора ОКИ не был установлен у 46% пациентов.

Результаты и обсуждение

Клиническое наблюдение за группой больных, получавших синбиотик «Гармония жизни», позволило сделать заключение о хорошей переносимости: ни у одного больного не было отмечено появления аллергических реакций, или отказа от приема препарата.

Изучение динамики симптомов инфекционного токсикоза в зависимости от проводимой терапии показало, что включение синбиотика «Гармония жизни» в комплексную терапию способствовало сокращению длительности анорексии (табл. 2). При этом, к концу третьих суток лечения аппетит полностью восстанавливался у 80% больных основной группы, и лишь у 53,3% – группы сравнения (*p*=0,002). Клиническая эффективность использования пробиотика проявлялась и в более быстром купировании вялости. Ее длительность была меньше в основной группе (2,85±0,82 сут. и 3,2±0,8), а различия были близки к достоверным – *p*=0,068. Уже к концу 3 су-

Таблица 2. Длительность симптомов инфекционного токсикоза у детей исследуемых групп

Показатель	Основная группа, *n*=20		Группа сравнения, *n*=30		*p*
	частота, %	продолжительность, сут (M±m)	частота, %	продолжительность, сут (M±m)	
Сниженный аппетит	85,0	2,73±0,77	73,3	3,38±1,12	0,002
Вялость	75,0	2,85±0,82	66,7	3,2±0,8	0,068
Лихорадка	70,0	2,97±0,71	76,6	3,14±0,83	0,255

Таблица 3. Длительность симптомов поражения ЖКТ у детей исследуемых групп (M±m)

Показатель	Основная группа, *n*=20		Группа сравнения, *n*=30		*p*
	частота, %	длительность, сут	частота, %	длительность, сут	
Рвота	75	2,43±0,62	80	2,68±0,46	0,64
Диарея	85	3,3±0,81	100	4±0,81	0,001
Метеоризм	70	2,67±0,72	76,6	2,98±0,81	0,067

ток лечения вялость исчезла у 86,7% детей основной группы, а в группе сравнении – лишь у 55% детей (p=0,073). Несмотря на то что на третьи сутки лечения температура нормализовалась у 87,5% больных основной группы, и только у 65,2% группы сравнения, ее средняя продолжительность достоверно не различалась, и составляла 2,97±0,71 и 3,14±0,83 сут соответственно (p=0,255).

Таким образом, у детей старше 3 лет использование синбиотика «Гармония жизни» в остром периоде ОКИ способствует сокращению по сравнению с детьми того же возраста из группы продолжительности симптомов интоксикации, и, в частности, анорексии и вялости. Однако примененный пребиотик не оказывает у детей исследуемых групп существенного влияния на длительность температурной реакции.

При анализе динамики купирования функциональных нарушений со стороны ЖКТ было установлено, что у детей различных групп при легких и среднетяжелых формах ОКИ; не было выявлено существенных различий в клинической картине заболевания, сроки и посуточная динамика купирования рвоты были в исследуемых группах детей практически одинаковыми (табл. 3).

Наиболее интересным представлялось оценить динамику купирования диареи в зависимости от выбранной терапии. Было установлено, что при включении синбиотика «Гармония жизни» в комплексную терапию ОКИ купирование диарейного синдрома наблюдалось более чем у половины (64,7%) пациентов уже к концу 3 сут лечения, в то время как в группе сравнения – лишь у 26,7% пациентов (p=0,013). Средняя продолжительность диарейного синдрома была достоверно меньше у больных основной группы, чем у больных группы сравнения, получавших кефир – 3,3±0,81 и 4±0,81 сут соответственно (p=0,001). На 5-й день лечения клиническое выздоровление и нормализация стула наступали у всех больных основной группы и только у 93,3% группы сравнения.

При оценке клинической эффективности лечения ОКИ у детей основной группы и группы сравнения было установлено, что хороший терапевтический эффект достоверно выше у больных в основной группы (75%), чем у больных в группе сравнения (53,3%) (p=0,021) (табл. 4). При этом в первые три дня лечения у 76,% больных полностью исчезали симптомы инфекционного токсикоза (вялость – у 86,7%, сниженный аппетит – у 76,5%, лихорадка – у 85,7% больных) и дисфункции ЖКТ (рвота – у 100%, диарейного синдрома – у 64,7%, а также метеоризма – у 71,8% пациентов). К концу третьих суток лечения выздоровление было отмечено у 55% пациентов, получавших синбиотик «Гармония жизни», и только у 26,7% детей, в диетотерапию которых был включен кефир. У 25% больных основной группы и у 46,7% детей группы сравнения эффективность терапии была оценена как удовлетворительная, что выражалось в уменьшении выраженности основных симптомов болезни в течение 1–3 дней от начала лечения с выздоровлением без назначения дополнительных лечебных препаратов.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что использование с первых дней заболевания синбиотика «Гармония жизни» в комплексной терапии ОКИ преимущественно с водянистым стулом сокращает длительность заболевания, обеспечивает более быстрое купирование симптомов интоксикации

Таблица 4. Оценка клинической эффективности лечения ОКИ у детей исследуемых групп

Клиническая эффективность	Основная группа, n=20	Группа сравнения, n=30	p
Хорошая	15 (75%)	16 (53,3%)	0,021
Удовлетворительная	5 (25%)	14 (46,7%)	0,122
Отсутствие эффекта	0	0	0

Таблица 5. Динамика показателей метаболической активности микрофлоры толстой кишки у детей основной группы (M±m)

Заболевание	Уксусная кислота	Пропионовая кислота	Масляная кислота	АИ	изоC_5/C_5	∑изоCn/Cn	p(изоCn)
Норма	0,624±0,009	0,189±0,008	0,186±0,004	-0,576±0,012	до 2,1 ед	0,430±0,011	0,059±0,011
1-я подгруппа до лечения	0,738±0,009*	0,071±0,009*	0,190±0,007	-0,381±0,012*	1,9±0,3	0,165±0,011*	0,027±0,011*
2-я подгруппа до лечения	0,545±0,010*	0,220±0,010*	0,235±0,008*	-0,846±0,012*	2,6±0,4*	0,441±0,012	0,099±0,009*
1–2-я подгруппы после лечения	0,609±0,011**	0,191±0,009**	0,200±0,009**	-0,622±0,011**	1,5±0,2**	0,430±0,011	0,054±0,03**

Примечание. * – p<0,05 в сравнении показателей с нормой;
** – различия достоверны (p<0,05) при сравнении показателей до и после лечения.

(вялости и анорексии) и поражения кишечника (диареи), а также повышает клиническую эффективность лечения.

Для оценки биоценозкорригирующей и реабилитационной эффективности пробиотического продукта «Гармония жизни» было исследовано методом газо-жидкостной хроматографии содержание отдельных короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) и их суммарного количества в фекалиях у 15 больных основной группы до и после лечения. Установлено, что в остром периоде заболевания наблюдается снижение абсолютного содержания отдельных кислот и их суммарного количества в кале и составляет 5,6±1,8 мг/г (при норме 10,5±2,1 мг/г).

Это может свидетельствовать как о нарушении утилизации данных кислот колоноцитами вследствие измененной моторно-эвакуаторной функции кишечника, обусловленной диарейным синдромом, так и являться следствием измененной активности и численности различных популяций микроорганизмов индигенной толстокишечной микрофлоры.

После проведенного курса лечения выявлена тенденция к нормализации суммарного абсолютного содержания КЖК (до 7,6 мг/г) за счет достоверного повышения отдельных короткоцепочечных жирных кислот: уксусной (C_2), пропионовой (C_3), изомасляной (изоC_4), масляной (C_4), изовалериановой (изоC_5), валериановой (C_5), изокапроновой (изоC_6) и капроновой (C_6) кислот. Данный факт свидетельствует о восстановлении функциональной активности и численности микрофлоры толстой кишки.

Были изучены профили C_2–C_4 кислот (уксусной, пропионовой и масляной), вносящих основной вклад в общий пул КЖК, и рассчитаны значения анаэробного индекса (АИ), отображающего окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды, у больных на фоне лечения, а также у практически здоровых лиц.

По результатам изучения профилей кислот и значений АИ в остром периоде заболевания, обследованные больные основной группы были разделены на 2 подгруппы (табл. 5):

1-я подгруппа – с исходным повышением уровня уксусной кислоты и отклонением значений АИ в область слабо отрицательных значений,

2-я подгруппа – с исходным повышением уровней пропионовой и масляной кислот, и отклонением значений АИ в область резко отрицательных значений.

Повышение уровня уксусной кислоты связано с резкой активизацией аэробных микроорганизмов, представителей факультативной и остаточной (условно-патогенной) микрофлоры, что приводит к увеличению продукции токсичных форм кислорода и «аэробизации» внутриполостной среды, и подтверждается значениями окислительно-восстановительного потенциала среды, выраженного показателями АИ.

Повышение уровня пропионовой и масляной кислот, выявленное во 2-й подгруппе в остром периоде заболевания, свидетельствует об увеличении численности и активности анаэробного звена микрофлоры, представленного популяциями микроорганизмов родов *Bacteroides*, *Clostridium*, эубактерий, фузобактерий и др., в основном их условно-патогенных штаммов [2].

К этому же выводу приводит анализ показателя АИ, свидетельствующего о смещении значений окислительно-восстановительного потенциала среды в область резко отрицательных значений, где перестают работать терминальные ферредоксинсодержащие дыхательные ферменты облигатных анаэробов и происходит активизация условно-патогенных штаммов анаэробов.

После курса лечения пациентов 1-й и 2-й подгруппы отмечается формирование нормального профиля КЖК, что демонстрирует восстановление активности и численности молочнокислой флоры (бифидо- и лактобактерий) и облигатных штаммов анаэробных микроорганизмов (бактероидов, клостридий и т.д.).

Также после курса лечения отмечается смещение АИ в область нормальных значений (в первой подгруппе – из слабо отрицательной области в более отрицательную, и наоборот – во второй подгруппе).

Как было отмечено выше, это обеспечивает условия для нормальной и эффективной жизнедеятельности облигатной микрофлоры.

Результаты изучения суммарного относительного содержания изокислот (р(изоCn)), отношения содержания отдельных изокислот к кислотам с неразветвленной цепью (∑изоCn/Cn), и отдельно отношения изовалериановой кислоты к валериановой кислоте (изоC_5/C_5) у больных исследуемых групп до и после проводимой терапии представлены также в табл. 5. Как видно из таблицы, у больных 1-й подгруппы исходно отмечается снижение суммарного относительного содержания изокислот и отношения содержания отдельных изокислот к кислотам с неразветвленной цепью, что свидетельствует об угнетении аэробных и анаэробных штаммов микроорганизмов, обладающих протеолитической активностью.

Во 2-ой подгруппе напротив отмечено повышение содержания изокислот и отдельно отношения изовалериановой кислоты к валериановой кислоте, что свидетельствует об активизации условно-патогенных штаммов микроорганизмов – протеолитиков, причем в ряде случаев гемолитических, о чем свидетельствует повышение показателя изоC_5/C_5.

На фоне приема синбиотического продукта «Гармония жизни» значения данных параметров достоверно изменяются в сторону нормальных значений, что также свидетельствует о восстановлении кишечного микробиоценоза.

На основании полученных данных можно придти к следующим заключениям:

• Использование синбиотика «Гармония жизни», разработанного на основе молочной сыворотки и содержащего штаммы *B. bifidum*, *B. longum* и *L. casei*, в диетотерапии ОКИ «водянистого» типа у детей способствует сокращению длительности анорексии и вялости, диарейного синдрома.

• На фоне приема указанного синбиотического продукта происходят положительные изменения микробиоценоза толстой кишки, выражающиеся в снижении активности или элиминации условно-патогенных штаммов как аэробных, так и анаэробных штаммов микроорганизмов.

• Применение синбиотического продукта «Гармония жизни» изменяет параметры внутриполостной среды толстой кишки, что обеспечивает условия для нормальной и эффективной жизнедеятельности облигатных индигенных микроорганизмов, и выражается положительной динамикой значений АИ.

Литература

1. *Горелов А.В., Милютина Л.Н., Усенко Д.В.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей. – М., 2005. – 89 с.
2. *Готтшалк Г.* Метаболизм бактерий. – М.: Мир, 1982. – 232 с.
3. *Gruaner F., Malagelada J.R.* Gut flora in health and disease // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 512–519.
4. *Hart A.L., Stagg A.J., Frame M. et al.* Review article: the role of the gut flora in healg and disease, and its modification as therapy // Aliment Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16. – P. 1383–1393.
5. *Holzapfel W.H., Hebrer P., Snel J. et al.* Overview of gut flora and probiotics // Int. O. Food Microbiol. – 1998. – Vol. 41. – P. 85–101.
6. *Hooper L.V., Gordon J.L.* Commensal host-bacterial relationships in the gut // Science. – 2001. – Vol. 292. – P. 1115–1118.