

Эффективность применения пробиотика «Пробифор» при лечении больных с острыми кишечными инфекциями и хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Грачева Н.М., Аваков А.А., Гаврилов А.Ф., Соловьева А.И., Щербаков И.Т.
Клинический отдел МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского

Новые лекарственные препараты. – 2004. - Выпуск 1, С. 3-10.

Применение препаратов - пробиотиков, оказывающих терапевтическое действие через регуляцию микрофлоры кишечника, в последние десятилетия привлекает пристальное внимание врачей и специалистов различного профиля [1-4]. Возросший интерес связан как со снижением эффективности антибиотиков и химиопрепаратов у больных с гастроинтестинальной патологией, так и с нарастанием осложнений и побочных реакций при их использовании. Увеличивается резистентность штаммов шигелл, сальмонелл, патогенных эшерихий, условно патогенных микроорганизмов к ампициллину, сульфаниламидам, хлорамфениколу, цефалоспорином, аминогликозидам, традиционно используемым в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). С другой стороны эффективность действия пробиотиков первого поколения (бифидумбактерина, лактобактерина) с годами также претерпевает изменения: в связи с усугублением у населения дисбиотических нарушений в кишечнике, данные препараты уже не настолько результативно корректируют микрофлору кишечника, как двадцать-тридцать лет тому назад [5]. Поэтому, в настоящее время, чрезвычайно актуальным является разработка и создание новых пробиотиков, способных оказывать этиопатогенетическое действие при заболеваниях гастроинтестинальной системы. Последним биотехнологическим достижением в конструировании пробиотиков стало создание сорбированных препаратов.

Пробиотик «Пробифор» (ЗАО «Партнер») содержит лиофильно высушенные микробные клетки *Bifidobacterium bifidum*, антагонистически активного штамма №1, иммобилизованные на микрочастицах активированного угля в виде микроколоний в количестве не менее 5×10^8 колониеобразующих единиц (КОЕ) бифидобактерий и не более 0,89 г лактозы в пакете. Лактоза (молочный сахар) является фармакологической субстанцией и входит в состав большого количества фармакологических препаратов и биологически-активных добавок, не вызывая отрицательных реакций в организме человека. Лактоза необходима для роста бактерий нормофлоры кишечника и именно это её свойство использовано при создании препарата «Пробифор». Такой препарат с большим содержанием сорбированных микробных тел (микроколоний) активно колонизирует слизистую оболочку кишечника за счет создания высокой локальной концентрации бифидобактерий и более сильных гидрофобных и электростатических взаимодействий самих микроорганизмов и углеродных частиц с поверхностными структурами кишечной стенки. Искусственно созданные микроколонии иммобилизованных бифидобактерий также способствуют лучшему сохранению препарата при прохождении по желудочно-кишечному тракту.

Целью настоящего исследования служило проведение оценки клинико-лабораторной эффективности пробиотика «Пробифор» у больных с острыми кишечными инфекциями (ОКИ), вирусными гепатитами (ВГ) и хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта с выраженными явлениями дисбактериоза кишечника.

Материалы и методы. Испытания пробиотика «Пробифор» проведены в клинике Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского на базе 1 клинической инфекционной больницы г. Москвы. Под наблюдением находилось 106 взрослых больных (63 мужчины и 43 женщины); в возрасте до 20 лет - 21, от 21 до 40 – 51, старше 40 – 34 пациента с ОКИ, вирусными гепатитами, хроническими гастроэнтерологическими заболеваниями. Тяжесть течения заболевания у 22 пациентов была легкой, у 84 – средне - тяжелой.

Из всех наблюдаемых пациентов 42 больных (ОКИ – 16, хронические заболевания ЖКТ – 4, вирусные гепатиты – 22 пациента) получали пробифор на фоне проведения базисной терапии; 64 пациента (ОКИ) получали только базисную терапию без применения пробиотических препаратов. Базисная терапия включала средства пероральной и парентеральной регидратации, дезинтоксикационную терапию, десенсибилизирующие препараты, витамины и симптоматические средства.

Пробифор назначался по 1 пакету на прием 2-3 раза в день, Продолжительность назначения пробифора составила 5-7 дней у больных с ОКИ и ВГ и до 10-14 дней у пациентов с хроническими заболеваниями ЖКТ с выраженным дисбактериозом кишечника.

Эффективность лечения больных с ОКИ (шигеллез, сальмонеллез, пищевые токсикоинфекции (ПТИ) неустановленной этиологии), ВГ, хроническими заболеваниями ЖКТ оценивалась по клинико-лабораторным данным.

В настоящей работе части пациентов с ОКИ проведена ректороманоскопия с забором биоптатов слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) с их последующим морфологическим и морфометрическим изучением. Проведено исследование 26 биоптатов (16 - до лечения и 4 после лечения пробифором в сравнении с 8 после базисной терапии без пробиотиков). Биоптаты СОТК фиксировали 10% нейтральным забуференным формалином по Лилли и заливали в парафин. Серийные гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином Эрлиха и эозином; комбинированной окраской – альциановым синим и гематоксилином Эрлиха и эозином; основным коричневым по Шубичу; прочным красным В по Пирсу.

Статистическая обработка результатов проводилась методами вариационной статистики. Достоверными считались различия при уровне значимости $(P) < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Результаты данного исследования показали, что включение в комплексную базисную патогенетическую терапию заболеваний ЖКТ пробифора заметно уменьшало клинические

проявления заболеваний и сокращало их длительность. У больных быстро улучшалось общее состояние и самочувствие, снижалась температура, прекращалась диарея, исчезали боли и урчание в животе. При проведенном сравнительном анализе полученных клинических результатов у лиц с ОКИ установлено, что достоверно лучшие показатели: сокращение продолжительности интоксикационного синдрома, более короткие сроки нормализации стула, прекращения болей и урчания животе, имели место у пациентов, получавших пробифор ($P < 0,01$) (табл.1).

При лечении 22 больных с вирусным гепатитом с назначением пробифора основные клинические симптомы, связанные с нарушением микрофлоры кишечника, купировались в короткие сроки: продолжительность интоксикационного синдрома составила $3,9 \pm 0,17$ дня, нормализация стула происходила в среднем в $3,5 \pm 0,17$ дней. У пациентов с хроническими заболеваниями ЖКТ (хронический гастрит, хронический колит, хронический холецистопанкреатит), имевшими выраженные изменения в микробиоценозе кишечника и получавшими пробифор, срок лечения удлинялся до 14 дней. Это позволило достигнуть более выраженного и стабильного клинического эффекта (снятие болевого синдрома и метеоризма, нормализация стула).

Проведенные бактериологические исследования показали, что как у больных ОКИ, так и у больных ВГ, получавших пробифор, наблюдались положительные сдвиги в состоянии микрофлоры кишечника: уменьшалась частота лиц с дисбактериозом 4-ой степени и возрастало число пациентов с нормальными и слабо измененными (1 степень дисбактериоза) показателями кишечного микробиоценоза (табл.2). Разница до и после лечения в частоте встречаемости случаев норма + 1-я степень дисбактериоза, как и частоты встречаемости 4-ой степени дисбактериоза кишечника достоверна ($p < 0,05$). В группе, получавшей базисную терапию, изменений в состоянии микрофлоры до и после лечения фактически не было.

Анализ динамики количественного содержания различных видов микроорганизмов в фекалиях до и после лечения пробифором показал увеличение лактобацилл в 12,5% и 22,7% и, особенно, бифидобактерий в 75,0% и 81,8% (при ОКИ и ВГ). Отмечалось незначительное снижение условнопатогенных микроорганизмов (протей, стафилококка, синегнойной палочки, дрожжеподобных грибов р. Кандида) в фекалиях, но более значимое прекращение выделения клебсиелл (в 75%). Имела место стопроцентная санация кишечника от облигатно патогенных бактерий – шигелл и сальмонелл (рис.1).

По результатам морфологического и морфометрического исследований выявлено, что у больных с ОКИ в разгар болезни в СОТК имела место картина острого катарально-геморрагического колита. При этом 70,8% учитываемых морфометрических показателей отличались от нормы. После проведения базисной терапии сохранялся выраженный катаральный колит. Использование пробифора способствовало уменьшению толщины СОТК и оказывало весьма выраженное действие на процессы репарации в СОТК, вызывая нормализацию почти 75% учитываемых морфометрических показателей, устраняя дистрофические процессы поверхностного эпителия и кишечных желез. Препарат приводил к снижению инфильтрации эпителиоцитов лимфоцитами, эозинофильными и нейтрофильными гранулоцитами. Активируя митотическую активность эпителиоцитов герминативных зон кишечных желез, препарат сохранял ее на высоком уровне даже после окончания курса комплексной терапии. Пробифор активировал местный иммунитет, доказательством чего служит высокое содержание в собственной пластинке СОТК плазмочитов и макрофагов. При применении пробифора имела место более значимая репарация СОТК в сравнении с базисной терапией. Таким образом, пробифор устранял выраженность воспаления, переводя острый катарально-геморрагический колит в острый катаральный колит в стадии завершения патологического процесса и стимулировал действие факторов неспецифической и специфической местной защиты.

В заключение следует отметить, что случаев непереносимости пробифора не было, в т.ч. у лиц с недостаточностью поджелудочной железы или выраженным энтеритом.

ВЫВОДЫ.

1. Отечественный пробиотик «Пробифор», выпускаемый ЗАО «Партнер» (Москва), может успешно применяться у взрослых больных острыми кишечными инфекциями, вирусными гепатитами, хроническими болезнями ЖКТ с выраженным дисбактериозом кишечника.
2. При указанной патологии благодаря назначению пробифора достигаются высокие клинические результаты: быстро исчезают диспептические явления и нормализуется стул, снижается интоксикационный синдром.
3. При применении пробифора наступают выраженные положительные сдвиги в состоянии микробиоценоза кишечника, Отмечено значимое снижение случаев дисбактериоза IV степени и возрастание числа больных с нормальными показателями кишечной флоры и слабо выраженными дисбиотическими явлениями I степени. На фоне применения пробифора количественно изменялась индигенная микрофлора кишечника, в частности значительно увеличивалось содержание бифидобактерий. Также имела место санация большого от облигатно патогенных бактерий – шигелл и сальмонелл, и значительное снижение частоты выделения клебсиелл.
4. Клинико-морфологические исследования показали усиление репаративных процессов в слизистой оболочке толстой кишки с активацией факторов локального иммунитета при применении пробифора у больных с острыми кишечными инфекциями.

Список литературы.

1. Бондаренко В.М., Боев Б.В., Лыкова Е.А., Воробьев А.А. / Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта. // Росс. журн. гастроэнт., гепатол. и колонопроктол.-1998.-№1.-С.66-77.
2. Гончарова Г.И. / Бифидофлора человека и необходимость ее оптимизации. // В кн.: Бифидобактерии и их использование в клинике, медицинской промышленности и сельском хозяйстве.-М.,1986.-С.10-17.
3. Грачева Н.М., Гаврилов А.Ф., Исполатовская Э.О. и др. / Клиническая эффективность бифидосодержащих препаратов из новых штаммов у больных с острыми и хроническими заболеваниями кишечника // Сб.науч.трудов МНИИЭМ.-М.-С.116-122.

4. Грачева Н.М., Гаврилов А.Ф., Щербаков И.Т., Леонтьева Н.И. / Эффективность коротких курсов лечения бактериальными биопрепаратами у больных с острыми кишечными инфекциями // Новые лекарственные препараты. – 1990.-Вып.5.-С.9-16.
5. Григорьев А.В., Бондаренко В.М., Абрамов Н.А. и др. Разработка и клиническая оценка пробиотика бифидумбактерина форте. // Журн. микробиол., эпидемиол, иммунобиол.-1997.-№3.-С.92-96.

Таблица 1.

Сроки исчезновения основных клинических симптомов у больных ОКИ на фоне лечения пробифором

Клинические симптомы	Пробиотики	Сроки купирования симптомов при ОКИ (в днях)	Уровень значимости
Длительность интоксикации	Пробифор	2,5±0,08	P < 0,01
	Базисная терапия	3,8±0,42	
Длительность болей и урчания в животе	Пробифор	2,5±0,08	P < 0,001
	Базисная терапия	5,9±0,37	
Нормализация стула	Пробифор	2,6±0,08	P < 0,01
	Базисная терапия	4,8±0,42	

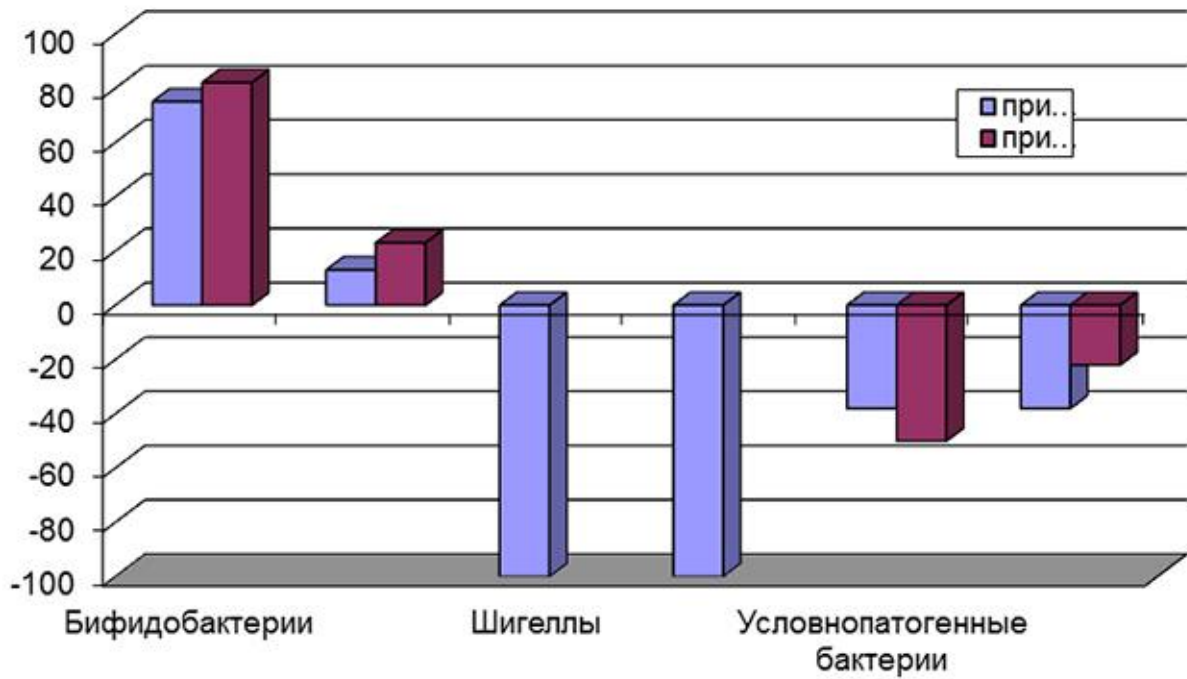
Таблица 2.

Состояние микрофлоры кишечника у больных ОКИ и вирусным гепатитом на фоне лечения пробифором

Лечение	Время обследования	Нормобиоценоз (в%)	Дисбактериоз (в %)	Степень дисбактериоза (в %)			
				1	2	3	4
Состояние микрофлоры кишечника у больных ОКИ, получавших пробифор							
Пробифор	до лечения	0	100	12,5±8,5*	18,8±10,1	31,3±12,0	37,5±12,5*
	после лечения	31,3±12,0*	68,7	25,0±11,2*	32,5±8,5	25,0±11,3	6,3±6,3*
Состояние микрофлоры кишечника у больных вирусным гепатитом, получавших пробифор							
Пробифор	до лечения	0	100	17,4±8,1*	30,4±9,8	4,3±4,3	47,8±10,6*
	после лечения	26,1±9,4*	73,9	17,4±8,1	8,7±6,0	34,8±10,2	13,0±4,7
Состояние микрофлоры кишечника у больных ОКИ, получавших базисную терапию							
Базисная терапия	до лечения	0	100	6,3±4,3	31,3±8,2	43,8±8,8	18,6±6,9
	после лечения	6,3±4,3	93,7	12,6±5,8	21,9±7,3	43,8±8,8	15,6±6,4

** - различия достоверны при не менее, чем p<0,05

Рис.1. Увеличение нормальной и снижение патогенной и условнопатогенной микрофлоры в фекалиях после лечения пробиотиком (в % к числу обследований)



По оси абсцисс. Микрофлора фекалий.

По оси ординат. Процентное увеличение/снижение выделения микроорганизмов из кишечника.