

## Пробиотики в комплексной терапии кишечных инфекций у детей.

Учайкин В.Ф., Гаспарян М.О., Новокшонов А.А., Мацулевич Т.В., Портных О.Ю.  
Российский Государственный Медицинский Университет, Москва

*Биопрепараты, 2001, № 1, С. 4-6*

Острые кишечные инфекции (ОКИ) у детей занимают одно из ведущих мест в инфекционной патологии во всем мире. В Российской Федерации в последние годы по заболеваемости на 100 тыс. населения они стойко занимают 4-е место в общей структуре инфекционных болезней. Достаточно высокой остается и смертность от кишечных инфекций, особенно в раннем детском возрасте. Поэтому, проблема этиопатогенетической терапии ОКИ остается одной из актуальных в педиатрии.

Традиционное использование в лечении ОКИ антибиотиков и химиопрепаратов антибактериального действия часто не дает желаемого клинического и saniрующего эффекта. Кроме того, антибиотикотерапия, особенно при нерациональном ее использовании, может привести к нежелательным последствиям (токсическому поражению различных органов и систем, дисбактериозу кишечника, затяжному течению, развитию эндогенной инфекции и т. д.). Поэтому, в последние годы большое внимание уделяется изучению клинической эффективности и разработке новых методов и схем лечения ОКИ без использования антибиотиков. В этом отношении, как показали наши и другие клинические исследования, перспективными оказались пробиотики, в первую очередь, бифидосодержащие лекарственные препараты (бифидумбактерин форте, пробифор) в повышенной (ударной) суточной дозе.

### Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 114 больных ОКИ в возрасте от 3 мес. до 14 лет, в комплексном лечении которых в качестве единственного средства этиотропной терапии были использованы пробиотики: биоспорин (20 больных) и энтерол (30 больных) 5-7-дневным курсом, бифидумбактерин форте (32 больных) по 105, 120 и 150 доз/сутки 1-2-дневным курсом, пробифор (32 больных) по 15 доз/сутки также 1-2-дневным курсом. Препарат "Пробифор" является новой лекарственной формой бифидумбактерина форте - в одном порошке препарата содержится  $5 \times 10^8$  КОЕ бифидобактерий, что соответствует 10-ти порошкам "обычного" бифидумбактерина форте. Группами сравнения служили больные ОКИ, получавшие традиционную терапию антибиотиками (20 больных) и химиопрепаратами (30 больных).

Группы больных подбирались по случайному алфавитному принципу и были сопоставимы по возрасту, тяжести заболевания, топике поражения желудочно-кишечного тракта (энтерит, энтероколит и т.д.) и типу диарейного синдрома ("инвазивная", "секреторная" диарея и др.). Большинство (77,2%) больных, находившихся под нашим наблюдением, были детьми раннего (41,3%) и дошкольного (25,9%) возраста со среднетяжелыми формами кишечной инфекции (57,5%). Тяжелые формы ОКИ имели место у 8 (4,9%) больных. Этиологический диагноз ОКИ на основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных (бактериологических и серологических) был установлен у 21,2% больных (шигеллез Зонне и Флекснера у 20, сальмонеллез - у 14 больных).

Все больные, независимо от метода и схемы лечения, получали общепринятую "базисную" терапию (диета, оральная регидратация, ферменты, симптоматические средства и др.). Из лечения больных, получавших пробиотики, были исключены энтеросорбенты и другие средства этиотропной терапии.

### Результаты и обсуждение

Пробиотики биоспорин и энтерол, как единственные средства этиотропной терапии, были использованы нами в комплексной терапии легких (19 больных) и среднетяжелых (31 больной) форм кишечных инфекций. Сравнительный анализ клинической эффективности показал, что при лечении ОКИ энтеролом сокращается средняя продолжительность рвоты (до  $1,4 \pm 0,2$  дня) и диарейного синдрома (до  $4,43 \pm 0,8$  дня), по сравнению с больными, получавшими химиопрепараты (фуразолидон), у которых эти показатели составили соответственно -  $2,7 \pm 0,5$  и  $5,27 \pm 0,7$  дня. Различий в средней продолжительности симптомов интоксикации и лихорадки мы не выявили. Однако, в группе больных, получавших энтерол, быстрее происходила нормализация частоты и характера стула, особенно, в первые три дня от начала лечения. Так, на третий день от начала лечения энтеролом у 14 из 25 больных (56%) жидкий водянистый характер испражнений сменился на кашицеобразный, а на 5-й день - у 13 (43,3%) больных наступила стойкая нормализация стула, в то время как в группе сравнения это произошло лишь у 37,5% и 23,3% больных. Средняя продолжительность диарейного синдрома при лечении ОКИ энтеролом составила  $4,43 \pm 0,8$  дня, а в группе сравнения -  $5,27 \pm 0,7$  дня. При лечении энтеролом, в отличие от фуразолидона, быстрее исчезают клинические проявления метеоризма и патологические примеси в стуле (слизь, зелень, не переваренные комочки пищи, кровь). Так, уже на 3-й день лечения энтеролом они исчезли у 11 из 17 больных (64,7%), а в группе сравнения - лишь у 3 (9,8%) из 16 больных. Следует отметить, что наряду с выраженным положительным влиянием энтерола на динамику диарейного синдрома при легких формах ОКИ, у 11 из 17 больных со среднетяжелыми формами в первые три дня лечения динамика отсутствовала (у 8) или даже имело место нарастание тяжести клинических проявлений ОКИ (у 3), что послужило основанием для включения в комплексную терапию других лекарственных препаратов.

Сравнительный анализ клинической эффективности биоспорина при ОКИ у детей показал, что он является более эффективным и при среднетяжелых формах заболевания, чем энтерол и фуразолидон. Средняя продолжительность симптомов интоксикации и эксикоза при лечении биоспорином составила  $3,2 \pm 0,5$  дня, диарейного синдрома -  $4,3 \pm 0,4$  дня. На 2-3-й день от начала лечения биоспорином нормализация частоты и

характера стула наступила у 30% больных, на 4-5-й - у 70% больных, в то время как при лечении энтеролом соответственно у 13% и 43% больных, фуразолидоном - у 0% и 30% больных.

Бифидумбактерин форте в суточной дозе  $10^5$  (60 и 45 доз с интервалом 10-12 ч), 120 доз (60, 30 и 30 доз с интервалом 4 и 6 ч) и 150 доз (по 50 доз 3-кратно с интервалом 2-3-4 ч, в зависимости от частоты кормления ребенка) был включен в комплексную терапию ОКИ в начальном периоде заболевания (в первые 2-3 дня болезни). Основную группу больных (60%) составили дети в возрасте 1-7 лет и со среднетяжелыми формами ОКИ (70%). Исследованиями было установлено, что независимо от суточной дозы препарата, возраста больных и тяжести заболевания практически у всех детей уже на 2-3 сут. от начала лечения существенно уменьшались или полностью исчезали симптомы интоксикации и эксикоза, лихорадка, улучшалось самочувствие и аппетит, существенно сокращалась частота и улучшался характер стула. Клиническая эффективность импульсной бифидотерапии ОКИ у детей ударными дозами возрастала с увеличением суточной дозы препарата. Так, abortивное течение ОКИ с клиническим выздоровлением на 3-4 день от начала лечения имело место с увеличением суточной дозы у 25%, 30% и 40% больных соответственно. Средняя продолжительность симптомов интоксикации и эксикоза при лечении ОКИ у детей бифидумбактерином форте по 150 доз в сутки составила  $2,7 \pm 0,42$  дня, лихорадки -  $1,6 \pm 0,43$  дня, диарейного синдрома  $3,3 \pm 1,52$  дня, в то время как при лечении ОКИ антибиотиками и химиопрепаратами эти показатели составили соответственно -  $5,38 \pm 0,8$  дня,  $3,4 \pm 0,2$  дня и  $6,9 \pm 0,8$  дня. При статистической обработке эти различия были достоверными ( $T > 2,0$ ).

Сравнительный анализ динамики клинических симптомов ОКИ при лечении бифидумбактерином форте по 150 доз в сутки, в отличие от антибиотикотерапии, показал, что бифидумбактерин форте оказывает более быстрый и выраженный дезинтоксикационный, гипотермический и антидиарейный эффект. Уже на 3-й день лечения у всех больных нормализуется температура тела, исчезают симптомы интоксикации и эксикоза (у 90%), в то время как при лечении антибиотиками в эти сроки у 45% больных сохраняется лихорадка и умеренной выраженности симптомы интоксикации. На 3-4 сут. от начала лечения ударной дозой бифидумбактерина форте у 70% больных наступает клиническое выздоровление. При лечении же антибиотиками клиническое выздоровление в эти сроки имело место лишь у 3 из 20 больных (15%), а у 9 больных (45%) неустойчивый характер стула сохранялся до 7-2 дня от начала лечения.

Проведенное нами изучение клинической эффективности нового препарата "Пробифор" 1-2-дневным курсом по 15 доз/сутки ( по 5 доз на прием 3-кратно с интервалом 3-4 ч) у 5 больных с легкими, у 13 - со среднетяжелыми и у 2-х с тяжелыми формами ОКИ не выявило существенных различий ( $T < 2,0$ ) клинической эффективности по сравнению с бифидумбактерином форте в суточной дозе 150 доз. При использовании в комплексном лечении ОКИ пробифора имелась лишь тенденция к укорочению средней продолжительности симптомов интоксикации ( $2,05 \pm 0,4$  дня) и диарейного синдрома ( $2,9 \pm 1,2$  дня). Было также выявлено, что при использовании в комплексе лечения ОКИ пробифора уже к концу 1-х на 2-е сут от начала лечения существенно сокращается средняя частота стула (с  $6,2 \pm 1,6$  раз/сутки до  $3,5 \pm 1,4$  раз/сутки), в то время как при лечении ОКИ бифидумбактерином форте у половины больных существенного сокращения частоты и улучшения характера стула мы не выявили. Однако, начиная со 2-х сут от начала лечения бифидумбактерином форте, динамика нормализации стула становилась аналогичной, как и при лечении пробифором. Отсутствие сокращения частоты стула и улучшения его характера только в 1-е сутки от начала лечения бифидумбактерином форте, по-видимому, связано с тем, что одновременно с препаратом больная получает большое количество лактозы, обладающей выраженной осмотической активностью и препятствующей всасыванию воды и электролитов энтероцитами. При адекватно проводимой оральной регидратации ухудшения в общем состоянии у этих больных мы не наблюдали.

Следует также отметить, что как при лечении ОКИ у детей бифидумбактерином форте, так и препаратом "Пробифор" очень быстро исчезают патологические примеси в стуле (в первую очередь, примесь крови и не переваренные комочки пищи). Уже на 3-й день лечения препаратом "Пробифор" примесь крови в стуле исчезла у всех больных, примесь слизи имела место только у 20%, зелень - у 10%, не переваренные комочки пищи - у 15% больных, а при лечении антибиотиками эти примеси в стуле присутствовали соответственно - у 80%, 40% и 40% больных, а примесь крови в стуле у 2 из 5 больных определялась вплоть до 5-го дня.

Анализ клинической эффективности этих пробиотиков в зависимости от тяжести кишечной инфекции показал, что при легких формах ОКИ у всех больных продолжительность острого периода заболевания не превышает 3-х дней, при среднетяжелых формах клиническое выздоровление на 3-й день наступает у 56,7% больных, а на 5-й день - у 75,6% больных. При тяжелых формах ОКИ (у 3 больных) также имело место abortивное течение, однако, клиническое выздоровление с полной нормализацией стула наступало лишь на 7-8 день от начала лечения. Повторный высев возбудителя (*Salmonella enteritidis*) имел место у 1 из 12 больных.

Дезинтоксикационный и гипотермический эффект ударных доз бифидумбактерина форте сохраняется и при использовании его в более поздние сроки от начала лечения, однако, антидиарейный эффект становится менее выраженным. В наших исследованиях у 12 больных со среднетяжелыми (9) и тяжелыми (3) формами кишечной инфекции лечение препаратом "Пробифор" было проведено на 5 - 6 (у 3) и 10 - 14 день (у 9) пребывания больного в стационаре. Поводом к назначению препарата послужило отсутствие клинического эффекта от проводимой антибактериальной терапии (гентамицин, полимиксин, невиграмон). У этих больных лечение антибиотиками прекращалось и назначался пробифор 2-3 дневным курсом по той же схеме. На 3-4 день от начала лечения у 10 из 11 больных исчезли симптомы интоксикации, у 5 из 7 - нормализовалась температура тела, у 8 из 12 - сократилась частота стула до 1-2 раз в сутки, а 5-й день от начала лечения наступило полное клиническое выздоровление.

Таким образом, проведенные нами клинические исследования позволяют сделать заключение о том, что пробиотики могут быть использованы в комплексной терапии ОКИ у детей как единственное средство

этиотропной терапии: энтерол - только при легких формах заболевания, биоспорин - как при легких, так и при среднетяжелых формах. Наиболее эффективными конкурентами антибиотикотерапии при среднетяжелых и тяжелых формах ОКИ у детей являются бифидумбактерин форте в суточной дозе 150 доз и препарат "Пробифор" - по 15 доз в сутки 1-2-дневным курсом.

Лечение	Количество больных	Продолжительность, дни	
		интоксикации и эксикоза	диарейного синдрома
Антибиотики	30	5,38±0,8	6,95±0,8
Биоспорин	20	3,20±0,5	4,31±0,4
Энтерол	30	3,52±0,6	4,43±0,8
Бифидумбактерин форте по 150 доз/сутки	20	2,70±0,4	3,30±1,5
Пробифор по 15 доз/сутки	20	2,05±0,4	2,90±1,2

#### Список литературы

1. Гаспарян М.О., Новокшенов А.А., Мацулевич Т.В. // Тез. докл. Всероссийской научно-практической конференции Детские инфекции на рубеже XXI века. СПб., 1999. - с.25.
2. Грачева Н.М., Щербаков И.Т., Аваков А.А. // Воен. мед. журн. - 1999. - N3. - С.51-57.
3. Грачева Н.М., Щербаков И.Т. и др. // Terra Medica -1999.-N7.-С.2-3.
4. Новокшенов А.А., Соколова Н.В., Романова Е.В. // Матер. VIII съезда педиатров России "Современные проблемы педиатрии" - М., 1998. - С. 163.
5. Новокшенов А.А., Мацулевич Т.В. // Consilium. 1999. - N 9. - С.30-32.
6. Нисевич Н.И., Гаспарян М.О., Новокшенов А.А. и др. // Terra Medica. - 1999. - N1. С.30-31.
7. Учайкин В.Ф., Новокшенов А.А. // Тез. докл. Межд. Ассамбл. "Новые медицинские технологии". - М., 1999. , С.63-64.
8. Учайкин В.Ф., Гаспарян М.О., Новокшенов А.А. и др. // Тез. докл. V Российского съезда врачей-инфекционистов. -1998. - С.319.
9. Щербаков И.Т., Грачева Н.М., Аваков А.А. и др. // Практический врач. - 1999. - N16(3). С.2-5.