

© Коллектив авторов, 2007

А.А. Новокшенов, Н.В. Соколова, Т.В. Бережкова, А.А. Сахарова, Т.С. Ларина

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ВОЗДЕЙСТВИЕ НА МИКРОБИОЦЕНОЗ КИШЕЧНИКА ПРОБИОТИКА АЦИПОЛ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Росздрава,
Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва

Пробиотик Аципол – лиофилизированная в среде культивирования сухая смесь микробной биомассы живых антагонистически активных штаммов ацидофильных лактобактерий (*Lactobacillus acidophilus*) и инактивированных прогреванием кефирных грибков (*Kefir greins*), содержащих водорастворимый специфический полисахарид. Проведенные исследования характеризуют препарат как противодиарейное средство биологического происхождения, регулирующее равновесие кишечной микробной флоры. Лечебное действие Аципола определяют содержащиеся в нем живые ацидофильные лактобациллы и полисахарид прогретых кефирных грибков. По механизму действия Аципол является многофакторным лечебным средством, обладает антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) и иммуномодулирующим действием, в том числе и за счет полисахарида кефирных грибков.

Лактобациллы, входящие в состав препарата, являются облигатной микрофлорой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и основным микробиологическим звеном формирования колонизационной резистентности, главным образом тонкого отдела кишечника [1]. Они принимают активное участие в пищеварении, обмене веществ и, наряду с бифидобактериями, являются продуцентами высокоактивной лактазы [2–4]. В процессе жизнедеятельности вырабатывают молочную кислоту, перекись водорода, лизоцим и вещества с антибиотической активностью – реутерин, плантарицин, лактоцидин и др. – и тем самым подавляют рост гнилостных и гноеродных УПМ, в первую очередь протеев. Лактобактерии стимулируют фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, активно участвуют в синтезе иммуноглобулинов, образовании интерферона, интерлейкинов (ИЛ6, ИЛ12) и фактора некроза опухоли [5–8].

В настоящее время пробиотик Аципол широко используется в клинической практике для коррекции нарушений микробиоценоза кишечника, как с профилактической, так и с лечебной целью.

Применение Аципола одновременно с антибактериальными препаратами предотвращает отрицательное действие антибиотиков на микробиоценоз кишечника и клинические проявления дисбактериоза [9]. Однако клиническая эффективность и воздействие на микробиоценоз кишечника Аципола в комплексной терапии острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей изучены недостаточно, и в первую очередь при вирусных диареях, которые в последние годы, особенно у детей раннего возраста, занимают доминирующее положение (до 70–80%). Лечение ротавирусной инфекции у детей остается нерешенной проблемой и строится в основном по патогенетическому принципу на основе патофизиологических представлений о механизме развития диареи. Обнадеживающие результаты были получены нами при использовании в лечении ротавирусной инфекции как средства этиотропной терапии противовирусного препарата Арбидол [10]. Установлена его клиническая и высокая санирующая эффективность в отношении рота- и аденовирусов, однако в 35% случаев клинический эффект был недостаточно выраженным за счет сохраняющихся дисбиотических и, соответственно, функциональных (метеоризм, неустойчивый характер стула и др.) нарушений со стороны ЖКТ, особенно при ротавирусно-бактериальной микстинфекции.

Основной целью настоящих исследований явилось изучение клинической эффективности и воздействия на микробиоценоз кишечника пробиотика Аципол в комплексной терапии среднетяжелых форм ОКИ бактериальной и вирусно-бактериальной этиологии у детей.

Под нашим наблюдением находились 75 больных со среднетяжелыми формами ОКИ бактериальной этиологии «инвазивного» типа диареи (45) и вирусно-бактериальной этиологии «инвазивно-осмотического» типа диареи (30) в возрасте от 6 мес до 10 лет. Дети поступали в стационар в 1–2-й день болезни и получали общепринятую базисную терапию (диета, оральная регидратация, ферментные препараты и симптоматические средства).

Больные ОКИ бактериальной этиологии в качестве средства этиотропной терапии получали Фуразолидон, из них 15 детей – Фуразолидон в комбинации с пробиотиком Аципол. При вирусно-бактериальной этиологии ОКИ все больные дополнительно к базисной терапии получали Аципол в комбинации с Фуразолидоном или Арбидолом – по 15 больных в каждой группе. Другие препараты этиотропного или патогенетического действия (например, энтеросорбенты и другие пробиотики) этим больным не назначали. Группы больных подбирались по случайному алфавитному принципу и были сопоставимы по возрасту, тяжести заболевания (среднетяжелые формы), типу диареи и топице поражения ЖКТ.

При поступлении в стационар всем больным, помимо традиционных лабораторных исследований (клинический анализ крови, мочи, бактериологическое исследование кала на кишечную группу и др.), проводили исследование копрофильтрата на наличие антигена ротавируса (РЛА). Бактериологическое исследование испражнений на дисбактериоз кишечника (по 10–15 больных в каждой группе) проведено 2-кратно – до начала и на 5–7-й день лечения.

При анализе динамики исчезновения основных клинических симптомов ОКИ бактериальной этиологии «инвазивного» типа в зависимости от схемы лечения установлено (табл. 1), что при включении в терапию Аципола симптомы интоксикации и эксикоза у большинства больных (86%) исчезали уже на 3-й день лечения, в то время как в

группе сравнения они купировались в эти сроки лишь в половине (53,3%) случаев. Быстрее нормализовалась и температура тела – уже на 2-й день более чем в половине случаев (53,3%), а на 3-й – у всех больных происходила нормализация температуры тела. В группе больных, не получавших лечение Ациполом, температура тела нормализовалась в эти сроки лишь в 40% и 83,3% случаев соответственно, а 16,7% больных продолжали лихорадить вплоть до 5-го дня от начала лечения.

При анализе динамики купирования функциональных нарушений со стороны ЖКТ в сравниваемых группах больных мы не выявили существенных различий в продолжительности рвоты и болевого синдрома. Как в той, так и в другой группе рвота прекращалась у всех больных уже на 3-й день, а болевой синдром – на 4–5-й день от начала лечения. Однако нормализация частоты и характера стула в группе больных, получавших комбинированную терапию Фуразолидон+Аципол, происходила существенно быстрее. Если по окончании 5-дневного курса лечения по схеме Фуразолидон+Аципол клиническое выздоровление с полной нормализацией частоты и характера стула наступало у всех больных, то при монотерапии Фуразолидоном – лишь в 66,7% случаев. Соответственно сокращалась и средняя продолжительность острого периода заболевания – с $4,97 \pm 0,23$ дня до $3,80 \pm 0,15$ дня ($p < 0,05$) от начала лечения.

При анализе результатов бактериологического исследования испражнений на дисбактериоз

Таблица 1

Динамика исчезновения симптомов ОКИ бактериальной этиологии «инвазивного» типа диареи в зависимости от проводимой терапии

Симптомы	Лечение	День лечения и количество больных (%)			
		1-й	2-й	3-й	5-й
Интоксикация и эксикоз	Фуразолидон	0	5 (16,7)	16 (53,3)	30 (100)
	+ Аципол	0	3 (20)	13 (86)	15 (100)
Сниженный аппетит	Фуразолидон	2 (6,7)	17 (56,7)	28 (93,3)	30 (100)
	+ Аципол	0	6 (40)	15 (100)	–
Лихорадка	Фуразолидон	3 (10)	12 (40)	25 (83,3)	30 (100)
	+ Аципол	1 (6,7)	8 (53,3)	15 (100)	–
Рвота	Фуразолидон	10 (62,5)	14 (87,5)	16 (100)	–
	+ Аципол	6 (60)	9 (90)	10 (100)	–
Боли в животе	Фуразолидон	5 (20,8)	13 (54,2)	18 (75)	22 (91,7)
	+ Аципол	4 (26,7)	6 (40)	11 (73,3)	15 (100)
Диарейный синдром	Фуразолидон	0	2 (6,7)	7 (23,3)	20 (66,7)
	+ Аципол	0	2 (13,3)	5 (33,3)	15 (100)

кишечника установлено, что как в той, так и в другой группе, уже в начальном периоде заболевания, у большинства больных имели место выраженные дисбиотические изменения в микрофлоре кишечника. Показатель \log (КОЕ/г) концентрации бифидобактерий был снижен в 73,3%, энтерококков – в 40% случаев, а \log концентрации лактобактерий у большинства больных (86,7%) не превышал 10^5 КОЕ/г. Количественное содержание *E. coli*, более чем в половине случаев (66,7%) было повышенным. Одновременно с дисбиотическими изменениями в нормофлоре кишечника у 18 больных (72%) высевались представители УПМ в концентрациях 10^4 – 10^8 КОЕ/г, в том числе – *St. aureus* (7), *Pr. mirabilis* (5), *Klebsiella pneumoniae* (4), *Ps. aeruginosae* (1) и *Enterobacter* (1), а также грибы рода *Candida* у 4 больных.

Анализируя средние значения показателя \log (КОЕ/г) нормофлоры кишечника в динамике заболевания в зависимости от проводимой терапии, установлено (табл. 2), что в группе больных, получавших лечение только Фуразолидоном, дисбиотические изменения в микрофлоре кишечника прогрессируют. Происходит дальнейшее достоверное снижение показателя \log концентрации бифидобактерий – с $5,01 \pm 0,3$ до $2,9 \pm 0,4$ КОЕ/г испражнений (при норме 9–10 КОЕ/г) и лактобактерий – с $5,4 \pm 0,4$ до $4,3 \pm 0,38$ КОЕ/г (при норме 7–8 КОЕ/г). Количественное содержание энтерококков остается сниженным без существенной динамики к нормализации среднего значения \log КОЕ/г – $4,9 \pm 0,4$ до начала лечения и $5,2 \pm 0,3$ на 5–7-й день (при норме 7–8 КОЕ/г), а повышенное содержание *E. coli* сохраняется.

В группе больных, получавших в комплексной терапии Аципол, существенных изменений в средних значениях \log концентрации нормофлоры кишечника в динамике заболевания не выявлено и дисбиотические изменения, в отличие от группы сравнения, не прогрессировали. Средние значения \log концентрации бифидобактерий, лактобактерий и энтерококков оставались сниженными,

но практически в тех же пределах, что и до начала лечения. Повышенное содержание эшерихий сохранялось и по окончании курса лечения. Повторный высеив возбудителей ОКИ (клебсиелл, протей и др.) имел место у 5 из 10 больных. Однако в группе больных, не получавших лечение Ациполом, повторный высеив представителей УПМ увеличивался почти в 2 раза, в том числе и в ассоциациях (например, *St. aureus* + *Pr. mirabilis* или *Klebsiella* + *Enterobacter* и др.), то есть имело место нарастание в динамике заболевания степени дисбактериоза кишечника.

Таким образом, при комбинированном использовании антибактериальных препаратов (Фуразолидона) и Аципола в лечении среднетяжелых форм ОКИ «инвазивного» типа диареи дисбиотические изменения в микрофлоре кишечника, в отличие от монотерапии Фуразолидоном, не прогрессируют, повышается санирующая эффективность в отношении представителей УПМ и достоверно сокращается продолжительность острого периода заболевания.

При «инвазивно-осмотическом» типе диареи этиологический диагноз был расшифрован у 19 из 30 больных (63,3%). При бактериологическом обследовании в испражнениях больных в высоких концентрациях высевались *Pr. mirabilis* (6), *Klebsiella pneumoniae* (4), *St. aureus* (6), *Salmonella enteritidis* (2), *Ps. aeruginosae* (1) и у 14 больных (46,7%) методом РЛА одновременно в копрофильtrate был обнаружен антиген ротавируса. Топический диагноз гастроэнтерита был установлен в половине случаев (у 50%), энтероколита – у 36,7% и гастроэнтероколита – у 13,3% больных. У всех больных заболевание протекало в среднетяжелой форме.

При анализе средней продолжительности клинических симптомов ОКИ вирусно-бактериальной этиологии «инвазивно-осмотического» типа диареи в зависимости от проводимой терапии установлено (табл. 3), что при лечении этих форм заболеваний по схеме Аципол+Арбидол, в отличие от

Таблица 2

Средние значения показателя \log микрофлоры кишечника у больных ОКИ бактериальной этиологии в зависимости от схемы лечения

Микрофлора кишечника	Среднее значение \log микрофлоры кишечника, КОЕ/г					
	Фуразолидон (n=10)			Фуразолидон+Аципол (n=15)		
	до лечения	5–7-й день	p	до лечения	5–7-й день	p
Бифидобактерии	$5,01 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,4$	< 0,001	$5,6 \pm 0,4$	$5,2 \pm 0,3$	> 0,05
Лактобактерии	$5,4 \pm 0,4$	$4,3 \pm 0,38$	< 0,05	$6,73 \pm 0,38$	$6,13 \pm 0,4$	> 0,05
Энтерококки	$4,9 \pm 0,4$	$5,2 \pm 0,3$	< 0,05	$5,73 \pm 0,3$	$5,66 \pm 0,38$	> 0,05
<i>E. coli</i>	$8,3 \pm 0,38$	$7,1 \pm 0,4$	< 0,05	$8,46 \pm 0,38$	$8,47 \pm 0,4$	> 0,05

Таблица 3

Средняя продолжительность клинических симптомов ОКИ «инвазивно-осмотического» типа диареи в зависимости от проводимой терапии

Симптомы	Средняя продолжительность, дни		p
	Аципол+Фуразолидон (n=15)	Аципол+Арбидол (n=15)	
Инттоксикация	4,33±0,18	3,93±0,18	<0,05
Вялость	2,87±0,2	2,87±0,2	<0,05
Сниженный аппетит	2,8±0,07	2,73±0,18	<0,05
Лихорадка	3,0±0,15	3,0±0,14	<0,05
Рвота	1,93±0,07	1,87±0,2	<0,05
Метеоризм	3,47±0,15	3,07±0,28	<0,05
Диарея	4,93±0,23	4,07±0,64	<0,05

схемы лечения Аципол+Фуразолидон, достоверно ($p < 0,05$) сокращалась средняя продолжительность симптомов интоксикации с $4,33 \pm 0,18$ до $3,93 \pm 0,18$ дня, явлений метеоризма – с $3,47 \pm 0,15$ до $3,07 \pm 0,22$ дня и диарейного синдрома – с $4,93 \pm 0,23$ до $4,07 \pm 0,64$ дня от начала лечения. Существенных различий в средней продолжительности таких симптомов ОКИ, как вялость, сниженный аппетит, рвота и лихорадка, не выявлено ($p > 0,05$). Однако при анализе санирующей эффективности схем лечения было выявлено, что при лечении по схеме Аципол+Арбидол существенно повышается санирующая эффективность терапии в отношении ротавирусов – уже на 3-й день у 25%, а на 5-й – у 65% этих больных антиген ротавируса в копрофильtrate не обнаруживался, в то время как при лечении по схеме Аципол+Фуразолидон только на 5-й день наступала санация от ротавируса и лишь в 15% случаев.

При лечении ОКИ вирусно-бактериальной этиологии по схеме Аципол+Арбидол в динамике заболевания количество бифидобактерий (КОЕ/г)

в испражнениях этих больных существенно не изменялось и на 5–7-й день от начала лечения более чем в половине случаев (60%) оставалось сниженным по сравнению с нормой. В то же время количество больных с log концентрации лактобактерий в пределах нормы по окончании курса лечения увеличивалось с 55% до 80%, а энтерококков – с 50% до 75%. Отчетливая тенденция к повышенному содержанию *E. coli* у большинства больных как до (55%), так и по окончании курса лечения (60%) сохранялась. Обращает на себя внимание также то, что по окончании курса лечения практически у всех больных наступала санация кишечника от *E. coli*, обладающих гемолитическими свойствами, и *Pr. mirabilis*, в то время как показатель log концентрации *Klebsiella pneumoniae* и грибов рода *Candida* в динамике заболевания оставался практически без изменений.

При статистической обработке средних значений log концентрации (КОЕ/г) нормофлоры кишечника в группе больных ОКИ вирусно-бактериальной этиологии (табл. 4), получавших дополни-

Таблица 4

Динамика средних значений показателя log концентрации микрофлоры кишечника при лечении ротавирусно-бактериальной микст-инфекции у детей по схеме Аципол+Арбидол

Микрофлора	Средние значения log концентрации, КОЕ/г			
	норма	до лечения	5–7-й день	p
Бифидобактерии	9–10	7,65±0,24	7,6±0,43	>0,05
Лактобактерии	7–8	6,1±0,22	6,6±0,24	<0,05
Энтерококки	6–8	5,5±0,54	5,9±0,65	<0,05
<i>E. coli</i>	7–8	8,9±0,54	8,5±0,43	>0,05

тельно к базисной терапии Аципол+Арбидол, статистически достоверных различий в динамике заболевания в отношении количественного содержания бифидобактерий и эшерихий не установлено ($p > 0,05$). Однако, по окончании курса лечения log концентрации как лактобактерий, так и энтерококков достоверно ($p < 0,05$) повышался, приближаясь к его нормальным значениям.

Таким образом, наиболее рациональной и эффективной схемой лечения среднетяжелых форм ОКИ вирусно-бактериальной этиологии у детей является дополнительное включение в базисную терапию Аципола в комбинации с Арбидолом 5–7-дневным курсом. Замена антибактериальной терапии Фуразолидоном на противовирусный препарат Арбидол в лечении этих больных способствует, в отличие от лечения Фуразолидоном, нормализации log концентрации лактобактерий и энтерококков, повышению санирующей эффективности такой схемы лечения от ротавирусов и бактерий – возбудителей кишечной микст-инфекции и, соответственно, достоверному сокращению продолжительности острого периода заболевания.

Выводы

1. При включении в базисную терапию среднетяжелых форм ОКИ бактериальной этиологии «инвазивного» типа диареи пробиотика Аципол совместно с антибактериальными препаратами (Фуразолидон), в отличие от монотерапии Фуразолидоном, дисбиотические изменения в микрофлоре кишечника не прогрессируют, и достоверно

сокращается средняя продолжительность симптомов токсикоза, диарейного синдрома и острого периода заболевания.

2. Лечение ОКИ вирусно-бактериальной этиологии «инвазивно-осмотического» типа диареи по схеме базисная терапия+Аципол+Арбидол является более эффективным, чем лечение этих форм заболеваний с использованием антибактериальных препаратов, в частности Фуразолидона.

3. При включении в базисную терапию ротавирусно-бактериальной микст-инфекции пробиотика Аципол в комбинации с Арбидолом, в отличие от его комбинации с Фуразолидоном, достоверно сокращается средняя продолжительность симптомов интоксикации и эксикоза, явлений метеоризма, диарейного синдрома и острого периода заболевания.

4. Дополнительное включение Аципола в комплексную терапию ОКИ бактериальной и вирусно-бактериальной этиологии способствует нормализации количественного и качественного состава микрофлоры кишечника и, в первую очередь, лактобактерий и энтерококков.

5. Пробиотик Аципол хорошо переносится больными, побочных реакций не наблюдается. Учитывая положительное его воздействие на динамику клинических проявлений и микробиоценоз кишечника, пробиотик Аципол следует считать одним из препаратов базисной терапии ОКИ у детей, независимо от этиологии и типа диареи, в том числе и в комбинации с антибактериальными препаратами при «инвазивном» типе диареи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ленцнер А.А., Ленцнер Х.П., Микельсаар М.Э. и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 1987. №3. С. 12–17.
2. Sanders M. E. // Prospects of use in opportunistic infections / Eds. R. Fuller, P. Heidt et al. – Herborn-Dill, Germany, 1995. – Vol. 2. – P. 34–38.
3. Shah N. // ASEAN Food J. – 1994. – Vol. 9, №2. – P. 5–12.
4. Tannock G.W. // Microbiol. Sciences. – 1998. – Vol. 5. – P. 10–18.
5. Кафарская Л.И., Инжеваткина С.М., Володин Н.Н. и др. // Вопр. дет. диетологии. – 2005. – Т. 3, №1. – С. 72–75.
6. Хромова С.С., Шкопоров А.Н., Ефимов Б.А. и др. // Вопр. дет. диетологии. – 2005. – Т. 3, №1. – С. 92–96.
7. Кафарская Л.И., Ефимов Б.А., Постникова Е.А. и др. // Детские инфекции. – 2006. – Т. 5, №1. – С. 6–11.
8. Актуальные проблемы неонатологии. / Под ред. Н.Н. Володина. – М., 2004. – С. 34–62.
9. Олейниченко Е.В., Митрохин С.Д., Новиков В.Е., Минаев В.И. // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – №1. – С. 23–25.
10. Учайкин В.Ф., Новокишинов А.А., Соколова Н.В. и др. // Детские инфекции. – 2004. – Т. 3, №8. – С. 34–39.