

© Феклисова Л.В., 2007

Л.В. Феклисова

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКА АЦИПОЛ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Снижение показателей летальности и облегчения тяжести инфекционного процесса связано во второй половине XX века с внедрением в практику детского здравоохранения антибиотикотерапии. Полувековой опыт ее использования позволил выявить ряд отрицательных факторов, в частности снижение эффективности лечения в связи с развитием антибиотикорезистентных штаммов и одновременным угнетением нормофлоры кишечника. Эти дефекты можно ограничить при введении живых облигатных микроорганизмов, содержащихся в пробиотиках.

В числе наиболее распространенных в педиатрической практике пробиотических препаратов ведущее положение занимают бифидосодержащие. Многолетнее использование их пациентами, отсутствие регистрации побочных эффектов позволяет признать препараты безвредными для педиатрической практики [1, 2]. Ряд пробиотиков разработан с включением не менее важной другой группы постоянных микроорганизмов – лактобактерий (ЛБ). Однако число их ограничено. Предложение использовать молочнокислые ацидофильные ЛБ для нормализации микрофлоры кишечника известны еще с публикаций И.И. Мечникова (Этюды оптимизма, 1888).

В литературе имеются единичные описания бактерий, при использовании отдельных штаммов из них (*L. subtilis*, *L. salivaris* и др.) у иммунодефицитных лиц при гнойно-воспалительном процессе обнаружена бактериемия. Вероятно, наличие этих сведений может объяснить более осторожное отношение к изготовлению препаратов из ЛБ. В последние годы показано, что свойства ЛБ преимущественно определяются не столько принадлежностью к виду, сколько зависят прежде всего от штамма [3–5].

ЛБ обладают рядом важных свойств. Заселение ими происходит с первых дней жизни с последующим постоянным присутствием в организме человека. Особенностью также является их широкое распространение в биотопах человеческого организма: они обитают во всех отделах пищевари-

тельного тракта от ротовой полости до толстой кишки, составляют преобладающую часть флоры вульвы и вагины, обнаруживаются в молоке человека и животных. В толстой кишке находят 10^6 – 10^7 КОЕ/г ЛБ. В процессе нормального метаболизма они способны образовывать молочную кислоту, перекись водорода, продуцировать лизоцим и другие вещества с антибактериальной активностью, в целом являясь основным микробиологическим звеном формирования колонизационной резистентности и обуславливая антагонистическую активность, то есть обосновывая в практике возможность использования в качестве этиотропной терапии. Этиотропный эффект ацидофильных ЛБ связан с их способностью образовывать на поверхности слизистой оболочки кишки защитную биопленку, препятствующую транслокации чужеродных микроорганизмов. Имеет значение способность продуктов их жизнедеятельности создавать кислую среду, образовывать антибактериальные компоненты, препятствующие адгезии. Безусловно, оказывает влияние механизм, свойственный всем микроорганизмам, – конкурентная борьба за эпитопы прикрепления и продукты питания. Антагонистический механизм воздействия ЛБ связан с тем, что они обладают протеолитической (за счет продуцирования внутри- и внеклеточных протеаз) и липолитической (расщепление жиров молока и некоторых триглицеридов) активностью [6–9].

Удалось также подтвердить, что антагонистическое действие, обеспеченное конкурентной борьбой ЛБ за сайты прикрепления, играет существенную роль в отношении адгезии ротавирусов. Некоторые штаммы ЛБ способствуют более быстрой ликвидации дисахаридазной недостаточности, что особенно важно для больных ротавирусным гастроэнтеритом [10].

В последние годы доказано их участие в иммунных реакциях. Взаимодействие ЛБ с макрофагами стимулирует продукцию интерлейкинов (ИЛ), влияющих на показатели клеточного иммунитета [11, 12].

В.М. Бондаренко при изучении механизмов иммуномодулирующей способности ЛБ описал, что при их взаимодействии с макрофагами стимулировалась продукция ИЛ10 и ИЛ12, изменялись показатели клеточного иммунитета [7].

Из числа ЛБ внимание изготовителей препаратов привлекают ацидофильная и болгарская палочки. Последняя используется особенно широко за рубежом при изготовлении молочнокислой продукции. Однако ацидофильная палочка обладает более высокой антагонистической активностью против патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и большей способностью сохраняться в кишечнике. *L. acidophilus* использованы при изготовлении отечественных препаратов Ацилакт, Аципол. В отличие от единственного отечественного монопрепарата из ЛБ – Лактобактерина, сконструированного на *L. fermentum* (штамма не облигатной группы микроорганизмов), в рассматриваемых препаратах включены *L. acidophilus*, выделенные от здоровых лиц, в том числе и от детей. Штаммы селекционированы группой авторов ВНИИМИ (д.б.н. Н.С. Королева, к.б.н. Н.А. Бавина) и сконструированы в препарат д.б.н. В.В. Поспеловой (МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского) [13, 14].

Аципол представляет лиофильно высушенную биомассу из смеси живых облигатных ацидофильных ЛБ NK1, NK2, NK5, NK12 и полисахарида кефирных грибков. В последние годы отмечены родственные связи между штаммами. Они обладают высокой биохимической активностью. При свертывании молока достигают предельно высокой кислотности 225Т, образуют L (+) молочную кислоту, физиологичную для человеческого организма. В эксперименте штаммы обладали антагонизмом в отношении шигелл Зоне, Флекснера, сальмонелл, протеев, стафилококков, холерного вибриона. Через 24–48 ч *in vitro* в 96–100% наступает гибель тест-культур. Ацидофильные ЛБ устойчивы к воздействию неблагоприятных условий пищеварительного тракта: выживают в щелочной среде, в присутствии солей желчи, хлористого натрия, фенола, обуславливая возможность выживания в различных отделах желудочно-кишечного тракта. Отмеченные характеристики послужили основанием для назначения Аципола в лечении больных острыми кишечными инфекциями (ОКИ), колитами, для коррекции дефицита ЛБ. Кроме положительного клинического эффекта влияние приема Аципола манифестировалось на показателях мукозального иммунитета [15].

Антигенемия при инфекционном процессе приводит к дефициту иммунокомпетентных клеток как вследствие их гибели, так и истощения дифференцировки, сопровождаясь иммуносупрессивным воздействием этиологического агента. Однако назначение иммуотропных средств требует осторожности в педиатрической практике. Терапия в остром периоде ОКИ предусматривает уско-

рение элиминации возбудителя. Назначение пробиотиков, в данном случае Аципола, может способствовать сокращению объема антибактериальных средств, особенно при их введении в ранние сроки болезни. Второй компонент Аципола – кефирные грибки также обладают иммуномодулирующим влиянием. Японскими исследователями доказано их противоопухолевое действие и выведение вредных и радионуклидных веществ [16]. Инактивированная теплом биомасса кефирных грибков, позволяющая в производстве увеличить выход объема кисломолочной продукции, является полисахаридом, оказывающим иммуномодулирующее влияние. В сухом веществе биомассы кефирных грибков содержится 40% углеводов, в том числе 30% полисахаридов, состоящих из глюкозы и галактозы, до 2% органических кислот, преимущественно молочной, 30–40% белков, содержащих незаменимые аминокислоты, включая повышенное количество валина, треонина [15].

В течение последних 15 лет коллектив сотрудников детского инфекционного отделения МОНИКИ провел исследования в соответствии с государственной программой ГИСК, включающей обследование рандомизированных групп, получавших и не получавших препарат, для оценки клинико-лабораторной эффективности применения Аципола для лечения больных ОКИ бактериальной и вирусной этиологии, осложненного течения ОРЗ и у практически здоровых детей, посещающих детские коллективы, но имеющих отягощенный преморбидный статус (группа часто болеющих детей – ЧБД) и нарушение микрофлоры кишечника [15].

Суммарный анализ результатов применения Аципола в лечении 265 больных ОКИ, наблюдавшихся в 7 различных лечебных учреждениях, участвовавших в выполнении программы, свидетельствовал о 90% эффективности приема Аципола. В исследование вошли преимущественно дети первых 3 лет жизни со среднетяжелой и тяжелой формой ОКИ различной этиологии (80% больных). У больных, нормализовавших испражнения к 5-му дню лечения, продолжительность кишечного синдрома составила 2,5 дня против 4,6 дней в контроле. В ходе лабораторного исследования получены сведения, документирующие позитивное влияние использования Аципола на показатели неспецифической резистентности – уровень лизоцима, sIgA (табл. 1 и 2).

Назначение Аципола на 2–3-й неделе новорожденным, находившимся в отделении для выхаживания в связи с функциональными кишечными расстройствами, способствовало нормализации испражнений, росту представителей облигатной микрофлоры, снижению содержания гемолизинпродуцирующей кишечной палочки, энтеробактерий [17].

Следует отметить, что ни в одном наблюдении аллергические кожные проявления не возникали, процентное соотношение эозинофилов в анализах

Таблица 1

Динамика содержания сывороточных иммуноглобулинов и лизоцима у детей, получавших и не получавших Аципол

Группы обследованных	n	Лизоцим, мкг/мл	IgA, г/л	IgG, г/л	IgM, г/л
1-е исследование	29	5,56±1,03	1,22±0,07	9,76±0,34	1,44±0,04
2-е исследование:					
получавшие Аципол	19	10,42±0,4*	1,29±0,05	13,28±0,41*	0,44±0,03*
не получавшие Аципол	10	6,66±0,97	0,92±0,06	10,76±0,47	0,41±0,02*

* $p < 0,01$ при сравнении показателей 1-го и 2-го исследований.

периферической крови либо достоверно уменьшалось, либо имело тенденцию к нему [15].

Таблица 2

Показатели sIgA в копрофильтратах детей основной группы и группы сравнения

Группы детей	sIgA, мг/мл	
	до лечения	после лечения
Основная	0,673±0,22	0,911±0,359
Сравнения	0,575±0,13	0,389±0,109

Результаты комплексных клинико-лабораторных исследований у получавших Аципол при лечении ОКИ позволили сформулировать показания к его применению:

- острые, затяжные, хронические кишечные инфекции установленной и не установленной этиологии;
- повторное выделение возбудителей кишечных инфекций;
- длительные кишечные расстройства с отсутствием эффекта от предшествующей антибиотикотерапии и нарушением в микрофлоре кишечника;
- дисбактериоз кишечника и дефицит ЛБ в микрофлоре у детей с аллергическими проявлениями;
- ротавирусный гастроэнтерит [15].

У 90 больных с респираторной патологией Аципол был применен в лечении ЧБД (при средне-тяжелой форме, реже тяжелой и легкой).

Дети поступили в стационар в связи с эпизодом ОРЗ, протекавшего в 25,6% случаев со стенозирующим ларинготрахеитом и в 56,7% – обструктивным бронхитом. Одновременно с общепринятым лечением 45 больным назначили Аципол по 1 табл. 2–3 раза в сутки в зависимости от возраста (до 1 года – 2 раза) в течение 6–10 дней (срок пребывания в стационаре). 45 детей, не получавшие препарат, служили группой сравнения. При сопоставлении продолжительности клинических проявлений обнаружено преимущество приема Аципола: достоверно короче была продолжительность повышенной температуры тела и достоверно быстрее (на 1–1,5 дня) купировались катаральные симптомы, кашель, одышка, прослушивание хрипов в легких, отсутствовало развитие осложнений [18].

Изучение видового состава аэробных и факультативно-аэробных микроорганизмов выявило нарушения в 3 биотопах слизистых оболочек верхних отделов респираторного тракта (передние отделы носовой полости, ротоглотки и аспират трахеи) у 77,8% больных. После лечения Ациполом уровень микробной обсемененности проб в 3 биотопах снизился, интенсивнее происходила элиминация грамотрицательных бактерий, реже обнаруживались ассоциации. Имеет значение, что в качественном и количественном составе аспириата трахеи в первом анализе были обнаружены наиболее высокая микробная обсемененность и наличие ассоциаций более 3 бактерий. Использование Аципола способствовало снижению уровня обсемененности в 1,4 раза (до 262,5%), в то время как в группе сравнения этот показатель возрос на 51,4% (до 412,5%), а у 62,5% в аспирате обнаружены золотистый стафилококк, ассоциация грамотрицательных культур, что соответствовало глубоким нарушениям микро-флоры данного биотопа. В клинике это проявлялось развитием осложнений – бронхита, пневмонии, не отмечавшихся у больных основной группы.

В период разгара респираторной инфекции у 93,3% больных выявлены дисбиотические нарушения в биотопе – кишечник: не обнаруживались бифидобактерии и ЛБ, изменялось содержание кишечной палочки, увеличивалось количество гемолизинпродуцирующих и лактозонегативных кишечных палочек. У больных, получавших общепринятую терапию без Аципола, эти отклонения становились еще более выраженными.

Включение в терапию Аципола выявило позитивное влияние препарата на тенденцию к нормализации измененных показателей иммунитета: так, увеличилась фагоцитарная активность – повысилось абсолютное число фагоцитирующих клеток при сохранении высоких показателей коэффициента завершенности фагоцитоза. В группе сравнения тот или другой показатель имели отрицательную динамику. Одновременно показано позитивное влияние приема Аципола на показатели местного иммунитета. У получавших Аципол отмечена стимуляция выработки sIgA в слюне [18].

Учитывая, что Аципол обладает свойством восстанавливать нарушенную микрофлору и спо-

способствует повышению антиинфекционной резистентности макроорганизма, препарат применили для оздоровления 90 ослабленных, часто и длительно болеющих детей в периоде ремиссии (в закрытом учреждении): 55 получали и 35 не получали препарат. Из сравниваемых показателей произошло достоверное увеличение содержания гемоглобина, снизилась частота возникновения эпизодов ОРВИ, при возникновении ОРВИ отмечались лишь легкие и неосложненные варианты [15].

Результаты этих наблюдений подтверждены включением Аципола (2-недельный курс по 1 табл.) в комплекс оздоровительных мероприятий гастроэнтерологических и бронхолегочных санаториев (430 детей). Определено снижение заболеваемости ОРВИ в период пребывания в учреждении, а в случаях возникновения – наличие легких форм (без повышения температуры тела, кратковременный респираторный синдром, неосложненное течение) по сравнению с группами сравнения, не получавшими препарат.

В 2006 г. коллектив детского инфекционного отделения МОНИКИ повторно анализировал клинико-лабораторную эффективность применения Аципола в таблетках и вновь предлагаемую лекарственную форму – капсулы (1 капс. – 10^7 КОЕ) с равным содержанием кефирного грибка. Наблюдались 48 больных, госпитализированных для лечения среднетяжелой формы ОКИ, протекавшей преимущественно с синдромом гастроэнтерита, расшифрованного у большинства как ротавирусная инфекция. Аципол всем детям включали в состав общепринятой комплексной терапии (диета, оральная или при необходимости инфузионная регидратация, симптоматические средства, антибактериальное лечение по показаниям у 24%). Больным первого полугодия жизни назначали Аципол по 1 капс. дважды, более старшим – триж-

ды в день натощак перед едой. Для детей до 3 лет капсулы вскрывали. Курс лечения колебался от 6 до 10 дней. Лечение начинали с первого дня госпитализации. Аципол в капсулах получили 25 детей (основная группа), таблетки – 23 ребенка (группа сравнения). В табл. 3 представлены возрастной состав, отягощенность преморбидного состояния, использование антибактериальной терапии и сроки начала лечения, свидетельствующие о сходстве цифровых величин сравниваемых параметров обеих групп.

Высокая частота обнаружения отягощенности преморбидного состояния не является выборочной и обычно наблюдается у контингента стационарных больных. Чаще всего в анамнезе регистрировались пищевая и лекарственная аллергия, имелись сопутствующие ОРВИ, другие инфекции. В $1/3$ случаев ОРВИ имела осложненное течение – стенозирующий ларинготрахеит, обструктивный бронхит, отит, пиелонефрит и др. Приведенные данные в табл. 3 свидетельствуют о сопоставимости сравниваемых показателей в группах как по частоте обнаружения признаков, так и их продолжительности.

У больных, получавших Аципол в капсулах, несколько раньше исчезали проявления интоксикации (вялость, снижение аппетита, рвота), быстрее нормализовались испражнения и ликвидировался их водянистый характер (табл. 4). В связи с неудовлетворительной динамикой стула потребовалась смена терапии и назначение антибиотиков 2 пациентам (8%), в группе сравнения – 5 детям (21,7%). Следует заметить, что применение капсул Аципола позволило избежать назначения энтерально вводимых антибактериальных препаратов в 60%, в группе сравнения они использовались в 2 раза чаще.

Дети хорошо переносили Аципол в той и другой лекарственной форме и даже при наличии отя-

Таблица 3

Сравнительная характеристика групп детей с ОКИ, получавших Аципол в капсулах и таблетках

Показатели	Получавшие Аципол в капсулах (n=25) абс. (%)	Получавшие Аципол в таблетках (n=23) абс. (%)
Возраст:		
до 1 года	6 (24%)	7 (30,4%)
от 1 года до 3 лет	11 (44%)	11 (47,8%)
от 3 до 12 лет	8 (32%)	5 (21,8%)
Отягощенность преморбидного состояния	22 (88%)	20 (87%)
Сопутствующие заболевания:		
ОРВИ	13 (52%)	9 (39,3%)
кандидоз кожи и слизистых оболочек	3 (12%)	4 (17,4%)
инфекция мочевыводящих путей	2 (8%)	1 (4,3%)
Использование антибактериальной терапии	9 (36%)	13 (69,6%)*
Сроки начала лечения, дни	2,25±0,22	1,90±0,19

* p<0,05.

Таблица 4

Частота обнаружения и продолжительность симптомов заболевания у детей, получавших Аципол в капсулах и таблетках

Симптомы	Получавшие Аципол в капсулах (n=25)			Получавшие Аципол в таблетках (n=23)			p
	абс.	%	Продолжительность, дни	абс.	%	Продолжительность, дни	
Инттоксикация	20	80	1,60±0,11	13	56,5	2,38±0,29	<0,05
Температурная реакция	20	80	1,55±0,20	19	82,6	2,23±0,29	>0,05
Температура тела, °С	38,5±0,17 (от 37,0 до 39,5)			38,13±0,33 (от 37,0 до 39,5)			>0,05
Рвота	19	76	1,10±0,11	16	64,6	2,31±0,38	<0,01
Частота стула до начала лечения	5,9±0,70 (от 2 до 16 раз в сутки)			5,4±0,67 (от 2 до 10 раз в сутки)			>0,05
Нормализация стула	23	92	5,45±0,35	18	78,3	7,90±0,90	<0,05
Водянистые испражнения	24	92	2,88±0,31	22	95,6	5,59±0,77	<0,01
Вздутие живота	16	64	2,06±0,21	16	64,6	2,63±0,34	<0,001
Боли в животе	9	36	1,56±0,34	14	60,9	2,57±0,42	<0,05

гощенного алергоанамнеза аллергические и другие побочные реакции не регистрировались. Достоверное сокращение сроков продолжительности рвоты у получавших Аципол в капсулах позволяет думать об отсутствии негативного влияния вскрытия капсул при назначении препарата детям раннего возраста и вместе с тем избежать необходимости размельчения таблетки. В равной эффективности капсул и таблеток, возможно, имеет значение стойкость ЛБ к воздействию внешних вредных факторов пищеварительного тракта, а также сниженная активность соляной кислоты у детей раннего возраста. Проведение в динамике клинических анализов периферической крови и мочи с постановкой в 40% случаев биохимических тестов (определение уровня мочевины, креатинина, билирубина, аминотрансфераз, глюкозы) не выявило нарушений после окончания лечения.

При повторном микробиологическом исследовании фекалий патогенные бактерии не обнаружены у пациентов обеих групп.

Результаты обследования на присутствие ротавирусов в фекалиях (реакция РНГА) свидетельствовали о вирусологической санации после отмены лечения (к 6–7-му дню) у 50% (у 8 из 16) детей основной группы и 36,4% (4 из 11) – контрольной.

Изучение копрограмм пациентов обеих групп в динамике показало сходные позитивные сдвиги. В группе получавших Аципол в капсулах раньше наметилась отчетливая тенденция к нормализации тонкокишечного пищеварения (на 6–7-й день). Последнее нашло отражение в сокращении

частоты обнаружения в этот период избытка жирных кислот, крахмала, йодофильной флоры на 15–20%. Назначение Аципола вне зависимости от использования лекарственной формы способствовало поддержанию высокого уровня облигатных анаэробов при более замедленном восстановлении содержания кишечной палочки. Отмечалась однонаправленная тенденция к элиминации гемолизин-продуцирующих и лактозонегативных форм кишечной палочки. Динамика содержания грамположительных, грамотрицательных бактерий и грибов в сравниваемых группах не имела отличий.

Итак, выполненные в более поздние сроки (2006 г.) исследования подтвердили клиническую и лабораторную эффективность препарата Аципол в лечении детей, больных ОЖИ, равную отмечаемой и в предшествующий 10-летний период. Наряду с этим доказана возможность использования лекарственной формы – капсул, так как равный терапевтический эффект был документирован при введении в этой форме на порядок меньших количеств биомассы ЛБ.

Таким образом, многолетнее использование комплекса клинико-лабораторных исследований свидетельствует об эффективности применения отечественного содержащего ЛБ препарата Аципол у больных с различной инфекционной патологией. Прием Аципола способствует сокращению продолжительности общих и местных клинических проявлений, микробиологическим подтверждением чего служат восстановление содержания и функционирования нормофлоры, более быстрые сроки элиминации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шендеров Б.А. Вестник РАМН. 2005; 12: 13-17.
2. Гончарова Г.И. Ж. Антибиотики и химиотерапия. 1989; 34(6): 462-466.
3. Анохина И.В., Крайцов Э.Г. Всерос. науч.-практич. конференция «Вакцинология-2006». М., ГИСК. 2006: 14-15.
4. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром. М., 2007: 300.
5. Koll-Klais P, Mandar R, Lenbur E et al. J. Oral Microbiol. Immunol., 2005; 20(6): 354-361.
6. Анкирская Л.С., Уварова Е.В., Муравьева В.В и др. Ж. Микробиология. 2004; 4: 54-58.
7. Бондаренко В.М. Вестник РАМН. 2006; 1: 18-24.
8. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей. М., 1991.
9. Ленцнер А.А. Тезисы IV Всерос. съезда эпидемиологов, микробиологов. 1989: 100.
10. Juntunen M, Kiriavainen P, Quwehand et al. Clin. Diag. Lab. Immunol. 2001; 8 (2): 293-296.
11. Cross M, Mortensen R, Gill H. Med Microbiol. Immunol. 2002; 191: 49-53.
12. Morean M. Arch. Pediatr. 2000; 7 (2): 247-248.
13. Поспелова В.В. «Успехи в области изучения и производства антибиотиков». М., 1990: 160-167.
14. Ганина В.И. Научные и практические основы биотехнологии кисломолочных продуктов и препаратов с пробиотическими свойствами. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2001: 48.
15. Биологически активный эубиотик аципол. Пособие для врачей. М., 1998: 18.
16. Shiomi M, Sasaki R, Murofushi M et al. Japan J. Med. Sci. Biol. 1982; 35: 75-80.
17. Дементьева Г.М., Кушнарева М.В., Черноног И.Н. и др. Ж. «Педиатрия». 1995; 3: 73-76.
18. Целипанова Е.Е. Клиничко-лабораторная оценка биологического препарата аципол у детей с респираторной патологией. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2001: 24.