

Пробиотики в лечении острых инфекционных диарей у детей: проблемы и перспективы

Нижевич А.А.¹, Амирова В.Р.²

¹Республиканская детская клиническая больница, г. Уфа

²Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Острые кишечные инфекции являются наиболее частой причиной диареи во всем мире и ответственны за смерть 3-4 миллионов людей на Земле в год, большинство из которых дети раннего возраста [1]. В развивающихся странах частота острого гастроэнтерита варьирует от 6 до 12 эпизодов диареи в год у детей в возрасте до 5 лет. В странах Запада частота эпизодов диареи у детей раннего возраста колеблется от 1.3 до 2.3 случаев в год [2]. Сегодня в развивающихся странах от острой диареи ежегодно умирает 2-3 миллиона детей в возрасте до 5 лет. В индустриально развитых странах (например, в США) за год отмечается от 300 до 500 смертей, обусловленных острым гастроэнтеритом с диареей, при этом большинство умерших - дети первого года жизни [3].

Экономические потери, связанные с диареей, огромны. Так, только в США ежегодно регистрируется более 220 тысяч госпитализаций детей младше 5 лет, связанных с острым гастроэнтеритом, что составляет 10% всех госпитализаций детей раннего возраста. При этом прямые и косвенные экономические потери образуют сумму не менее 2 миллиардов долларов [2, 3].

Этиология

Наиболее частой причиной диареи у детей раннего возраста являются ротавирусы (30-60%). Из бактериальных возбудителей наиболее часто к развитию диареи приводят энтеротоксигенные штаммы *E. coli* (20%) [4].

Наряду с вышеуказанными патогенами

определенную роль могут играть и другие этиологические агенты: астровирусы (до 9% случаев), энтеровирусы (до 8% случаев), аденовирусы (до 4% случаев), *Citrobacter freundii* (до 2% случаев), *Yersinia enterocolitica* (до 2% случаев), *Klebsiella pneumoniae* (до 2% случаев и др.) [5].

Патогенез

Диарейный синдром возникает вследствие уменьшения всасывания воды из просвета тонкого кишечника. Ключевыми факторами являются [6]:

- 1) повреждение механизмов, регулирующих интестинальный транспорт воды;
- 2) повреждение абсорбтивной поверхности;
- 3) уменьшение времени для адекватной реабсорбции воды.

Повреждение механизмов интестинального транспорта связано с уменьшением обратного всасывания воды из полости тонкого кишечника и/или стимуляцией секреции осмоларных веществ и ионов.

Токсины инфекционных агентов активируют аденил-циклазу или гуанил-циклазу энтероцитов, приводя к накоплению в клетках ц-АМФ и ц-ГМФ, что в конечном итоге приводит к повышенной секреции ионов Na^+ в криптах кишки и уменьшению абсорбции Na^+ ворсинками. В результате формируется насыщенный электролитный раствор в просвете кишки, приводящий к развитию синдрома так называемой водянистой (неинвазивной, токсигенной) диареи.

Инфекционные агенты могут серьезно повредить абсорбтивную поверхность энтероцитов, приводя к затяжной дисфункции кишечника даже после элиминации этиологического агента. И, наконец, присутствие в просвете кишки больших количеств жидкости служит рефлекторным стимулом ускоренной перистальтики, что наряду с элиминацией инфекционного агента (положительный

Нижевич А.А. - канд. мед. наук, зам. гл. врача РДКБ г.Уфа (республиканская детская клиническая больница), главный детский внештатный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Республики Башкортостан;

Амирова В.Р. - докт. мед. наук, профессор кафедры детских болезней БГМУ

Таблица 1. Патогенетическая классификация острых диарей по клиническим признакам [6] (с изменениями)

	Токсигенная (неинвазивная) диарея	Инвазивная диарея
Лихорадка	+/-	+++
Абдоминальная боль	+/-	+++ Крампи
Тенезмы	0	++
Водянистая диарея	+ / +++	+/-
Дегидратация	+ / +++	+/-
Гемоколит	0	++ / +++

Таблица 2. Энтеропатогены, ответственные за развитие острой диареи [1]

Энтеропатогены	Неинвазивная форма	Инвазивная форма	Персистирующая диарея
Вирусы			
Ротавирусы	+	-	-
Аденовирусы (типы 40, 41)	+	-	-
Цитомегаловирус	+	+	+
Бактерии			
Энтеротоксигенные <i>E. coli</i>	+	-	-
Энтероинвазивные <i>E. coli</i>	+	-	-
Энтерогеморрагические <i>E. coli</i>	+	+	-
<i>Shigella</i> spp	+	+	+
<i>Salmonella</i> spp	+	+	+
<i>Campylobacter jejuni</i>	+	+	+
<i>Yersinia enterocolitica</i>	+	+	+
<i>M. tuberculosis</i>	-	+	+
Простейшие			
<i>Lambliа intestinalis</i>	+	-	+

эффeкт), приводит к уменьшению времени, необходимого для реабсорбции воды (отрицательный эффект).

Важную роль в патогенезе играет способность ряда возбудителей диареи адгезироваться к поверхностным рецепторам, образованным гликопротеиновыми молекулами на интестинальной поверхности. Это приводит к персистенции возбудителя в сайте адгезии и позволяет энтеропатогену подвергать слизистую оболочку воздействию токсических продуктов жизнедеятельности.

Инвазия и пенетрация энтеропатогена в

слизистую оболочку сопровождается мощной воспалительной реакцией и разрушением энтероцитов, также приводя в свою очередь к развитию диареи так называемого инвазивного (неоксигенного) типа (*Campylobacter* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella typhimurium*, энтероинвазивные и энтерогеморрагические штаммы *E. coli* и др.).

Патофизиологические варианты инфекционных диарей представлены в таблице 1 [6]. Этиологическая связь клинико-патофизиологического варианта диареи с определенными возбудителями представлена в таблице 2 [1].

Клинические аспекты

Острой диареей принято считать появление 3 и более эпизодов водянистого стула в течение 24 часов или появление одного или более эпизодов стула с примесью крови с (или без) рвотой, лихорадкой и абдоминальной болью, длящегося до 14 дней [3].

Острая неинвазивная (водянистая) диарея составляет 80% всех случаев острой диареи, персистирующая диарея (длящаяся более 2 недель) – до 10% случаев, и инвазивная диарея – также до 10% случаев [4].

Использование пробиотиков для лечения острой инфекционной диареи

Пробиотиками сегодня называются живые микроорганизмы, которые после проглатывания в достаточных количествах оказывают благоприятный эффект на здоровье человека [3, 7]. В основном пробиотики представлены молочнокислыми бактериями (*Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp.), другими непатогенными бактериями (*Streptococcus faecium*) и микроорганизмами небактериального происхождения (*Saccharomyces boulardii*).

Критериями, определяющими принадлежность микроорганизма к пробиотикам, являются следующие [3]:

- естественное происхождение (связанное с человеческим организмом);
- отсутствие факторов патогенности;
- резистентность при технологической обработке;
- устойчивость к действию желчи и кислого желудочного содержимого;
- адгезия к клеткам-мишеням в ЖКТ человека;
- способность персистировать в просвете ЖКТ;
- продукция антимикробных субстанций;
- положительное воздействие на иммунную систему;
- полезная для организма человека метаболическая активность.

Выделяют монокомпонентные пробиотики (бифидумбактерин, лактобактерин, колибактерин) и комбинированные (наиболее известным из которых является препарат "Линекс", сочетающий в физиологических концентрациях штаммы *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* v. *liberorum* и *Streptococcus faecium*).

В ряде экспериментальных исследований было показано, что штаммы *Lactobacillus acidophilus* после совместной инкубации в течение 7 часов способны в 100 раз снизить концентрацию такого энтеропатогена как *Salmonella typhimurium* и полностью ингиби-

ровать рост *Salmonella paratyphi* (в течение 13 часов) и *Proteus morganii* (в течение 11 часов). Этот феномен связан как с выработкой антимикробных субстанций, так и со стимуляцией местной продукции в слизистой оболочке кишечника секреторных Ig A [8, 9]. Была продемонстрирована способность пробиотиков индуцировать пролиферацию лимфоцитов, повышать интенсивность специфического иммунного ответа на ротавирусную вакцину, секрецию цитокинов и стимулировать фагоцитоз [3].

Экспериментальная преинкуляция энтеропатогена (*Citrobacter rodentium*) со штаммами *Lactobacillus acidophilus* способствует подавлению выработки противовоспалительных цитокинов (TNF-а, IL6, IL12) и стимулирует секрецию противовоспалительных цитокинов (IL12, TGF-б) наряду с усилением выработки секреторного Ig A [11]. Этот эффект тесно связан со способностью пробиотиков адгезироваться к слизи в просвете кишечника. Наилучшие результаты были продемонстрированы при использовании комбинации *Lactobacillus* spp. с бифидобактериями (адгезия 44.3%) у больных ротавирусной диареей. В случае использования отдельных штаммов (*L.casei*, *L.rhamnosus*, *L.paracasei*, *B. lactis*) адгезия снижалась до 8.1 (26%). Лактобациллы способны стимулировать продукцию слизи энтероцитами, что особенно важно для элиминации патогена, т.к. энтеропатогены способны продуцировать муциназу, разрушающую пристеночную слизь [10].

Аналогичные данные были получены при изучении влияния штамма *Lactobacillus acidophilus* на экспериментальную инфекцию *Campylobacter jejuni*, причем по эффективности лактобациллы в 5 раз превосходили эритромицин [12]. Кроме того, даже термически убитые штаммы *L. acidophilus* ингибировали клеточную инвазию энтеропатогенных *E.coli*, *Salmonella typhimurium*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Listeria monocytogenes* [13].

Представленные выше данные послужили основанием для проведения на Западе широкомасштабных исследований по лечению острой диареи с использованием пробиотиков. Отечественные авторы также внесли свою лепту в решение данной проблемы, продемонстрировав высокую клиническую эффективность детских смесей, содержащих живые пробиотические лакто- и бифидобактерии (НАН кисломолочный), при острой ротавирусной диарее у детей [14]. Аналогичные результаты были получены французскими исследователями [15]. В.Ф. Учайкин и соавт. [16] доказали высокую эффективность использования продукта "Бифидокефир", содержащего бифидобактерии. Применение этого продукта в комплексном

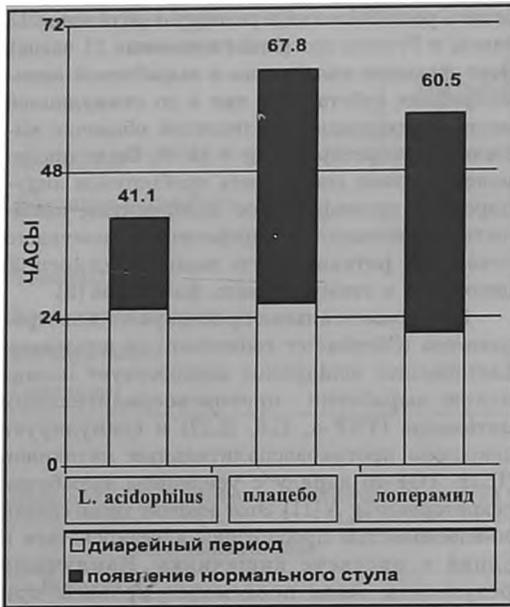


Рисунок 1. Среднее время (в часах) появления нормального стула у детей [18]

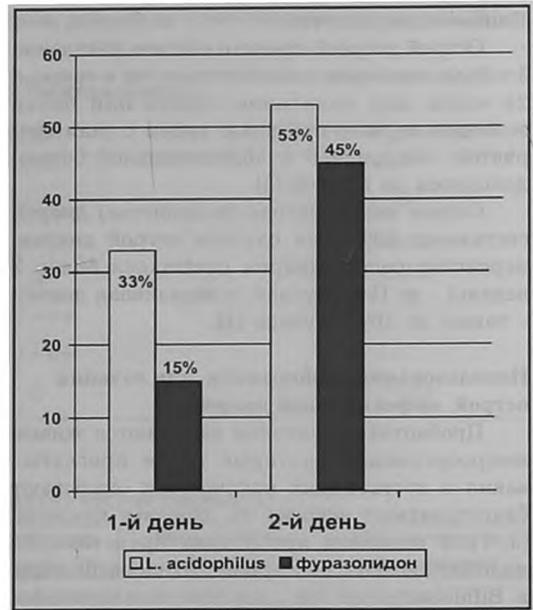


Рисунок 2. Сроки нормализации стула при острой диарее при лечении L. acidophilus и фуразолидоном [20]

лечении острых кишечных инфекций позволило несколько быстрее достичь нормализации состояния ребенка и исчезновения ведущих клинических симптомов в сравнении с антибактериальным лечением.

Включение лактобацилл в комплексную регидратационную терапию низкоосмолярными растворами позволило французским исследователям в 2 раза сократить продолжительность диареи при условии максимально раннего назначения лактобацилл со стартовой дозой регидратационных растворов у детей с ротавирусной инфекцией [17].

Штаммы *Lactobacillus acidophilus* продемонстрировали значительное преимущество в лечении острой диареи у детей в сравнении с антидиарейным препаратом "Лоперамид". Последний по результативности был адекватен приему плацебо (Рис. 1) [18]. Аналогичные данные были получены у взрослых пациентов [19].

Препараты *Lactobacillus acidophilus* продемонстрировали свое превосходство и над антибактериальной терапией острой диареи у детей. Так, профессор Li Xie Bin [20] показал, что штаммы *Lactobacillus acidophilus* в качестве монотерапии в 2 раза превосходили по эффективности фуразолидон, назначенный в дозе 30-50 мг/кг у детей с острой диареей (Рис. 2).

Одной из наиболее известных работ является исследование профессора N. Simachon с соавт. [21] показавших, что наряду с регидратационной терапией по протоколу ВОЗ

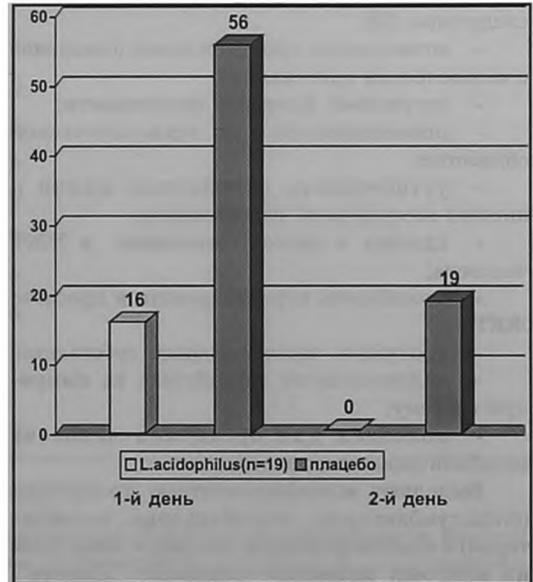


Рисунок 3. Частота эпизодов диареи в первые 2 дня болезни при лечении L. acidophilus и плацебо [21]

при острой диарее необходимо обязательно использовать пробиотические препараты, содержащие штаммы *Lactobacillus acidophilus*. Учеными было показано, что частота выделения ротавируса из фекалий пациентов была в 4

раза ниже у детей, получавших лечение оральной регидратацией в сочетании с *Lactobacillus acidophilus*.

Также в исследовании было показано, что при раннем назначении *Lactobacillus acidophilus* стул нормализуется в течение первых суток лечения у 84% пациентов с ротавирусным энтеритом, в то время как в группе контроля, получавшей только регидратационную терапию, он нормализовался лишь у 40% пациентов (Рис. 3). Кроме того было отмечено, что у детей, которым была назначена антибиотикотерапия, процесс выздоровления затянулся. Однако если группа детей наряду с антибиотиками получала *Lactobacillus acidophilus*, то сроки выздоровления были приблизительно те же, что и у детей, не получавших антибиотики.

Проведенный в 2002 г. масштабный мета-анализ полностью подтвердил все вышеуказанные положения и показал, что монотерапия пробиотиками у детей с острой диареей существенно уменьшает продолжительность диареи и редуцирует частоту стула у этих пациентов [22].

В настоящее время появились отечественные исследования по использованию пробиотиков при острых диареях у взрослых. В исследовании Н.М. Грачевой и соавт. [23] освещен опыт применения при острых кишечных инфекциях комбинированного пробиотика "Линекс" (Sandoz, Словения). Преимущества использования пробиотического препарата, содержащего в своем составе лактофлору, бифидофлору и энтерококки, перед монопробиотическими препаратами были подтверждены в экспериментальных исследованиях [24]. Н.М. Грачева и соавт. [23] продемонстрировали существенное сокращение сроков продолжи-

тельности диареи при использовании "Линекса" в сравнении с монокомпонентными пробиотиками (3.6 ± 0.18 дней против 4.3 ± 0.24 дней, $p < 0,05$). Положительная динамика со стороны клинической картины сопровождалась позитивными сдвигами в микробиологическом пейзаже кишечника. Так, дефицит бифидофлоры $<lg7$, отмеченный до начала лечения у 67% пациентов, к концу лечения сохранился лишь у 30%. Аналогично, дефицит лактофлоры $<lg5$, отмеченный также у 67% пациентов, к концу лечения сохранился лишь у 6% пациентов.

Подводя итог вышеизложенному, следует сделать вывод о том, что на сегодняшний день в отечественной педиатрической практике недостаточно внимания уделяется использованию пробиотиков в качестве эффективного метода терапии острых диарей (в комплексе с регидратационной и диетотерапией). Отход ученых передовых стран Запада от использования традиционных методов лечения диареи (антибактериальная терапия, антидиарейные препараты) возможно знаменует собой новую веху в терапии острых инфекционных болезней у детей. Очевидно, что пробиотики являются абсолютно безопасными препаратами, не вызывающими целый ряд серьезных осложнений, ассоциированных с антибиотикотерапией (персистенция возбудителя связанная, например, с переходом патогена в L-форму, аллергические реакции, bacterial overgrowth syndrom и др.), что особенно важно в педиатрической практике.

Несомненно, дальнейшие широкомасштабные мультицентровые исследования будут весьма полезны для вынесения окончательного вердикта в этом вопросе.

Литература

1. Farthing MJG. Diarrhoea: a significant worldwide problem. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 14: 65-9.
2. Glass RI, Lew JF, Gangarosa RE, et al. Estimates of morbidity and mortality rates for diarrheal diseases in American children. *J Pediatr* 1991; 118: S27-33.
3. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics and acute gastroenteritis in children - critical review of published evidence. *Ann Nestle* 2003; 61: 66-78.
4. Bhan MK. Current and future management of childhood diarrhoea. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 14: 71-3.
5. Buts J-P. Acute infectious diarrheas in children. *Le Pediatre* 1995; 31(150): 303-7.
6. Lifshitz F, de Costa Ribeiro H, Silverberg M. Childhood infectious diarrhea. In: *Textbook of Pediatric Gastroenterology*. Editors: M. Silverberg, F. Daum. Year Book Medical Publishers inc., Chicago, 1990, p. 285-329.
7. Guarner F, Schaafsma GJ. Probiotics. *Int J Food Microbiol* 1998; 39: 237-8.
8. Silva M, Jacobus NV, Deneke C, Gorbach SL. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1231-3.
9. Magnusson KE, Stjernstrom I. Mucosal barrier mechanisms: interplay between secretory IgA, IgG and mucins on the surface properties and association of *Salmonellae* with intestine and granulocytes. *Immunology* 1982; 45: 239-48.
10. Isolauri E. Probiotics for infectious diarrhoea. *Gut* 2003; 52: 436-7.
11. Chen C, Louie S, Shi H, Walker WA. Preinoculation with the probiotic *Lactobacillus acidophilus* early in life effectively inhibits mucine *Citrobacter rodentium* colitis. *Ped Res* 2005; 58: 1185-91.
12. Moyen E, Bonneville F, Fauchere J. Modification par l'erythromycine et un extrait de *Lactobacillus*

Полный список литературы (24 источника см на сайте www.urmj.ru)