

**РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

**КАФЕДРА ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ
С КУРСОМ ДЕТСКОЙ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ**

125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28. Тушинская детская городская больница
Тел./факс (495) 949-17-22

« _____ » _____ г.

№ _____

ОТЧЕТ

**о результатах клинической апробации биокомплекса
«Нормофлорин – Д» при острых кишечных инфекциях у детей.**

В связи с преобладанием в структуре ОКИ вирусных диарей (до 70-80%) совершенствование тактики терапии ОКИ, особенно у детей раннего возраста, является актуальной проблемой.

В последнее время активно изучается роль пробиотиков в лечении ОКИ, как препаратов, обладающих противовоспалительными, иммуномодулирующими и ферментативными свойствами и являющихся стабилизаторами состояния микрофлоры кишечника. В проблеме диагностики дисбактериоза важную роль приобретает поиск альтернативных методов изучения характера микробиоценоза и свойств микрофлоры кишечника у больных острой кишечной инфекцией.

В работах разных авторов и в наших исследованиях изучена клинико-лабораторная эффективность таких пробиотиков как полибактерин, хилак-форте, споробактерин и др., однако до настоящего времени не изучено влияние жидких пробиотиков с высокой метаболической активностью, к которым относится «Нормофлорин - Д» на характер изменения состава и метаболизма микрофлоры кишечника при острых кишечных инфекциях вирусной этиологии и нет общего мнения о возможности применения монотерапии пробиотиками как альтернативы базисной терапии, в соответствии со стандартами, принятыми в Российской Федерации (Методические

Рекомендации «Диагностика и лечение острых кишечных инфекций у детей».
– Учайкин В.Ф. с соав. 2005).

Целью исследования явилось изучение клинического эффекта и биохимической активности микрофлоры кишечника по показателям летучих жирных кислот при острой кишечной инфекции вирусной этиологии при использовании пробиотика «Нормофлорин – Д».

Биокомплекс «Нормофлорин – Д» состоит из лактобактерий (*L. casei*) не менее 1 млрд. микробных клеток в 1 мл. и бифидобактерий (*B. longum*, *B. bifidum*) не менее 100 млн. микробных клеток в 1 мл; продукты метаболизма бактерий: органические кислоты, аминокислоты (в т.ч. незаменимые), микро- и макроэлементы, витамины, антимикробные вещества натурального происхождения; пребиотик лактит, стимулирующий рост защитной микрофлоры.

Проведено изучение клинической эффективности биокомплекса «Нормофлорин – Д» в острый период инфекционных диарей у детей старше 3-х лет. Исследование проводилось на базе 4-го инфекционного отделения Тушинской детской городской больницы (зав. отделением Яковлева Г.Ю., главный врач Куликова О.Е.).

Под наблюдением находилось 50 детей в возрасте от 1 года до 15 лет, (основная группа - 30 детей, группа сравнения - 20 детей) с острыми кишечными инфекциями вирусной этиологии. По топике поражения желудочно-кишечного тракта преобладали энтериты (40%) и гастроэнтериты (60%).

Все дети в острый период заболевания получали идентичную базисную терапию с применением сорбентов и ферментных препаратов в возрастных дозировках на фоне оральной или парентеральной регидратации, а также при необходимости симптоматическую терапию (антипиретики, спазмолитики, противорвотные препараты).

Дети основной группы получали биокомплекс «Нормофлорин – Д» по 7,5 мл 2 раза в день в течение 3-х недель.

Из исследования были исключены дети, получавшие антибактериальную терапию и пробиотики до поступления в стационар.

Оценка эффективности применения биокомплекса проводилась по данным клинических наблюдений: улучшение общего самочувствия, сроки исчезновения симптомов интоксикации, тошноты, рвоты, абдоминального синдрома, явлений метеоризма, купирование признаков эксикоза, сроки нормализации стула. У всех детей проводилось изучение микрофлоры кишечника по уровню низкомолекулярных метаболитов индигенной микрофлоры (короткоцепочечных жирных кислот) в кале (метод ГЖХ-анализ).

В результате проведенного исследования установлено, что у 24 детей (80%) основной группы заболевание протекало в среднетяжелой форме, у 6 больных (20%) в легкой форме. Топика поражения желудочно-кишечного тракта у всех детей также была идентичной: заболевание протекало с вовлечением в патологический процесс верхних отделов ЖКТ (гастроэнтериты -60%, энтериты-40%) и в 100% случаев сопровождалась явлениями метеоризма.

Симптомы интоксикации до начала лечения отмечались у 60% детей в основном со среднетяжелыми формами инфекции. Продолжительность интоксикации в исследуемой группе колебалась от 1 до 3-х дней и в среднем составила $1,9 \pm 0,46$ дня, против $2,03 \pm 0,51$ – в группе сравнения. К концу вторых суток пребывания в стационаре у всех детей отмечалось значительное улучшение в состоянии: они становились более активными, исчезали вялость и слабость, снижалась температура, появлялся аппетит. Статистически значимых межгрупповых различий в длительности и выраженности симптомов интоксикации выявлено не было.

Рвота в начале заболевания имела место у 18 детей (60%) основной группы; выраженность ее колебалась от 1 до 10 раз в сутки и в ряде случаев определяла развитие эксикоза. Средняя продолжительность симптома рвоты составила $1,7 \pm 0,47$ дня [$2,6 \pm 0,06$ - контроле]. У 21 ребенка исследуемой

группы (70%) заболевание сопровождалось абдоминальным синдромом. Боли в животе не имели четкой локализации и всегда сопровождались урчанием при пальпации по ходу кишечника и явлениями метеоризма. Продолжительность абдоминального синдрома колебалась от 1 до 3-х дней и в среднем составила $1,5 \pm 0,60$ дня.

Наиболее постоянным признаком, встречающимся у всех больных обеих групп, был кишечный синдром. Частота стула при среднетяжелых формах инфекции была наибольшей (от 7 до 12 р/сут.) и в среднем составила $8,2 \pm 1,88$ р/сут. При легкой форме кишечной инфекции частота стула не превышала 6 р/сут. (в среднем – $3,9 \pm 1,04$ р/сут.). Во всех случаях, независимо от этиологии и тяжести инфекции стул носил водянистый характер. Продолжительность диареи колебалась от 2 до 5 суток и в среднем составила $3,58 \pm 0,97$ дня в основной группе, против $4,13 \pm 1,01$ дня – в группе сравнения.

У 18 детей основной группы (60%) отмечались явления эксикоза I - II степени. Явления эксикоза на фоне лечения сохранялись в среднем $1,8 \pm 0,72$ дня. У 50% детей группы сравнения также отмечались явления эксикоза I-II степени. Средняя продолжительность эксикоза в этой группе составила $2,2 \pm 0,79$ дня.

Продолжительность лечения и пребывания в стационаре детей, больных ОКИ, колебалась от 3-х до 6 дней и в среднем составила $4,6 \pm 1,25$ в исследуемой группе ($5,7 \pm 1,06$ – в группе сравнения). Длительность госпитализации в основном определялась тяжестью заболевания ($5,4 \pm 0,77$ дня – при среднетяжелых формах, против $3,6 \pm 0,92$ дня – в случае легких).

Наблюдение детей в катамнезе проводилось в течение 3-х недель. У всех детей основной группы отмечалась стойкая нормализация стула на фоне применения «Нормофлорина – Д» в течение 3-х недель. Рецидивов заболевания и побочных эффектов не выявлено ни у одного ребенка.

Методом ГЖХ-анализа¹ было исследовано количественное и качественное содержание короткоцепочечных жирных кислот (КЖК²) в кале у детей с ОКИ на фоне приема метаболита-пробиотика «Нормофлорин – Д».

Результаты изучения абсолютного содержания КЖК в кале у больных с ОКИ (таблица 1) исходно демонстрируют исходное снижение абсолютной концентрации КЖК по сравнению с нормой (Норма > ОКИ (исходно) $10,51 \pm 2,51 > 4,77 \pm 1,17$ мг/г)).

Это свидетельствует как о нарушении утилизации данных кислот колоноцитами, вследствие измененной моторно-эвакуаторной функции кишечника, так и может являться следствием измененной активности и численности различных популяций микроорганизмов индигенной толстокишечной микрофлоры.

У пациентов, получавших метаболит-пробиотик «Нормофлорин – Д», после проведенного курса лечения отмечается тенденция к повышению абсолютного содержания КЖК до $5,97 \pm 1,01$ мг/г, что свидетельствует о повышении функциональной активности и численности толстокишечной микрофлоры.

Были изучены профили C2-C4 кислот³, вносящих основной вклад в общий пул КЖК, и значения Анаэробных Индексов⁴ (АИ), характеризующих окислительно-восстановительный потенциал внутриполостной среды, у детей

¹ Патент РФ «Способ разделения смеси жирных кислот фракции C2-C6 методом газожидкостной хроматографии» Ардатская М.Д., Иконников Н.С., Минушкин О.Н., № 2220755, дата выдачи 10.01.2004, приоритет от 23.07.2002

² К короткоцепочечным жирным кислотам (фракции C₂-C₆) с изомерами относят уксусную (C₂), пропионовую (C₃), изомасляную (изо C₄), масляную (C₄), изовалериановую (изо C₅), валериановую (C₅), изокапроновую (изо C₆) и капроновую (C₆) кислоты.

³ Под профилем КЖК подразумевается, присущий набор частот (удельных концентраций) отдельных кислот, т.е. долевое участие отдельной кислоты (rC_n):

$$rC_n = \frac{C_n}{C_2 + C_3 + C_4}$$

Профиль КЖК в норме не зависит ни от количества продуцирующих и утилизирующих метаболиты микроорганизмов, ни от числа клеток (эпителиоцитов) всасывающей поверхности.

⁴ АИ - отношение суммы концентраций (С) более восстановленных кислот к менее восстановленным (АИ=(Спропионовая+Смасляная)/Суксусная)) - (Гунзалус И., Стайнер Р., 1963)

Таблица 1. Результаты изучения абсолютной концентрации КЖК (С2-С6), профилей С2-С4, значений анаэробных индексов, суммарного относительного содержания изокилот р(изоСп), отношения изовалериановой кислоты к валериановой кислоте (iC5/C5) у детей ОКИ в кале на фоне приема Нормофлорина Д (Н) и у практически здоровых лиц.

Заболевание	Σ (С2-С6) мг/г	Уксусная кислота	Пропионовая кислота	Масляная кислота	АИ	iC5/C5	pИзоСп
Норма	10,51±2,51	0.634±0.008	0.189±0.006	0.176±0.005	-0.576 (±0.012)	До 2,1 ед	0,059±0,005
Группа до лечения	4,77±1,17*	0,573±0,007*	0,204±0,007*	0,223±0,008*	-0,788±0,011*	2,01±0,31	0,073±0,004*
Группа после лечения Н	5,97±1,01*	0,630±0,009. **	0,177±0,007**	0,193±0,006*, **	-0,606±0.012*. **	1,52±0,64	0,053±0,006 **

Примечание: М±m- p<0,05, * p<по сравнению показателей с группой нормы; **p<по сравнению показателей исследуемой группы до и после лечения

с ОКИ исходно и на фоне приема метаболита-пробиотика «Нормофлорин-Д».

Из представленных в таблице 1 данных видно, что у детей с ОКИ исходно в профиле C2-C4 кислот было выявлено повышение пропионовой и масляной (в большей степени) кислот, что указывает на увеличение численности и резкой активизации анаэробного звена микрофлоры, представленного в основном популяциями микроорганизмов родов *Bacteroides*, *Clostridium*, зубактерий, фузобактерий, копрококков и др. (Готтшалк Г., 1982), причем их факультативных и остаточных штаммов.

После курса лечения отмечается формирование нормального профиля кислот, что демонстрирует восстановление активности представителей молочнокислой флоры (бифидо- и лактобактерий) и баланса а/анаэробных популяций микроорганизмов.

Результаты изучения значений анаэробных индексов также представлены в таблице 1, из которой видно, что исходно у детей с ОКИ наблюдается смещение значений АИ в область резко отрицательных значений по сравнению с нормой ($-0,788 \pm 0,011$ ед при норме $-0,576 \pm 0,012$ ед.).

При данных значениях окислительно-восстановительного потенциала происходит угнетение жизнедеятельности облигатных анаэробов за счет блокирования терминальных ферредоксинсодержащих дыхательных ферментов. На этом фоне активизируются их факультативные и остаточные штаммы (что подтверждает факт, описанный выше).

После курса лечения «Нормофлорином – Д» у пациентов отмечается смещение АИ в область нормальных значений (из резко отрицательной области в менее отрицательную с $-0,788$ ед до $-0,606$ ед. соответственно, Δ (дельта) АИ(лечение) составляет $0,182$ ед)), что также обеспечивает условия для нормальной и эффективной жизнедеятельности облигатной микрофлоры и восстановлении толстокишечного микробиоценоза.

Результаты изучения суммарного относительного содержания изокислот (p(изоCn)) у детей с ОКИ. исходно и на фоне приема метаболита-пробиотика «Нормофлорин – Д» также представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, у пациентов исходно отмечается повышение суммарного относительного содержания изокислот.

Как известно, изомеры КЖК образуются в результате жизнедеятельности микроорганизмов, утилизирующих пептиды. Кишечные палочки, фекальные стрептококки и стафилококки, некоторые бациллы рассматриваются как сильнейшие протеолитики. Анаэробные микроорганизмы тоже обладают способностью к протеолизу, однако их активность значительно менее выражена.

Повышение данного показателя свидетельствует о снижении активности факультативных аэробных микроорганизмов с активизацией их остаточных видов и штаммов (жизнедеятельность которых не угнетается при данных (резко отрицательных) значениях окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды), повышении активности анаэробов (родов Бактероидов, Клостридий и т.д.).

На фоне лечения «Нормофлорином – Д» значения данного параметра изменяется в сторону нормальных показателей, что свидетельствует о восстановлении нормальной активности. Таким образом, использование метаболита-пробиотика «Нормофлорин – Д» у детей с ОКИ приводит к положительным изменениям толстокишечного микробиоценоза, выражающихся в повышении численности и активности облигатной микрофлоры, снижении активности условно-патогенных штаммов микрофлоры, нормализации баланса аэробно/анаэробных популяций микроорганизмов.

Отмечается тенденция к восстановлению (в ряде случаев нормализация) окислительно-восстановительного потенциала внутриполостной среды кишечника, способствующей восстановлению индигенной микрофлоры, а также у детей больных ОКИ получавших биокомплекс «Нормофлорин – Д» в

острый период заболевания отмечалось достоверно ($P < 0,05$) более быстрое и стойкое купирование основных проявлений болезни (рвоты, эксикоза, кишечного и абдоминального синдромов), сокращение сроков пребывания в стационаре, по сравнению с группой детей, не получавших биокомплекс «Нормофлорин – Д», что позволяет рекомендовать для лечения вирусных диарей и коррекции дисбактериоза кишечника.

зав. каф. детских
инфекционных болезней
д.м.н., профессор



Л. Н. Мазанкова
Л.Н. Мазанкова

исполнитель
ст. лаборант

Бег

Л.В. Бегиашвили

12/1-2009.

Подпись: *Л. Н. Мазанковой*
удостоверяю: специалист по
кадровой работе ГОУ ДПО
РМАП Росздрава
подпись: *Мороз / Матвеев Г. В.*

Q