

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© Коллектив авторов, 2003

М. В. Кушнарева, Г. М. Дементьева, Л. В. Феклисова, И. Н. Черноног

ВЛИЯНИЕ ЭУБИОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА МЕСТНЫЙ ИММУНИТЕТ КИШЕЧНИКА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, МОНИКИ, Москва

С целью изучения влияния эубиотиков на местный иммунитет кишечника было обследовано 83 недоношенных ребенка с инфекционно-воспалительными заболеваниями. Результаты исследования показали, что все изучаемые биопрепараты (Аципол, Аципол-3, Бифацид, Бифилиз, Бифидум-бактерин) оказывают иммунокорrigирующе действие на состояние иммунитета слизистой оболочки кишечника у недоношенных новорожденных. Наибольший синтез slgA наблюдается при лечении детей Ациполом, а увеличение концентрации лизоцима — только при лечении Бифилизом. Иммуномодулирующий эффект эубиотиков связан с действием на слизистую оболочку кишечника как иммунных компонентов этих препаратов (лизоцим и грибковый компонент), так и штаммов бифидо- и лактобактерий.

83 premature born children were examined in order to study the influence of eubiotics upon local intestinal immunity. Results of the study showed that all studied preparations (Acipol, Acipol-3, Bifacid, Bifilise, Bifidumbacterine) had immunocorrecting influence upon state of intestinal mucosa local immunity in premature born neonates. Maximal slgA synthesis occurred in children treated by Acipol and Lysozyme concentration rising — only in patients treated by Bifilise. Immunomodulating effect of these preparations is due to the influence of both their immune components (Lysozyme and fungous component) both bifidobacteria and lactobacteria strains upon intestinal mucosa.

Исследование местного иммунитета слизистых оболочек пищеварительного тракта у недоношенных детей свидетельствует о его слабости и неспособности в большинстве случаев адекватно реагировать интенсивной продукцией иммуноглобулинов на массивную колонизацию условно патогенной микрофлорой [5, 7]. Как показали наши исследования, выполненные ранее, снижение функциональной активности местного иммунитета более выражено у детей с очень низкой массой тела при рождении. Для них характерен и слабый резерв пассивной иммунной защиты, который существенно уступает таковому у более зрелых недоношенных. Так, в копрофильтратах у условно здоровых глубоконедоношенных детей даже в возрасте 2 месяцев уровень slgA был существенно ниже, чем у детей с массой тела более 1500 г [5, 6]. Известно, что в снижении противоинфекционной защиты слизистых оболочек у недоношенных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями участвуют некоторые энтеробактерии (*Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*) и грибы рода *Candida*, протеиназы которых разрушают иммуноглобулины

и лизоцим [6]. Слабая противоинфекционная защита слизистой оболочки кишечника и антибактериальная терапия, применяемая у недоношенных новорожденных с рождения, препятствуют формированию колонизационной резистентности и способствуют патологической колонизации пищеварительного тракта условно патогенной микрофлорой. Последняя в свою очередь может быть причиной развития инфекционно-воспалительной патологии у новорожденных.

В комплексном лечении глубоконедоношенных детей с кишечным синдромом и дисбактериозом кишечника, сопровождающих инфекционно-воспалительные заболевания (ИВЗ), используют биопрепараты различного состава и механизма действия. Как отмечается во многих исследованиях, их применение, главным образом, направлено на восстановление нормальной микрофлоры кишечника, которая в свою очередь стимулирует развитие локального иммунитета слизистой оболочки пищеварительного тракта [1, 4, 5, 8]. Вместе с тем встает вопрос о возможном иммуномодулирующем действии этих препаратов у недоношенных детей и целесообразно-

сти использования эубиотиков в качестве мягких природных иммунокорректоров.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния эубиотиков на местный иммунитет кишечника у недоношенных детей с ИВЗ.

Материалы и методы исследования

Исследование иммуномодулирующей активности эубиотиков на систему местного иммунитета кишечника проводили у 83 недоношенных детей, находившихся на искусственном вскармливании (дети получали Препилти, не содержащий пробиотики и пре-биотики). У 63 детей была тяжелая локализованная инфекция (у 59 пневмония, у 4 менингит), у 12 детей — инфекция средней тяжести (омфалит у 8, трахеобронхит у 4), а у 8 детей — легкие гнойно-воспалительные заболевания (конъюнктивит у 6, ринит у 2). У всех детей отмечался кишечный синдром в виде учащенного стула со слизью, зеленоватого цвета, с непереваренными комочками. Микробиологически был подтвержден дисбактериоз различной степени выраженности с нарушениями как в аэробном, так и анаэробном компонентах. Все дети были распределены на 5 групп в соответствии с биопрепаратором, который они получали. В 1-ю группу вошли 14 детей,леченные Ациполом. Этот препарат содержит комплекс различных штаммов лактобактерий и природный иммуномодулятор грибкового происхождения. 2-ю группу составили 12 детей, получавших Аципол-3 — препарат, отличающийся от Ациполя содержанием только лактобактерий без добавления иммуномодулятора. Аципол и Аципол-3 назначали по 5 доз 1 раз в день в среднем 3 недели ($21,0 \pm 2,4$ дня и $21,3 \pm 3,1$ дня соответственно). В 3-ю группу были отнесены 15 детей, леченных Бифацидом, представляющим собой комплекс бифидобактерий и лактобактерий, а в 4-ю и 5-ю группы — дети, получавшие Бифилиз — комбинированный препарат лизоцима и бифидобактерий (22 ребенка) и Бифидумбактерин, содержащий только бифидобактерии (20 детей). Бифацайд назначали по 5 доз 2 раза в день, а Бифилиз и Бифидумбактерин — по 2,5 дозы 2 раза в день в среднем в течение 3 недель ($23,2 \pm 2,4$ дня; $22,2 \pm 2,7$ дня и $21,2 \pm 1,0$ день соответственно). Группы были репрезентативными по массе тела при рождении, гестационному возрасту, тяжести клинического состояния детей и комплексу проводимой антибактериальной и посиндромной терапии. В 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 5-й группах количество глубоконедоношенных (с массой тела при рождении менее 1500 г) составило 7, 6, 8, 11 и 10 соответственно и более зрелых детей (с массой тела при рождении от 1600 до 3000 г) — 7, 6, 7, 11 и 10 соответственно. Средняя масса тела в этих группах составила $1890 \pm 460,0$ г; $1820 \pm 667,1$ г; $2056 \pm 609,2$ г; $1980 \pm 318,0$ г и $2100 \pm 121,0$ г соответственно ($p > 0,05$). Гестационный возраст был равен $32,0 \pm 3,41$ нед; $31,9 \pm 2,84$ нед; $33,5 \pm 2,39$ нед; $32,6 \pm 2,4$ нед и $32,2 \pm 3,2$ нед, соответственно ($p > 0,05$). Содержание

$sIgA$, IgA , IgM и лизоцима определяли до назначения биопрепараторов на 9—17-й день жизни и в конце курса лечения — на 28—35-й день жизни. Группы были рандомизированы по возрасту: до лечения средний возраст составил $11,1 \pm 0,11$ дней; $11,7 \pm 2,4$ дня; $13,1 \pm 2,0$ дня; $10,9 \pm 1,7$ дня и $10,4 \pm 0,9$ дня соответственно ($p > 0,05$), а после лечения — $32,1 \pm 1,2$ дня; $32,6 \pm 2,4$ дня; $34,6 \pm 0,9$ дня; $33,3 \pm 1,4$ дня и $31,8 \pm 2,6$ дня соответственно ($p > 0,05$).

Содержание лизоцима в исследуемых образцах копрофильтратов определяли методом диффузии в агар по лизису ацетонового порошка клеточных стенок *Micrococcus lysodeikticus*, штамм 2665 [3]. Исследование иммуноглобулинов в копрофильтратах проводили модифицированным методом радиальной иммунодиффузии (РИД) по Manchini G. et al. [4]. Подготовку биологического материала к исследованиям осуществляли согласно рекомендациям Е. В. Чернохвостовой с соавт. [2].

Результаты и их обсуждение

Как показали наши исследования, результаты которых представлены в таблице, самый высокий иммунокорригирующий эффект обнаружен при лечении Ациполом. Так, в возрасте одного месяца жизни у значительного числа детей этой группы (у 9 из 14) отмечался активный синтез $sIgA$, содержание которого в кишечнике в 2,5—5,2 раз было выше, чем в остальных группах. Уровень свободного IgA также был очень высоким, превышая этот показатель в 3-й, 4-й и 5-й группах в 2,9; 5,8 и 8,2 раза соответственно. У детей 2-й группы концентрация свободного IgA в копрофильтратах была такой же, как и в 1-й группе. Однако IgA обнаруживался в 2 раза реже, а суммарная концентрация IgA ($sIgA + IgA$) была в 2 раза ниже, чем у детей 1-й группы ($p < 0,05$). Таким образом, мощную стимуляцию синтеза $sIgA$ в слизистой оболочке кишечника у последних можно отнести за счет грибкового иммуномодулирующего комплекса Ациполя. Вместе с тем достаточно сильной иммуномодулирующей активностью обладают и штаммы лактобактерий из препаратов Ациполя. На это указывает более высокая суммарная концентрация IgA у детей, леченных Ациполом-3, которая превышала этот показатель у детей 3-й, 4-й и 5-й групп в 1,6; 2,6 и 2,1 раза соответственно ($p < 0,05$).

Увеличение уровня IgM в исследуемых группах не обнаружено.

Возрастание концентрации лизоцима в 6 раз имело место только при лечении Бифилизом, который содержит в своем составе это вещество. При этом нужно учесть, что назначение препарата осуществляли детям с очень низким содержанием лизоцима в копрофильтратах (0,5—1,5 мкг/г) или с его полным отсутствием (у половины обследованных в этой группе). После лечения Бифилизом лизоцим обнаруживался в кишечнике у всех детей в нормальных концентрациях. Следует обратить внимание на то, что у детей этой группы значительно чаще (в 1,3—3,2 раза), чем во всех других исследуемых группах,

Таблица

Концентрация иммуноглобулинов и лизоцима в копрофильтратах у недоношенных детей до и после лечения биопрепаратами

Группы детей	Период обследования	sIgA, мг/100 г фекалий	IgA, мг/100 г фекалий	IgM, фекалий мг/100 г	Лизоцим, мкг/мл фекалий	sIgA		IgA		IgM		Лизоцим	
		n	P, %	n	P, %	n	P, %	n	P, %	n	P, %	n	P, %
Лечение Ациполом (n=14)	до лечения	н/о	н/о	31,3 ± 2,3	9,2 ± 1,5	н/о	н/о	н/о	н/о	11	0,8	14	1
	после лечения	65,4 ± 13,5	24,6 ± 2,7	37,2 ± 8,6	7,9 ± 1,3	9	0,6	9	0,6	11	0,8	14	1
Лечение Ациполом-З (n=12)	до лечения	10	3	24,4 ± 2,3	5,9 ± 0,9	1	0,1	1	0,1	8	0,7	12	1
	после лечения	24,3 ± 7,1	19 ± 7,5	24,6 ± 2,8	8,7 ± 1,1	6	0,5	4	0,3	8	0,7	12	1
Лечение Бифацидом (n=15)	до лечения	н/о	9,6	28 ± 2,5	8,6 ± 0,78	н/о	н/о	1	0,0	12	0,8	15	1
	после лечения	18,3 ± 1,2	8,4 ± 3,5	30,9 ± 2,1	8,3 ± 0,9	4	0,3	4	0,3	12	0,8	15	1
Лечение Бифилизом (n=22)	до лечения	1,9 ± 0,4	1 ± 0,08	22 ± 0,8	1 ± 0,22	6	0,3	5	0,2	15	0,7	11	0,5
	после лечения	12,6 ± 3,2*	4,2 ± 0,9*	23 ± 0,5	6,1 ± 1,6*	19	0,9	9	0,4	22	1	22	1
Лечение Бифидумбактерином (n=22)	до лечения	2,3 ± 0,35	2,4 ± 0,2	22,5 ± 1,7	6,4 ± 0,6	4	0,2	3	0,15	11	,55	15	0,8
	после лечения	17,5 ± 2,7*	3 ± 0,5	18 ± 4,5	6,3 ± 0,5	11	0,6	4	0,2	12	0,6	16	0,8

* Сравнения соответствующих показателей до и после лечения; н/о — не обнаружено.

после лечения обнаруживался sIgA. Это обстоятельство, возможно, связано с активирующим действием лизоцима на плазматические клетки, ответственные за синтез IgA, и на клетки слизистой оболочки, синтезирующие секреторный компонент [8]. В пользу цитопротекторного действия свидетельствует и тот факт, что при лечении Бифилизом свободный IgA обнаруживается в 2 раза чаще, чем у детей, леченных Бифидумбактерином ($p < 0,05$). В состав последнего включен тот же штамм бифидобактерий, что и в препарате Бифилиз, но без добавления лизоцима.

В заключение следует отметить, что применение всех биопрепаратов у недоношенных детей различного гестационного возраста с ИВЗ сопровождалось положительной клинико-микробиологической динамикой, обусловленной как биологической активностью штаммов бифидо- и лактобактерий, так и компонентами активной и пассивной иммунологической защиты. У всех новорожденных отмечалась нормализация стула на 5—12-й день лечения, стабилизация весовой кривой, уменьшение проявлений инфекционного токсикоза, купирование очагов инфекции. В микробиологических посевах имело место улучшение микробиоценоза с постепенным пониже-

нием степени дисбактериоза и установлением нормобиоценоза.

Предпочтение в выборе того или иного препарата определяется тяжестью ИВЗ, характером нарушений в кишечном биоценозе и особенностью комплексного лечения. При массивной антибактериальной терапии тяжелой инфекции с назначением 2 и более антибиотиков целесообразно применять комбинированные препараты — Бифилиз или Аципол, в которых способность бифидо- и лактобактерий оказывать влияние на состояние местного иммунитета желудочно-кишечного тракта значительно усиlena за счет иммунных компонентов. Возможно также комбинирование Ациполя с Бифидумбактерином. После отмены антибиотиков в восстановительном периоде коррекцию биоценоза следует проводить Бифидумбактерином или Бифилизом, так как на этом этапе наиболее эффективно восстанавливается анаэробный компонент на фоне уже проведенной антибиотиками селективной деконтаминации и иммунокорригирующей эубиотиками терапии. Нормализация бифидофлоры будет способствовать и коррекции аэробной микрофлоры. У детей с легким или среднетяжелым течением инфекции с назначением 1 или 2 антибио-

тиков обычно бывает достаточным применение одно-го эубиотика (Аципол, Бифидумбактерин, Бифилиз). При отсутствии стойкой нормализации функции кишечника и его биоценоза в конце 3—4-недельного курса лечения у таких детей целесообразно сменить препарат. Это связано с тем, что после лечения бифидумсодержащими эубиотиками у некоторых детей сохраняется дефицит лактобактерий, а при лечении Ациполом, наоборот, бифидобактерий, что и является причиной неполного клинического эффекта. Для профилактики кишечных дисфункций и поддержания нормальной микроэкологической ситуации в кишечнике у недоношенных детей различного гестационного возраста можно применять любой из перечисленных выше препаратов.

Выводы

1. Все изучаемые биопрепараты (Аципол, Аципол-З, Бифацид, Бифилиз, Бифидумбактерин) обладают иммунокорригирующим действием на состояние местного иммунитета слизистой оболочки кишечника у недоношенных детей с ИВЗ. Наибольший синтез sIgA наблюдается при лечении Ациполом, а увеличение концентрации лизоцима — только при лечении Бифилизом.

2. Иммуномодулирующий эффект эубиотиков обусловлен как наличием иммунных компонентов (лизоцим и грибковый компонент) в составе этих

препараторов, так и особенностями штаммов бифидо- и лактобактерий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дорофеичук В. Г., Варначева Л. Н. Каравеева Г. Н. и др. // Колонизационная резистентность и химиотерапевтические антибактериальные препараты. — М., 1988. — С. 171—172.
2. Исследование иммуноглобулинов и других белков в секретах человека (методические рекомендации) / Е. В. Чернохвостова, Г. П. Герман, Т. С. Котова и др. — М., 1987. — 36 с.
3. Каграманова К. А., Ермольева З. В. // Антибиотики. — 1966. — № 10. — С. 917—919.
4. Кубаева И. Б., Грибакин С. Г., Орлова Н. Г. // Вопр. питания. — 1980. — № 4. — С. 30—34.
5. Кубаева И. Б., Ладодо К. С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей. — М., 1991. — 240 с.
6. Кушнарева М. В. Микробиологическое и иммунологическое обоснование особенностей комплексной антибактериальной терапии у новорожденных детей с высокой степенью незрелости: Дисс. ... докт. биол. наук. — М., 2000. — 330 с.
7. Ориентиры нормы и пограничных состояний по ряду показателей местного иммунитета системы пищеварения у детей (методические рекомендации) / В. Г. Дорофеичук, Л. В. Байер, Е. В. Салина и др. — Горький, 1986. — 22 с.
8. Щербакова Э. Г., Растунова Г. А., Щербаков И. Т. и др. // Новые лекарственные препараты. — 1998. — Вып. 9. — С. 19—32.