

Е.Р. Мескина

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ-ПРОБИОТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ ИНВАЗИВНЫХ (ДИЗЕНТЕРИЕПОДОБНЫХ) КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В СТАЦИОНАР

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского,
г. Москва, РФ



Сравнительная эффективность препаратов-пробиотиков с различным штаммовым составом в лечении острой инвазивной кишечной инфекции (ОКИ) не изучалась. Цель исследования – сравнить клиническую эффективность и безопасность трех коммерческих препаратов пробиотиков в лечении острой инвазивной (дизентериеподобной) кишечной инфекции у госпитализированных пациентов. Материалы и методы исследования: проведено открытое проспективное рандомизированное исследование, которое завершили 84 пациента в возрасте от 1 мес до 14 лет без различий по полу (сальмонеллез – 37 пациентов, шигеллез – 11, неустановленная этиология – 36). Методом конвертов пациенты были распределены на 3 параллельные группы, получавшие в комплексной терапии (одновременно с антибактериальным препаратом) *Bifidobacterium bifidum* 1, сорбированные на частицах активированного угля, и *Lactobacillus plantarum* 8P-A3, только сорбированные *B. bifidum* 1 и *Lactobacillus acidophilus* в сочетании с полисахаридом кефирных грибов. Помимо эффективности на 10-й и 15-й день лечения, оценивали возможные нежелательные явления, динамику маркеров местного воспаления (слизь, полиморфноядерные лейкоциты в копрограммах и воспалительный белок с использованием диагностических тест-полосок Phap для исследования крови, мочи, кала) и концентрации короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), определяемых методом газожидкостной хроматографии. Результаты: сорбированные *B. bifidum* 1 и *L. plantarum* 8P-A3 повышали эффективность лечения инвазивной (дизентериеподобной) ОКИ у госпитализированных пациентов к 10-му дню на 36% (95% ДИ 16–55%), ОШ 0,06 (95% ДИ 0,01–0,48) в сравнении с *L. acidophilus* в сочетании с полисахаридом кефирных грибов. Частота нормализации стула у получавших сорбированные пробиотики не отличалась. Не было зафиксировано каких-либо нежелательных явлений у всех наблюдавшихся детей. Динамика маркеров местного воспаления и бактериологической санации в сравниваемых группах была равнозначной. У получавших сорбированные *B. bifidum* 1 и *L. plantarum* 8P-A3 зарегистрировано нарастание концентраций всех КЖК, у получавших сорбированные *B. bifidum* 1 – уксусной и пропионовой кислот и у получавших *L. acidophilus* – только пропионовой кислоты. К моменту нормализации стула продукция КЖК кишечными бактериями оставалась значительно сниженной. Заключение: эффективность исследованных пробиотиков отличалась. Ассоциации повторного выделения сальмонелл и шигелл с формированием персистирующей диареи не обнаружено.

Ключевые слова: дети, острая инвазивная дизентериеподобная диарея, сальмонеллез, шигеллез, лечение, сорбированные пробиотики, *Bifidobacterium bifidum* 1, *Lactobacillus plantarum* 8P-A3, *Lactobacillus acidophilus*.

Цит.: Е.Р. Мескина. Сравнительная эффективность препаратов-пробиотиков в лечении острых инвазивных (дизентериеподобных) кишечных инфекций у детей, госпитализированных в стационар. Педиатрия. 2019; 98 (6): 118–126.

Контактная информация:

Мескина Елена Руслановна – зав. детским инфекционным отделением Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского
Адрес: Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2
Тел.: (499) 269-24-01,
E-mail: meskinaelena@rambler.ru
Статья поступила 24.06.19,
принята к печати 20.11.19.

Contact Information:

Meskina Elena Ruslanovna – head of Pediatric Infectious Diseases Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky
Address: Russia, 129110, Moscow, Schepkina str., 61/2
Tel.: (499) 269-24-01,
E-mail: meskinaelena@rambler.ru
Received on Jun. 24, 2019,
submitted for publication on Nov. 20, 2019

COMPARATIVE EFFICACY OF PROBIOTIC PREPARATIONS IN TREATMENT OF ACUTE INVASIVE (DYSENTERY-LIKE) INTESTINAL INFECTIONS IN HOSPITALIZED CHILDREN

Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirov, Moscow, Russia

Comparative efficacy of probiotic preparations with different strain composition in treatment of acute invasive intestinal infection (AII) was not studied. Objective of the research: to compare clinical efficacy and safety of three commercial probiotic preparations in treatment of acute invasive (dysentery-like) intestinal infection in hospitalized patients. Materials and methods: an open, prospective, randomized study was performed. It was completed by 84 patients aged from 1 month to 14 years without gender differences (salmonellosis – 37 patients, shigellosis – 11, unknown etiology – 36). Using the envelope method, patients were divided into 3 parallel groups that received *Bifidobacterium bifidum* 1, sorbed on activated carbon particles, and *Lactobacillus plantarum* 8P-A3, only sorbed *B. bifidum* 1 and *Lactobacillus acidophilus* in combination with kefir fungi polysaccharide in complex therapy (simultaneously with an antibacterial drug). In addition to efficacy on the 10th and 15th day of treatment, possible adverse events, dynamics of local inflammation markers (mucus, polymorphonuclear leukocytes in coprograms and inflammatory protein using diagnostic Phan test strips for blood, urine, feces) and short-chain fatty acid concentrations (SCFAs) by gas-liquid chromatography were assessed. Results: sorbed *B. bifidum* 1 and *L. plantarum* 8P-A3 increased the efficacy of invasive (dysentery-like) AII treatment in hospitalized patients by the 10th day by 36% (95% CI 16–55%), OR 0,06 (95% CI 0,01–0,48) in comparison with *L. acidophilus* in combination with kefir fungi polysaccharide. The frequency of bowel function normalization in patients receiving sorbed probiotics did not differ. No adverse events were recorded in all observed children. Dynamics of local inflammation markers and bacteriological sanitation in compared groups were equivalent. In patients who received sorbed *B. bifidum* 1 and *L. plantarum* 8P-A3, an increase in all SCFAs concentrations was recorded, in those who received sorbed *B. bifidum* 1 – acetic and propionic acids and in those receiving *L. acidophilus* – only propionic acid. At the time of bowel function normalization, the production of SCFAs by intestinal bacteria remained significantly reduced. Conclusion: the efficacy of studied probiotics was different. The association of *Salmonella* and *Shigella* reappearance with the formation of persistent diarrhea was not found.

Keywords: children, acute invasive, dysentery-like diarrhea, salmonellosis, shigellosis, treatment, sorbed probiotics, *Bifidobacterium bifidum* 1, *Lactobacillus plantarum* 8P-A3, *Lactobacillus acidophilus*.

Quote: E.R. Meskina. Comparative efficacy of probiotic preparations in treatment of acute invasive (dysentery-like) intestinal infections in hospitalized children. *Pediatrics*. 2019; 98 (6): 118–126.

Эффективность пробиотиков (ПБ) в лечении и профилактике острого гастроэнтерита у детей продемонстрирована многочисленными исследованиями, что позволило рекомендовать их применение (с учетом штаммового состава) в рутинной практике большинством руководств [1]. Значение ПБ для управления воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) определено значительно хуже, хотя функциональная взаимосвязь между их патогенезом и микробиотой не оспаривается [2, 3]. Вполне убедительны результаты использования ПБ для профилактики антибиотик-ассоциированной, нозокомиальной диареи и инфекции *Clostridium difficile* [4, 5]. Многообещающие данные получены при лечении синдрома раздраженного кишечника [6] и целиакии [7]. Показано, что некоторые ПБ способны снизить частоту рецидивов язвенного колита [8], увеличивать скорость эрадикации *Helicobacter pylori*, минимизировать число побочных эффек-

тов терапии и ослабить клинические проявления заболевания [9].

В целом, профилактическая модуляция кишечной микробиоты (КМБ) при воспалительных заболеваниях ЖКТ изучена значительно лучше. Необходимы дополнительные исследования, которые позволят расширить именно терапевтическую сферу применения пробиотических штаммов. Безусловно, имеются объективные проблемы. Следует учитывать возраст пациентов, сопутствующие заболевания, различную этиологию (и, соответственно, патогенез) острых кишечных инфекций (ОКИ), применение антибактериальных препаратов, которые по-разному влияют на микробный пейзаж, биологические свойства штаммов. Вопросы безопасности также актуальны и являются краеугольным камнем педиатрических вмешательств. Однако на протяжении многих лет именно безопасность – весомое преимущество пробиотической терапии, в

т.ч. у критических и иммунокомпрометированных пациентов, хотя некоторые аспекты окончательно не решены [4, 10, 11].

Бактериальные ОКИ до сих пор являются глобальной проблемой здравоохранения, которая требует неотложных стратегий управления, в т.ч. в странах с высоким уровнем дохода населения [12, 13]. Учитывая накопленный опыт применения ПБ при воспалительных заболеваниях ЖКТ и результаты экспериментальных исследований, свидетельствующие о противовоспалительных эффектах пробиотических штаммов [5], вполне оправдана попытка определить эффективность коммерческих препаратов в лечении бактериальных ОКИ, особенно, если учесть весьма ограниченное количество клинических работ, посвященных этой теме.

Цель исследования – сравнить клиническую эффективность и безопасность трех коммерческих препаратов-ПБ с различным штаммовым составом в лечении инвазивной (дизентериеподобной) ОКИ у детей, госпитализированных в стационар.

Материалы и методы исследования

Проведено открытое проспективное рандомизированное исследование, в которое были включены 90 детей в возрасте от 1 мес до 14 лет без различий по полу, госпитализированных в инфекционный стационар. Критерии включения в исследование были следующими: госпитализация в первые 72 ч заболевания, клинические критерии воспалительной (инвазивной, дизентериеподобной) диареи, среднетяжелая форма заболевания, подписание законными представителями ребенка информированного согласия. Диагностика инвазивной диареи проведена по следующим клиническим критериям: острое начало, лихорадка, примесь крови в стуле в сочетании с любым из нижеперечисленных симптомов – слизь, гной в стуле, тенезмы, болезненные дефекации, спазм и болезненность при пальпации толстой кишки [14, 15]. В исследование включали пациентов, у которых на скрининге в фекалиях были определены воспалительный белок в количестве не менее 2+ (качественно-количественно с использованием диагностических тест-полосок ФАН (Phan) для исследования крови, мочи, кала; производитель: Pliva Lachema) и полиморфноядерные нейтрофилы (визуально при выполнении копроцитограммы). В качестве критериев невключения были приняты: прием ПБ и/или пребиотиков за 1 мес до госпитализации, иммунодефицит любой этиологии, белково-энергетическая недостаточность, пороки развития различных органов и систем, подозрение на хирургическую патологию брюшной полости или другие сопутствующие заболевания, которые, по мнению исследователя, могли существенно повлиять на эффективность лечения. Критериями исключения были нарушение протокола лечения, отказ законных пред-

ставителей от сотрудничества. Скрининг пациентов, включение их в исследование и первичное обследование проведены в первые 24 ч госпитализации. Исследование было одобрено НЭЖ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Диагностику бактериальной этиологии диареи (а также контроль выделения возбудителя после лечения) осуществляли классическим бактериологическим методом. Дополнительно пациенты обследованы с применением иммунохроматографической тест-системы (ИХТ) «RIDA®Quick Rotavirus/Adenovirus Combi» (R-biopharm AG, Германия) для одновременной детекции рота- и аденовирусных антигенов в фекалиях.

Дети обследованы дважды (на скрининге и на 10-й день лечения) с определением фекальных маркеров воспалительной реакции по данным копрограммы и применения диагностических тест-полосок ФАН (Phan) для исследования крови, мочи, кала; производитель: Pliva Lachema) и фекальных концентраций короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), в т.ч. уксусной (C2), пропионовой (C3), масляной (C4), изомасляной (iC4), валериановой (C5), изовалериановой (iC5), капроновой (C6) и изокапроновой (iC6) кислот, продуцируемых совокупностью кишечных бактерий. Метаболическая активность кишечной анаэробной микрофлоры (по концентрациям КЖК) определена методом газожидкостной хроматографии с использованием хроматографа «Хроматек-Кристалл 5000» (Гос. реестр средств измерений № 18482-08. Сертификат RU.C.39.004.A. № 31051) [17]. Дополнительно были рассчитаны общий уровень КЖК (ОУ КЖК, позволяет судить об интегральной активности микрофлоры, его снижение или повышение свидетельствует о соответствующих изменениях численности и ферментативной активности кишечных бактерий); анаэробный индекс (АИ – показатель популяционного соотношения строгих анаэробов к факультативно-анаэробным); индекс изо-кислот (ИИ, отражающий соотношение сахаролитических и протеолитических бактерий). В работе использованы ранее предложенные критерии диагностической значимости метода и референсные интервалы показателей [16]. У здоровых детей фекальные концентрации КЖК находятся в прямой зависимости от возраста [16], поэтому полученные результаты были скорректированы по возрасту. Для каждого наблюдения концентрации всех КЖК выражали в процентах по отношению к референсному значению, что позволило объективно оценить уровень изменений и охарактеризовать их динамику в группах детей различного возраста.

Пациенты были распределены (методом конвертов) на 3 параллельные группы (n=30), получавших 3 препарата-ПБ – одного сорбированного комплексного и двух моновидовых, сорбированного бифидосодержащего и лактосодержащего.

Сорбированный Флорин форте (ПУ ЛИС-002119, ООО «Аван», Россия) содержит в порошке *Bifidobacterium bifidum* 1, сорбированные на частицах активированного угля, *Lactobacillus plantarum* 8P-A3, не менее 5×10^7 КОЕ (колониеобразующих единиц) каждого штамма (СББЛП);

сорбированный Бифидумбактерин форте (РУ ЛСР-007830/08, ООО «Аван», Россия) – в капсуле не менее 5×10^7 КОЕ *B. bifidum* 1, сорбированных на частицах активированного угля (СВБ); Аципол (РУ ЛС-001915, АО «Отисифарм», Россия) – в капсуле не менее 10^7 КОЕ *Lactobacillus acidophilus* и полисахарид кефирных грибков 0,4 г (ЛАП). Препараты назначали в соответствии с инструкцией по применению в момент включения пациентов в исследование длительностью курса 10 дней. Пациенты получали ПБ в сочетании с общепринятым комплексным лечением согласно принятым рекомендациям (100%): дозированное питание, безлактозная диета, оральная регидратация, смектит диоктаэдрический, антибактериальная терапия [14].

Первичными критериями эффективности служили частота нормализации стула на 10-й день лечения, частота персистирующей диареи (с продолжительностью более 14 дней [15]), вторичными критериями эффективности – частота нормализации стула на 5-й и 7-й дни лечения. Кроме того, на 10-й день лечения оценивали частоту санации от бактериальных возбудителей и кишечных вирусов, ликвидации копрологических маркеров воспалительной диареи и фекальные концентрации С2–С6, iC4–iC6, ОУ КЖК, АИ и ИИ.

Исследование закончили 84 пациента, 6 детей (6,7%) были исключены в связи с нарушением протокола лечения (отсутствие повторного обследования).

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2003, STATISTICA 6.0 (Stat Soft Inc., США). Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего (для нормально распределенных совокупностей) или в виде медианы, нижнего/верхнего квартилей (для совокупностей с распределением, отличным от нормального). Для одновременного сравнения трех независимых групп использовали дисперсионный анализ (ДА) или ранговый дисперсионный анализ (Крускала–Уоллиса – KW-H) соответственно. Динамику зависимых показателей внутри одной выборки оценивали с помощью парного критерия Стьюдента или Уилкоксона. Качественные признаки представлены в виде доли от общего числа наблюдений, выраженной в процентах. Для их сравнения использован критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера при числе наблюдений в одной из ячеек 4-польной таблицы менее 5. К множественному сравнению признаков (с поправкой Йетса) приступали только в случае обнаружения статистических различий при их одновременном сравнении. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Качественное суждение об их значимости проведено с помощью 95% доверительного интервала (ДИ) для доли и разности долей. Для оценки эффекта терапии использованы критерии риска пользы и вреда: частота исходов в группе лечения (ЧИЛ) и в группе контроля (ЧИК); относительный риск (ОР); сокращение относительного

риска (СОР); сокращение абсолютного риска (САР); отношение шансов (ОШ) события к отсутствию шансов события в сравниваемых группах; число детей, которых необходимо лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход (ЧБНЛ).

Результаты

Сравнительная характеристика групп детей, которые не отличались по совокупности анамнестических и клинических данных, представлена в табл. 1. Этиологическая структура инвазивной ОКИ также была статистически равной (табл. 2). У большинства пациентов бактериологическим методом были подтверждены сальмонеллез или шигеллез. Почти в половине случаев в каловых массах были обнаружены ротавирусные антигены, в т.ч. и в сочетании с патогенными возбудителями (табл. 2). Поскольку кишечные вирусы не вызывают дизентериеподобные формы ОКИ [17], обнаружение ротавирусных антигенов в фекалиях у обследованных пациентов свидетельствует о смешанной вирусно-бактериальной этиологии инфекции даже в случае отсутствия выделения бактериальных энтеропатогенов.

Первичные критерии эффективности

На 10-й день лечения частота ликвидации всех симптомов болезни и нормализации стула в группах, получавших СВБЛП, СВБ и ЛАП, составила 96,4; 85,7 и 61% ($p=0,003$) соответственно, на 15-й день – 96,4; 92,9 и 75% ($p=0,030$) соответственно. Критерии эффективности приведены в табл. 3.

Разницы эффективности лечения СВБЛП и СВБ по указанным критериям не обнаружено (табл. 3). Использование СВБЛП в сравнении с ЛАП повышало эффективность комплексного лечения к 10-му дню на 36%. Мощность критерия χ^2 (0,92) свидетельствует об определенности данного вывода. ЧБНЛ и ОШ (<1) подтверждают, что у каждого второго-третьего ребенка использование СВБЛП в сравнении с применением ЛАП будет снижать вероятность воспалительной диареи более 10 дней. По другим показателям (при численности обследованных групп) определенность наличия или отсутствия статистической разницы не подтверждена.

Вторичные критерии эффективности

К 5-му дню лечения в стационаре ликвидации всех симптомов заболевания была достигнута у 32, 43 и 32% детей соответственно ($p > 0,05$), к 7-му дню – у 57, 64 и 50% ($p > 0,05$). Отрицательные бактериологические посевы на 10-й день лечения у пациентов, выделявших сальмонеллы или шигеллы, получены в сравниваемых группах с равной частотой (63,2; 50 и 66,7% соответственно, $p > 0,05$), доля отрицательных ИХТ также не отличалась (40; 42,8 и 53,3% соответственно, $p > 0,05$). В целом, повторное выделение патогенных бактерий среди пациентов, у которых до 14-го дня лечения достигнута нормализация стула ($n=74$), обнаружено в 40% наблюдений, а у пациентов, у которых

**Сравнительная характеристика групп детей
(включая симптомы заболевания на момент скрининга), получавших различные ПБ**

| Сравниваемые показатели | Частота регистрации качественных показателей (абс., %), среднее арифметическое количественных показателей (M±m) | | |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|
| | СББЛП (n=28) | СББ (n=28) | ЛАП (n=28) |
| Возраст: | | | |
| • от 6 до 12 мес | 2 (7,1) | 3 (10,7) | 3 (10,7) |
| • от года до 3 лет | 9 (32,1) | 6 (21,4) | 6 (21,4) |
| • от 3 до 7 лет | 7 (25) | 7 (25) | 12 (42,9) |
| • 7 лет и старше | 10 (35,7) | 12 (42,9) | 7 (25) |
| Коморбидные состояния и заболевания (всего): | 26 (92,8) | 26 (92,8) | 25 (89,3) |
| в т.ч.: | | | |
| • пищевая и лекарственная аллергия | 11 (39,3) | 11 (39,3) | 12 (42,9) |
| • железодефицитная анемия | 3 (10,7) | – | – |
| • повторные ОРЗ | 11 (39,3) | 9 (32,1) | 9 (32,1) |
| • хроническая и функциональная патология ЖКТ | 6 (21,4) | 9 (32,1) | 7 (25) |
| • хроническая патология ЛОР- органов | 3 (10,7) | 3 (10,7) | – |
| • пиелонефрит в анамнезе | 2 (7,1) | – | 2 (7,1) |
| Сопутствующие заболевания, всего: | 16 (57,1) | 15 (53,6) | 16 (57,1) |
| • ОРВИ | 13 (46,7) | 12 (42,9) | 11 (39,3) |
| • атопический дерматит | 2 (7,1) | 3 (10,7) | 1 (3,6) |
| • острый пиелонефрит | 2 (7,1) | – | 2 (7,1) |
| Болели острыми инфекциями в течение 2 месяцев до госпитализации | 11 (39,3) | 13 (46,4) | 14 (50) |
| Средняя частота стула до начала лечения (раз/сутки) | 8,5±0,9 | 7,5±0,7 | 7,6±0,7 |
| Средняя величина лихорадки (°С) | 38,6±0,2 | 38,8±0,2 | 38,6±0,2 |
| Гипогидратация | 12 (42,9) | 9 (32,1) | 12 (42,9) |
| Рвота | 14 (50) | 16 (57,1) | 18 (64,3) |
| Болевой абдоминальный синдром | 21 (75) | 24 (85,7) | 25 (89,3) |
| Спазм сигмовидной кишки | 14 (50) | 10 (35,7) | 13 (46,4) |

Для сравнения качественных признаков использован χ^2 критерий, для сравнения количественных – ДА (df=2), по всем показателям $p > 0,05$.

Таблица 2

Этиологическая структура ОКИ у детей, получавших различные ПБ

| Сравниваемые показатели | Частота регистрации (абс., %) | | |
|-----------------------------------------|-------------------------------|---------------|---------------|
| | СББЛП (n=28) | СББ (n=28) | ЛАП (n=28) |
| Сальмонеллез (всего) | 15 (53,6) | 11 (39,4) | 11 (39,4) |
| Шигеллез (всего) | 4 (14,3) | 3 (10,7) | 4 (14,3) |
| Неустановленная бактериальная этиология | 9 (32,1) | 14 (50) | 13 (46,4) |
| В т.ч.: вирусно-бактериальные (всего) | 10 (35,7) | 14 (50) | 15 (53,6) |
| • сальмонеллез | 9 (32,1) | 6 (21,4) | 7 (25) |
| • шигеллез | 1 (3,6) | 1 (3,6) | 1 (3,6) |

Для сравнения использован χ^2 критерий (df=2), по всем показателям $p > 0,05$.

она не была достигнута (n=10), – в 37,5%. Статистически не отличались возраст (ранний возраст 60 и 33,8%, $p=0,107$) и частота вирусно-бактериальной микст-инфекции – 60 и 44,6% соответственно.

Оценка коморбидных факторов у пациентов с продолжительностью диареи более 14 дней позволила выделить следующее. 3 ребенка, получавшие сорбированные ПБ, имели сопутствующий хронический гастроэнтероколит с исто-

рией более 1 года. У 7 детей, получавших ЛАП, в анамнезе отмечены повторные острые респираторные заболевания, перенесенное в течение предшествующего месяца или сопутствующее ОРЗ, но патология ЖКТ отсутствовала.

Копрологическое обследование подтвердило хорошую динамику ликвидации местной воспалительной реакции у обследованных пациентов. На 10-й день лечения слизь отсутствовала в сравниваемых группах с частотой 82,1; 78,6 и 46,4%

Показатели эффективности лечения различными ПБ

| Группы сравнения | ЧИЛ (%) 95% ДИ | ЧИК (%) 95% ДИ | ОР 95% ДИ | САР 95% ДИ | СОР 95% ДИ | ЧБНЛ 95% ДИ | ОШ 95% ДИ | p χ^2 |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|-------------------|---------------|
| Отсутствие нормализации стула на 10-й день комплексного лечения | | | | | | | | |
| СББЛП и ЛАП | 3,6 0,9–18,3 | 39,3 21,5–59,4 | 0,09 0,01–0,66 | 0,36 0,16–0,55 | 0,91 0,34–0,99 | 2,8 1,8–6,1 | 0,06 0,01–0,48 | 0,003 |
| СББ и ЛАП | 14,3 4–32,7 | 39,3 21,5–59,4 | 0,36 0,13–1,01 | 0,25 0,03–0,47 | 0,64 –0,01–0,87 | 4,0 2,1–36,4 | 0,26 0,07–0,95 | 0,07 |
| Отсутствие нормализации стула в течение 14 дней комплексного лечения | | | | | | | | |
| СББЛП и ЛАП | 3,6 0,9–18,3 | 25,0 10,7–44,9 | 0,14 0,02–1,09 | 0,21 0,04–0,39 | 0,86 –0,09–0,98 | 4,7 2,6–25,1 | 0,11 0,01–0,97 | 0,056 |
| СББ и ЛАП | 7,1 0,9–23,5 | 25 10,7–44,9 | 0,29 0,06–1,26 | 0,18 –0,01–0,37 | 0,71 –0,26–0,94 | 5,6 2,7–124,3 | 0,23 0,04–1,23 | 0,146 |

Использован χ^2 критерий с поправкой Йетса.

($p=0,007$), воспалительный белок – 42,8; 17,9 и 25% ($p=0,103$) и полиморфноядерные нейтрофилы – 78,6; 85,7 и 82,1% ($p=0,784$).

В периоде разгара клинических проявлений инвазивной ОКИ концентрации фекальных КЖК были значительно понижены, медиана внутригрупповых значений соответствовала 5–30% от нормы. АИ был смещен в сторону низких значений, а ИИ – высоких.

На 10-й день лечения у получавших СББЛП зарегистрировано нарастание концентраций всех КЖК, у лечившихся СББ – ОУ КЖК, С2, С3, iС4 и у получавших ЛАП – только С3 (табл. 4). В периоде ранней реконвалесценции показатели метаболической функции микрофлоры оставались значительно сниженными, структура микрофлоры вне зависимости от использованного ПБ характеризовалась дефицитом маслянокислого, активацией пропионовокислого и уксуснокислого брожения (табл. 4). Значения АИ и ИИ существенно не изменились.

Не обнаружено нежелательных явлений при комплексном лечении в сравниваемых группах.

Обсуждение

Впервые было предпринято сравнительное исследование 3 коммерческих препаратов ПБ, содержащих российские пробиотические штаммы – сорбированные на частицах активированного угля *B. bifidum* 1 в сочетании с *L. plantarum* 8P-A3 (Флорин форте); сорбированные *B. bifidum* 1 (Бифидумбактерин форте) и *L. acidophilus* в сочетании с полисахаридом кефирных грибков (Аципол) в комплексном лечении инвазивной дизентериеподобной ОКИ у госпитализированных пациентов. Статистическая разница частоты нормализации стула у получавших в течение 10 дней сорбированные СББЛП или СББ отсутствовала. Но в сравнении с ЛАП комплексный сорбированный ПБ повышал эффективность лечения к 10-му дню на 36%. Отмечена тенденция к большей вероятности персистирующей диареи (продолжительностью более 14 дней) у получавших ЛАП. Несмотря на выявленные

тенденции, при численности выборок в 28 пациентов определенно высказаться о наличии или отсутствии разницы эффектов СББ и ЛАП на 10-й день лечения или разницы между эффектами исследованных ПБ к 14-му дню наблюдения не представляется возможным. Во избежание ошибки второго рода (не обнаружить отличий, хотя они есть) необходима проверка гипотезы о разнице эффектов в группах с большим числом пациентов.

Недавно были подтверждены эффективность и безопасность трехкомпонентного ПБ в лечении сальмонеллезного гастроэнтерита у младенцев [18]. Но данные об эффективности ПБ у детей с дизентериеподобными формами ОКИ в доступных литературных источниках нам не встретились.

Настоящее исследование имеет определенные ограничения. Не проводилась диагностика кампилобактериоза, хотя *Campylobacter* является клинически значимым возбудителем воспалительной диареи [15]. В сравнительный анализ были включены пациенты с различной этиологией ОКИ, что может влиять на обобщение результатов [12]. Однако эмпирическое лечение пациентов обычно начинается до верификации возбудителя, не во всех случаях удается установить этиологию инфекции [17]. Кроме того, выбор терапевтического подхода осуществляется на основании клинической оценки ведущего патогенетического синдрома. Поэтому полученные результаты могут быть полезны для практической работы.

Отсутствие эффекта сорбированных *B. bifidum* 1 в течение 14 дней наблюдалось у детей с хроническим гастродуоденитом, хотя и без симптомов обострения заболевания накануне ОКИ. У детей, получавших *L. acidophilus*, в анамнезе регистрировались повторные или недавно перенесенные ОРЗ. Несмотря на то, что данные малочисленны, они интригуют. Представляет интерес более детальное изучение вопроса. Действительно, эффективность ПБ зависит от изначального состояния микробиоты, которая

Показатели ГЖХ (медиана, нижний/верхний квартиль) в динамике лечения различными ПБ

| Показатели | Медиана (нижний – верхний квартили в % по отношению к норме) | | |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| | СББЛП (n=28) | СББ (n=28) | ЛАП (n=28) |
| ОУ КЖК до лечения после лечения Уилкоксона, р | 26,4 (9,1–42,6) 48,5 (29,3–77,9) 0,003 | 30,8 (15,2–70,2) 44,3 (20,2–89,7) 0,009 | 29,7 (13,7–42,5) 34,7 (18,9–55,6) 0,163 |
| С2 до лечения после лечения Уилкоксона, р | 23,8 (14–50,6) 54,2 (28–84) 0,000 | 30,6 (19,4–65,5) 44,4 (20,3–101,4) 0,047 | 31,1 (14,6–43,1) 38,0 (19,8–55,9) 0,272 |
| С3 до лечения после лечения Уилкоксона, р | 35,2 (11,6–55,1) 64,6 (30–120) 0,009 | 28,1 (13,7–76,1) 53,8 (24,4–148,4) 0,009 | 31,1 (12,7–50,9) 46,7 (28,3–70,6) 0,046 |
| С4 до лечения после лечения Уилкоксона, р | 17,8 (4,6–31,6) 45,0 (25–65,4) 0,011 | 15,9 (4,5–40,6) 35,1 (6,6–60,6) 0,324 | 16,0 (7,7–37,7) 25,0 (9,2–34,6) 0,133 |
| iС4 до лечения после лечения Уилкоксона, р | 14,9 (6–25,3) 31,0 (13,1–96,2) 0,005 | 18,1 (6,4–51,6) 29,8 (13,1–156,7) 0,011 | 22 (4,2–67,4) 27,3 (8,7–97,9) 0,709 |
| С5 до лечения после лечения Уилкоксона, р | 8,2 (1,7–18,8) 14,5 (7,3–36,4) 0,048 | 7,9 (0,6–22,3) 11,5 (1,7–31) 0,212 | 5,6 (2–18,7) 10,3 (2,4–38,8) 0,264 |
| iС5 до лечения после лечения Уилкоксона, р | 17,1 (5,2–41,1) 27,7 (14,6–52,7) 0,015 | 15,1 (6,2–61) 30,1 (14,5–65) 0,076 | 21,6 (3,2–77,7) 39,3 (15,6–51,6) 0,808 |
| АИ до лечения после лечения Уилкоксона, р | 85,3 (62,1–135,6) 69,2 (55,3–149,8) 0,700 | 73,3 (31,6–142,4) 88,2 (61,3–174,2) 0,227 | 92,1 (46,1–163,9) 103,5 (63,2–127,1) 0,923 |
| ИИ до лечения после лечения Уилкоксона, р | 173 (64,4–268) 146 (83,3–301,2) 0,194 | 208,1 (93–321,3) 238 (145,7–453,9) 0,186 | 213,6 (128,9–325,7) 196,6 (100,4–339,3) 0,532 |
| Относительное содержание С2 до лечения после лечения Уилкоксона, р | 105,3 (84,8–114,1) 109,4 (84,4–115,8) 0,622 | 109,6 (90,8–128) 103,7 (80,5–113,6) 0,062 | 102,0 (92,2–121,9) 100,5 (92,2–109,4) 0,492 |
| Относительное содержание С3 до лечения после лечения Уилкоксона, р | 113,4 (84,1–174,1) 134,4 (91,2–170,9) 0,945 | 127,2 (64,5–155) 127,5 (95,3–179,1) 0,216 | 106,3 (79,3–150) 128,1 (100,7–175) 0,099 |
| Относительное содержание С4 до лечения после лечения Уилкоксона, р | 58,7 (43,7–93,7) 53,7 (25,5–111,7) 0,538 | 47,5 (29,5–91,7) 60,4 (30,7–94,7) 0,449 | 60,0 (30–110) 62,5 (39–85) 0,676 |

При сравнении групп детей, получавших различные ПБ, ни до, ни после лечения различий не обнаружено, $p > 0,05$.

определяется множеством взаимодействующих факторов, включая сопутствующие заболевания [12]. Не только хроническая патология ЖКТ, но и острые респираторные заболевания, как выяснилось, могут оказывать существенное влияние на структуру микрофлоры [19],

что, вероятно, модифицирует терапевтические эффекты при ОКИ. Частота выделения возбудителей и маркеров местного воспаления среди детей с персистирующей диареей и нормализовавшихся стул до 14-го дня статистически не отличалась ни в остром периоде болезни, ни в

периоде ранней реконвалесценции. Этот аргумент может свидетельствовать в пользу значимого клинического влияния постинфекционных функциональных расстройств, ассоциированных с коморбидностью, на эффективность лечения ОКИ в целом. Но и биологические свойства возбудителей нельзя недооценивать. Как было показано, *Salmonella spp.*, *Escherichia coli* O157, *Campylobacter*, *Giardia lamblia* и норовирус ассоциированы с повышенным риском постинфекционных кишечных дисфункций [20]. Следует изучить ассоциацию коморбидности с эффективностью ПБ при ОКИ с перспективной целью оптимального их выбора для конкретных клинических ситуаций. Насущная необходимость подобного подхода востребована практикой.

В исследовании подтверждено известное ранее значительное снижение концентраций КЖК при бактериальных ОКИ [21]. Нарушение структуры микрофлоры было обусловлено преобладанием факультативно анаэробных бактерий и популяций с протеолитическими свойствами [16]. Только у получавших сорбированные *B. bifidum* 1 в сочетании с *L. plantarum* 8P-A3 отмечено повышение концентраций всех КЖК, в т.ч. С4 и С5, что отражает более быстрые темпы восстановления эпителия и микрофлоры [21]. Это сочетается с клиническими данными. Дифференциация и пролиферация эпителиальных клеток в значительной степени зависят от взаимодействия с микробиотой, этот эффект в основном опосредован КЖК, которые способствуют развитию ворсинок [21, 22]. Но выгода от применения ПБ при бактериальных ОКИ может быть достигнута разнообразными молекулярными механизмами, включая стабилизацию гомеостаза эпителия и его барьерной функции, стимуляцией продукции противовоспалительных цитокинов иммунными клетками и секреторного IgA [5, 21, 22], которые в данном исследовании не были изучены. Вместе с тем на 10-й день комплексного лечения интегральная метаболическая функция кишечных бактерий все еще была значительно угнетена и измененная структура микробиоты с дефицитом функциональной активности анаэробных бактерий сохранялась. В будущем следует рассматривать более длительные курсы ПБ для минимизации последствий воспалительных ОКИ у детей.

1. ПБ, содержащий сорбированные *B. bifidum* 1 и *L. plantarum* 8P-A3 (Флорин форте), повышал эффективность лечения инвазивной (дизентериеподобной) ОКИ у госпитализированных пациентов к 10-му дню на 36% (95% ДИ 16–55%), ОШ 0,06 (95% ДИ 0,01–0,48) в сравнении с ПБ, содержащим *L. acidophilus* в сочетании полисахаридом кефирных грибков (Аципол). Статистическая разница частоты нормализации стула у детей, получавших в течение 10 дней сорбированные *B. bifidum* 1 и *L. plantarum* 8P-A3 (Флорин форте), в сравнении с сорбированными *B. bifidum* 1 (Бифидумбактерин форте), не обнаружена.

2. Нежелательные явления при применении ПБ отсутствовали.

3. У получавших сорбированные *B. bifidum* 1 и *L. plantarum* 8P-A3 зарегистрированы более быстрые темпы восстановления функциональной активности кишечных бактерий с нарастанием концентраций всех КЖК, у лечившихся сорбированными *B. bifidum* 1 – ОУ КЖК за счет С2, С3, iC4, у лечившихся *L. acidophilus* в сочетании полисахаридом кефирных грибков – только С3. К моменту нормализации стула метаболическая активность кишечной микрофлоры остается значительно сниженной.

4. Ассоциации повторного выделения сальмонелл и шигелл с формированием персистирующей диареи не обнаружено. Необходимы дальнейшие исследования влияния коморбидности и других причин развития постинфекционных функциональных расстройств в качестве вероятной основы недостаточной эффективности лечения инвазивной ОКИ. Целесообразно исследовать эффективность ПБ с учетом сопутствующей патологии.

Финансирование и конфликт интересов: автор заявляет, что исследование было проведено в отсутствие каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Благодарность: автор выражает благодарность сотруднику ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора А.М. Затевалову за техническую помощь в выполнении исследования.

Meskina E.R. © 0000-0002-1960-6868

Литература

1. Lo Vecchio A, Dias JA, Berkley JA, Boey C, Cohen MB, Cruchet S, Liguoro I, Salazar Lindo E, Sandhu B, Sherman P, Shimizu T, Guarino A. Comparison of Recommendations in Clinical Practice Guidelines for Acute Gastroenteritis in Children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016; 63 (2): 226–235. doi: 10.1097/MPG.0000000000001133. Review.

2. Gallo A, Passaro G, Gasbarrini A, Landolfi R, Montalto M. Modulation of microbiota as treatment for intestinal inflammatory disorders: An update. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22 (32): 7186–7202. doi: 10.3748/wjg.v22.i32.7186.

3. Guarino A, Canani RB. Probiotics in Childhood Diseases: From Basic Science to Guidelines in 20 Years of Research and

Development. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016 Jul; 63 (Suppl. 1): S1–2. doi: 10.1097/MPG.0000000000001220.

4. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK, Beardsley J, Mertz D, Johnston BC. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 12: CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub4. Review.

5. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv. Nutr.* 2019; 10 (Suppl. 1): S49–S66. doi: 10.1093/advances/nmy063.

6. Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotoner C, Pascua-García R, Santos J. A Review of Microbiota and Irritable Bowel

Syndrome: Future in Therapies. Adv. Ther. 2018 Mar; 35 (3): 289–310. doi: 10.1007/s12325-018-0673-5.

7. *Vandenplas Y, Savino F.* Probiotics and Prebiotics in Pediatrics: What Is New? Nutrients. 2019 Feb 19; 11 (2): pii: E431. doi: 10.3390/nu11020431.

8. *Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC.* Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 2017 Aug; 46 (4): 389–400. doi: 10.1111/apt.14203.

9. *Lü M, Yu S, Deng J, Yan Q, Yang C, Xia G, Zhou X.* Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for Helicobacter pylori Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS One. 2016 Oct 10; 11 (10): e0163743. doi: 10.1371/journal.pone.0163743. eCollection 2016. Review.

10. *Doron S, Snyderman DR.* Risk and safety of probiotics. Clin. Infect. Dis. 2015 May 15; 60 (Suppl. 2): S129–34. doi: 10.1093/cid/civ085. Review

11. *van den Nieuwboer M, Claassen E.* Dealing with the remaining controversies of probiotic safety. Benef. Microbes. 2019 May 27; 1–12. doi: 10.3920/BM2018.0159.

12. *Mokomane M, Kasvosve I, de Melo E, Pernica JM, Goldfarb DM.* The global problem of childhood diarrhoeal diseases: emerging strategies in prevention and management. Ther. Adv. Infect. Dis. 2018 Jan; 5 (1): 29–43. doi: 10.1177/2049936117744429.

13. *Baker S, The HC.* Recent insights into Shigella. Curr. Opin. Infect. Dis. 2018; 31 (5): 449–454. doi: 10.1097/QCO.0000000000000475.

14. *Горелов А.В., Милютин Л.Н., Усенко Д.В.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей: пособие для врачей. М.: б/и, 2006: 91.

15. *Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Vecchio AL, Shamir R, Szajewska H.* European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines

for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2014; 59 (1): 132–152.

16. *Кондракова О.А., Затевалов Л.Н., Мазанкова Л.Н.* Дисбактериоз кишечника у детей. Определение метаболической активности анаэробной микрофлоры по содержанию летучих жирных кислот в кале и слюне для характеристики дисбиотических состояний кишечника и ротовой полости у детей: пособие для врачей. М.: «Прототип», 2005: 56.

17. *Huang YF, Liu PY, Chen YY, Nong BR, Huang IF, Hsieh KS, Chen KT.* Three-combination probiotics therapy in children with salmonella and rotavirus gastroenteritis. J. Clin. Gastroenterol. 2014 Jan; 48 (1): 37–42. doi: 10.1097/MCG.0b013e31828f1c6e.

18. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective © World Gastroenterology Organisation, 2012. URL: <http://www.worldgastroenterology.org/acute-diarrhea-in-adults.html>

19. *Феклисова Л.В., Медведева Е.А., Елезова Л.И.* Влияние пробиотиков на снижение частоты ОРЗ у детей с рекуррентными заболеваниями. Инфекционные болезни. 2017; 15 (4): 33–41.

20. *Futagami S, Itoh T, Sakamoto C.* Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. Aliment. Pharmacol. Ther. 2015; 41 (2): 177–188. doi: 10.1111/apt.13006. Epub 2014 Oct 27. Review.

21. *Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB.* Gut Microbiota in Health and Disease. Physiol. Rev. 2010; 90 (3): 859–904.

22. *Steinberg RS, Silva LC, Souza TC, Lima MT, de Oliveira NL, Vieira LQ, Arantes RM, Miyoshi A, Nicoli JR, Neumann E, Nunes AC.* Safety and protective effectiveness of two strains of Lactobacillus with probiotic features in an experimental model of salmonellosis. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2014 Aug 26; 11 (9): 8755–8776. doi: 10.3390/ijerph110908755

РЕФЕРАТЫ

АНТИБИОТИКИ ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ И НЕДОНОШЕННОСТЬ СВЯЗАНЫ С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ РАССТРОЙСТВ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ

Задача исследования: оценить распространенность функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ФРЖКТ) на первом году жизни и влияние различных неонатальных факторов на их развитие. **Материалы и методы:** проведено проспективное когортное многоцентровое исследование, включающее новорожденных. Наблюдение продолжалось от рождения до 1 года. Учитывали гестационный возраст, применение антибиотиков для новорожденных, продолжительность госпитализации, способ родов, вес при рождении и вид вскармливания. ФРЖКТ классифицированы в соответствии с Римскими критериями III и оценены через 1, 3, 6 и 12 месяцев жизни. **Результаты:** из 1152 зарегистрированных новорожденных 934 (81,1%) завершили исследование, 302 (32%) были недоношенными, 320 (34%) принимали антибиотики для новорожденных, и у 718 (76,9%) было по крайней мере 1 ФРЖКТ согласно Римским критериям III (443 [47,4%] колики, 374 [40%] срыгивания, 297 [31,8%] дисхезия, 248 [26,6%] функциональные запоры и 34 [3,6%] функциональная диарея) в течение первого года жизни. Доля новорожденных, родившихся недоношенными, с ФРЖКТ (86%) была значительно выше по сравне-

нию с детьми, родившимися в срок (72,5%) ($\chi^2=21,3$, $p=0,0001$). При многофакторном анализе недоношенность и использование антибиотиков для новорожденных достоверно ассоциировались как минимум с 1 ФРЖКТ. **Выводы:** частота ФРЖКТ оценена с учетом когорты, длительного периода наблюдения, диагнозов, основанных на Римских критериях III и отчетов родителей. Преждевременные роды и использование антибиотиков в неонатальном периоде и в первые месяцы жизни связаны с повышенной частотой возникновения ФРЖКТ, особенно колики и срыгиваний. В данной когорте кесарево сечение и режим питания в течение 1 месяца жизни стали дополнительными факторами риска развития дисхезии и функциональной диареи у детей. Другие неонатальные факторы, связанные с ФРЖКТ, требуют дальнейшего изучения.

Silvia Salvatore, Maria Elisabetta Baldassarre, Antonio Di Mauro, Nicola Laforgia, Silvio Tafuri, Francesco Paolo Bianchi, Enzo Dattoli, Lucia Morando, Licia Pensabene, Fabio Meneghin, Dario Dilillo, Valentina Mancini, Valentina Talarico, Francesco Tandoi, Gianvincenzo Zuccotti, Massimo Agosti. The Journal of Pediatrics. 2019; 212: 44–51.