

*Г. Т. Мырзабекова, д.м.н., Г. М. Рахметилдаева, О. Я. Зельман,  
А. М. Тажимбетова, О. Ы. Онласынова,  
А. Б. Шолпанкулова, З. Б. Джакибаева*

Казахский медицинский университет непрерывного образования  
Детская государственная клиническая больница № 2  
г. Алматы, Казахстан

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОБИОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

### АННОТАЦИЯ

Современный пробиотический препарат лабицид S4, эффективный в коррекции нарушений микробиоценоза у детей при atopическом дерматите, хронических воспалительно-деструктивных заболеваниях пищеварительного тракта, может быть рекомендован для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи у детей. Хорошая переносимость лабицида S4, отсутствие нежелательных реакций позволяют использовать препарат у детей с раннего возраста.

**Ключевые слова:** нарушение микробиоценоза, дети, пробиотик, заболеваемость, лечение.

**Н**ормальная микрофлора – это качественное и количественное соотношение разнообразных микробов отдельных органов и систем, поддерживающее биохимическое, метаболическое и иммунное равновесие макроорганизма, необходимое для сохранения здоровья человека. При этом наиболее важным фактором, способствующим нормальному развитию и функционированию организма ребенка, является микрофлора кишечника. На сегодняшний день в кишечнике человека найдено около 500 различных видов микроорганизмов, общее количество которых на порядок выше общей численности клеток макроорганизма [5]. Нормальная микрофлора толстой кишки подразделяется на анаэробные (90-95 %) и аэробные (5-10 %) микроорганизмы [1, 2].

До рождения ребенка желудочно-кишечный тракт не населен бактериями. В момент рождения происходит быстрая колонизация кишечника ребенка бактериями, входящими в состав интестинальной и вагинальной флоры матери. В результате образуется сложное сообщество микроорганизмов, состоящее из бифидобактерий, лактобацилл, энтеробактерий, клостридий и грамположительных кокков. После этого со-

став микрофлоры подвергается изменениям в результате действия нескольких факторов окружающей среды [4].

Основными факторами формирования микробиоценоза до и во время родов являются: генетические, микрофлора матери, микрофлора медицинского персонала, госпитальная микрофлора, медикаменты. После рождения имеют значение следующие факторы: состав грудного молока, состав искусственной смеси, про- и пребиотики пищи. При этом важнейшим из них является естественное вскармливание, так как женское молоко содержит ряд веществ-пребиотиков, которые способствуют заселению кишечника определенными видами микроорганизмов в определенных количествах [4]. Так, у детей, находящихся на грудном вскармливании, основным компонентом кишечника являются бифидобактерии, а у детей, находящихся на искусственном вскармливании, бифидобактерий значительно меньше. Микрофлора кишечника человека выполняет несколько важных для нормального функционирования организма функций. Одна из них – защита человека от колонизации экзогенными патогенными микроорганизмами и подавление роста уже имеющихся в кишечнике

патогенных микроорганизмов. Механизм этого явления заключается в конкуренции микрофлоры за питательные вещества и рецепторы связывания, а также в выработке нормальной микрофлорой определенных, ингибирующих рост патогенов, субстанций. Бактериостатическое действие оказывают низкомолекулярные метаболиты сахаролитической микрофлоры. К ним относятся молочная кислота и короткоцепочечные жирные кислоты (пропионовая, масляная, валериановая, уксусная и др.). Кроме того, в процессе нормального метаболизма нормальная микрофлора кишечника способна образовывать перекись водорода, спирты, продуцировать лизоцим, а также другие вещества с антибиотической активностью, а именно реутерин, плантарицин, лактоцидин, лактолин [1, 2].

Индигенная микрофлора, обладая способностью вырабатывать ферменты (протеазы, амилазы, липазы и др.), усиливает гидролиз жиров, белков, углеводов, обеспечивая таким образом организм «хозяина» энергетическими и пластическими соединениями. Так, короткоцепочечные жирные кислоты, образующиеся в результате ферментации нерасщепленных ранее углеводов, выполняют трофическую функцию и используются клетками слизистой оболочки кишечника как дополнительный источник энергии. Следовательно, улучшается функционирование защитного барьера слизистой оболочки кишечника [4].

Нормальная микрофлора кишечника участвует в энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Это обеспечивается способностью бактерий деконъюгировать желчные кислоты в дистальных отделах подвздошной кишки. Деконъюгированные желчные кислоты всасываются, и таким образом осуществляется постоянный их кругооборот [5].

Бактерии, населяющие толстый кишечник, участвуют в реализации иммунологических защитных механизмов. Так, известно, что они стимулируют лимфоидный аппарат кишечника, препятствуют деградации секреторного IgA, стимулируют образование интерферона, образование иммуноглобулинов и иммунокомпетентных клеток. Доказано, что кишечная микрофлора, влияя на дифференцировку Т-хелперов в пейеровых бляшках, играет роль в индукции пищевой толерантности к пищевым аллергенам, в основе которой лежит баланс в системе Th1/Th2 (Th1 субпопуляция определяет противoinфекци-

онную направленность иммунного реагирования, Th2 – поляризацию иммунного ответа по пути развития атопии). Так, лактобациллы, индуцируя образование субпопуляции Th3, способствуют синтезу трансформирующего фактора роста (TGF) и противовоспалительного IL10. В свою очередь, TGF препятствует развитию атопии, а IL10 переключает дифференцировку с Th2 на Th1 – иммунный ответ, что также предотвращает развитие атопии.

При нарушении микробного равновесия в кишечнике нарушаются вышеперечисленные механизмы, что отражается на функционировании всего организма [5].

Для нормализации кишечной микрофлоры сегодня используют различные пробиотические препараты. Пробиотики – живые микроорганизмы и вещества микробного происхождения, оказывающие при естественном способе введения положительные эффекты на физиологические и метаболические функции, а также биохимические и иммунные реакции организма хозяина через оптимизацию его микроэкологического статуса [5]. Пробиотики подразделяются на следующие группы:

- монокомпонентные пробиотики,
- ассоциированные или поликомпонентные пробиотики,
- комбинированные пробиотики,
- пробиотики метаболитного типа,
- препараты, содержащие культуры бактерий, обладающих антагонистической активностью.

Одним из препаратов выбора в коррекции дисбиотических нарушений является пробиотик лабицид S4, содержащий живые лиофилизированные молочно-кислые микроорганизмы, которые после приема препарата поддерживают нормальную микрофлору кишечника, а также восстанавливают нарушенный баланс. Содержание 4 видов живых бактерий в лабициде S4 обеспечивает нормализацию микрофлоры при различных расстройствах желудочно-кишечного тракта. Специально разработанная капсула гарантирует поступление бактерий в кишечник без контакта с содержимым желудка. Каждый вид бактерий обладает своеобразной активностью:

*Lactobacillus acidophilus* – эффективно колонизирует места нахождения болезнетворных бактерий, не давая им развиваться; быстро восстанавливает нарушенный баланс микрофлоры кишечника после применения антибиотиков.



*Bifidobacterium bifidum* – наиболее эффективно подкисляет содержимое желудочно-кишечного тракта, что ингибирует развитие болезнетворных бактерий, стимулирует работу кишечника, способствует регуляции холестерина и липидов.

*Lactobacillus casei subsp. Rhamnosus* – способствует улучшению деятельности иммунной системы и снижает развитие рака толстой кишки.

*Streptococcus thermophilus* – производит лактазу (фермент, расщепляющий лактозу), тем самым уменьшает симптомы непереносимости лактозы.

Одна капсула лабицида S4 содержит 4 млрд. бактерий в следующих пропорциях: *Lactobacillus acidophilus* – 32,5 %, *Bifidobacterium bifidum* – 32,5 %, *Lactobacillus casei subsp. rhamnosus* – 25 %, *Streptococcus thermophilus* – 10 % (вспомогательные вещества – мальтодекстрин, крахмал картофельный, магния стеарат, диоксид кремния, желатин, краситель (Е 171 диоксид титана).

Таким образом, лабицид S4 является достаточно эффективным и безопасным препаратом и может применяться в следующих случаях:

- нарушения физиологической микрофлоры кишечника во время и после лечения антибиотиками, сульфаниламидами и лучевой терапии;
- синдром недостаточности пищеварения, диспепсии;
- диарея, метеоризм, запоры различной этиологии;
- гастроэнтерит, колит;
- расстройства со стороны ЖКТ, вызванные сменой климата (поездки в другие экологические зоны);
- гипо- и ацидные состояния (в том числе при беременности);
- энтерогенные заболевания желчного пузыря и печени;
- кожные болезни аллергического генеза, в частности, экзема, крапивница (в составе комбинированной терапии);
- долечивание пациентов в реконвалесцентный период после перенесенного сальмонеллеза (в том числе детей грудного возраста).

**Способ применения и дозы:** Дети от 1 года до 6 лет принимают по 1 капсуле в день. Дети старше 6 лет и взрослые принимают по 1 капсуле 2 раза в день во время еды или после

приема пищи, запивая небольшим количеством воды.

Примечание: если ребенок не может проглотить капсулу, то ее можно вскрыть и смешать содержимое с небольшим количеством жидкости (чай, сок, подслащенная вода).

В связи с вышеизложенными свойствами препарата нами была проведена клиническая апробация препарата на базе ДГКБ № 2 г. Алматы.

**Цель работы:** оценка клинической эффективности пробиотического препарата лабицид S4 в терапии детей с воспалительно-функциональными заболеваниями пищеварительного тракта, детей с аллергическими заболеваниями и в комплексной терапии детей с респираторными заболеваниями.

#### Материалы и методы исследования

Проведено клиническое исследование с участием 60 детей (основная группа) в возрасте от 1 года до 15 лет, из них 21 (35 %) девочка и 39 (65 %) мальчиков. В исследование были включены дети из отделений: аллергодерматология – 10, пульмонология – 10, гематология – 5 детей, дневной стационар – 15 и гастроэнтерологическое отделение – 20 детей.

По возрасту: 1-3 года (14 детей), 4-7 лет (11 детей), 8-11 лет (16 детей), 12-15 лет (19 детей). Поскольку дисбиотические расстройства, как правило, вторичны и наблюдаются на фоне других заболеваний, являясь чаще всего их следствием, то нозологическая структура была следующей:

#### I. Аллергодерматологическое отделение:

- аллергический дерматит;
- токсикоаллергический дерматит;
- бронхиальная астма;
- стрептодермия, распространенная форма.

#### II. Гематологическое отделение:

- геморрагический васкулит, смешанная форма.

#### III. Пульмонологическое отделение:

- острая внебольничная двусторонняя очагово-сливная пневмония. ДН1, 2 ст.;
- обструктивный бронхит.

#### IV. Отделение дневного стационара и гастроэнтерологическое отделение:

- язвенная болезнь луковицы двенадцатиперстной кишки, хеликобактерной этиологии;
- эрозивный гастродуоденит. Эрозии луковицы 12 ПК;

— хронический поверхностный гастродуоденит;

— хронический эрозивный гастрит;

— очаговый атрофический гастрит.

Верификация заболеваний проводилась в соответствии с принятыми классификациями и на основании результатов клинико-параклинического обследования. Для подтверждения диагноза проводились клинические, лабораторные (клинический анализ крови, мочи, копроцитограмма, анализ кала на яйца гельминтов и простейшие и др.), микробиологические исследования фекалий с использованием спектра дифференциально-диагностических и селективных сред и инструментальные исследования – ультразвуковое исследование (УЗИ) органов желудочно-кишечного тракта, фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), рентгенография органов грудной клетки, аллерготесты.

Основная группа (60 детей) получала лабицид S4 в зависимости от возраста. Курс лечения составил 2 недели.

В группе сравнения (30 детей) с коррекцией нарушенного микробиоценоза, лечение проводилось другим пробиотическим препаратом. Эффективность терапии изучали с учетом оценки динамики выраженности основных клинических симптомов, а также сравнительного анализа лабораторно-инструментальных методов исследования.

При оценке жалоб у всех детей установлено следующее: головная боль – 38,6 %, ощущение тяжести и переполнения в желудке – 48 %, тошнота – 59 %, рвота – 18 %, отрыжка – 11 %, изжога – 22 %, неприятный, горький вкус во рту – 6,8 %, боли в животе и подложечной области после еды – 8 %, боли в правом подреберье – 14 %, боли натошак, ночью или независимо от еды – 22 %, острые боли в эпигастральной области, которым предшествовала обильная неукротимая рвота – 3,4 %, тупые постоянные боли – 13,4 %, метеоризм – 11,2 %, запор или неустойчивый стул – 36,7 %.

Нарушение сна – 33,2 %, отсутствие аппетита – 42 %, вялость – 80 %, эмоциональная неустойчивость – 40 %, сильная потливость – 13,4 %, кожная сыпь – 21,7 %, отеки на лице – 13,4 %, ожирение – 6,7 %, вздутие живота – 11,7 %, плотная печень – 6,7 %, язык обложен белым налетом – 78,4 %, кариес зубов – 56,7 %, урчание кишок – 8,4 %.

62 % – у детей исключительно грудное вскармливание до 6 мес. и 23 % – смешанное вскармливание до 6 мес., 15 % детей находились на искусственном вскармливании.

На диспансерном учете состояли 36 % детей с хроническими заболеваниями.

Анализ состояния детей с аллергическими заболеваниями показал, что в обеих группах наиболее часто наблюдался атопический дерматит (70 %). Бронхиальная астма, аллергический ринит и рецидивирующая крапивница встречались в обеих группах в единичных случаях.

При изучении акушерско-гинекологического анамнеза была установлена высокая частота встречаемости урогенитальных воспалительных заболеваний у матерей во время беременности как в основной группе (60 %), так и в контрольной группе (50 %), угрозы прерывания беременности (40 и 50 % соответственно) и анемия (70 % детей) основной группы. Из перенесенных заболеваний в обеих группах были зарегистрированы заболевания респираторного тракта, требовавшие проведения антибактериальной терапии – в 4 (40 %) и 2 (20 %) случаях соответственно. Таким образом, факторами риска развития нарушения микробиоценоза у детей являются наличие различных воспалительных заболеваний мочеполовой сферы у матерей и угрозы прерывания беременности в акушерском анамнезе; перенесенные повторные заболевания органов дыхания, требовавшие антибактериальной терапии. Дисбиотические расстройства наиболее часто наблюдаются на фоне атопического дерматита.

При микробиологическом анализе кала представлял интерес анализ частоты встречаемости той или иной формы дисбактериоза. Установлено, что дети имели преимущественно вторую его степень (60 и 50 % в основной и контрольной группах соответственно); анаэробный дисбактериоз (со снижением уровня бифидо- и лактобактерий на 2-3 порядка) наблюдался в 20 и 10 % случаев, аэробный (со снижением количества нормальной кишечной палочки) – в 20 и 10 % случаев, смешанный – с такой же частотой, как и аэробный. Следует отметить, что значительно чаще, чем вышеуказанные варианты дисбактериоза как в основной, так и в контрольной группе, наблюдался дисбактериоз, ассоциированный с условно-патогенной флорой (в



50 и 30 % случаев соответственно). Причем не обязательно имело место снижение уровня нормальной микрофлоры. Анализ спектра условно-патогенной флоры показал преобладание стафилококка (40 и 70 % в основной и контрольной группе соответственно), протей (70 и 30 % соответственно), кандиды и их ассоциации.

Доказательством роли микрофлоры в развитии аллергических заболеваний является работа P. Kallomaki с соавт., которые в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном у детей первых 6 мес. жизни, показали, что использование пробиотиков с рождения приводит к снижению частоты и тяжести аллергических проявлений.

Нами проведены исследования по оценке клинко-бактериологической эффективности лабицида в коррекции нарушений микробиоценоза у детей гастроэнтерологического профиля. Под наблюдением находились 35 детей с клинически выраженным и бактериологически подтвержденным диагнозом в возрасте от 1 года до 15 лет. Клинический осмотр и бактериологическое исследование фекалий проводили до и после лечения. У всех детей клинические проявления соответствовали субкомпенсированной форме дисбактериоза кишечника. Варианты дисфункции кишечника были разными. У 7 (20 %) детей отмечались запоры с частотой стула 1 раз в 2-3 дня. У 24 (68,5 %) чел. стул был энтероколитного характера 2-5 раз в сутки с патологическими примесями в виде слизи и зелени. Нарушение стула сопровождалось метеоризмом и болевым синдромом у 20 детей (57,1 % случаев), снижением аппетита – в 37,1 % (13 детей). Нарушение биоценоза кишечника I степени выявлено у 8 (22,8 %) детей, II степени – у 27 (77,2 %). Дефицит индигенных бактерий имели 18 (51,4 %) детей. У 22 (62,8 %) детей выделены различные УПМ (клебсиеллы, *S. aureus*, протей и др.), в том числе у 10 (28,5 %) детей обнаружены ассоциации 2-3 видов.

У всех пациентов после лечения проведено контрольное бактериологическое исследование кала. Улучшение лабораторных показателей отмечено у 25 (71,4 %) пациентов, что проявлялось снижением частоты выделения УПМ и повышением популяционного уровня бифидо- и лактобактерий и молочно-кислых стрептококков.

После проведенного курса лечения положительная динамика по кишечному синдрому наблюдалась у 28 (80 %) детей, что проявлялось нормализацией стула у 8 (22,8 %) детей, улучшением характера стула у 27 (77,1 %). Переносимость лабицида S4 у всех детей была удовлетворительной.

Одной из актуальных проблем клинической медицины является развитие у пациентов на фоне применения antimicrobных препаратов антибиотико-ассоциированных диарей (ААД). По данным различных авторов, частота развития ААД у госпитализированных пациентов в зависимости от их профиля, класса используемых препаратов и действия предрасполагающих факторов может варьировать от 3 до 29 % [11]. Причем ААД могут протекать в различных формах: от нетяжелой самокупирующейся диареи до псевдомембранозного и фульминантного колита.

Широкое применение антибактериальных препаратов в поликлиниках и стационарах различного профиля придает данной проблеме общеклиническое значение. Тем не менее в настоящее время ей уделяется недостаточное внимание, что отнюдь не свидетельствует об отсутствии пациентов с ААД [12]. Недостаточная информированность врачей приводит к тому, что диареи у пациентов, получающих антибактериальную терапию (АБТ), чаще всего объясняют «дисбактериозом кишечника», который может служить лишь фоном для колонизации кишечника потенциально патогенной микрофлорой.

Для профилактики развития ААД в пульмонологическом отделении детям с воспалительными заболеваниями легочной паренхимы в комплексной терапии был применен лабицид S4. В исследовании McFarland L.V. [13] показано профилактическое действие пробиотиков в отношении развития ААД. Наилучшие результаты достигаются при использовании комплексных пробиотических препаратов [13].

В исследование были включены 10 детей, средний возраст – 7,5 лет. Продолжительность их стационарного лечения составляла 5-12 дней (в среднем 9,2 дня). Антибактериальная терапия была назначена всем детям по показаниям в связи с переносимой острой пневмонией. Антибиотики применялись как в режиме монотерапии, так и в составе комбинированного лечения. Средняя продолжительность антибиотико-

терапии (как энтеральной, так и парентеральной) составила 7,5 дня. Был проведен анализ частоты развития ААД на фоне приема пробиотика. Диареей считались случаи, когда у пациента отмечалось более 3 патологических дефекаций в сутки. В ходе наблюдения отмечено снижение частоты развития диареи и других побочных эффектов, связанных с применением антибиотиков. При этом за весь период лечения не было зарегистрировано случаев непереносимости пробиотика лабицида S4 и не было обнаружено нежелательных явлений.

Все вышеизложенное позволяет рекомендовать комплексный пробиотический препарат лабицид S4 для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи.

Применение лабицида S4 в комплексной терапии геморрагического васкулита не сопровождалось появлением каких-то побочных эффектов и демонстрирует полную безопасность препарата.

#### **Выводы:**

1. Применение лабицида S4 в коррекции нарушений микробиоценоза у детей позволяет нормализовать частоту и консистенцию стула, купировать болевой синдром и метеоризм, проявления атопического дерматита.

2. У большинства пациентов при применении лабицида S4 отмечено улучшение лабораторных показателей, что проявлялось снижением частоты выделения условно-патогенных бактерий, а также повышением популяционного уровня бифидо- и лактобактерий на порядок от исходного.

3. Препарат лабицид S4 может быть рекомендован для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи у детей.

4. Хорошая переносимость лабицида S4, отсутствие нежелательных реакций позволяют использовать препарат в коррекции нарушенного микробиоценоза кишечника у детей с раннего возраста.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- 1 Белоусов Ю. В., Коляда О. П. Гастроэнтерология дитя чоговіку. – Киев: СПД, 2007. – 440 с.
- 2 Килгур Т. Колики у детей грудного возраста // Доказательная медицина. – 2005. – № 4. – 2007. – № 3. – С. 5-13.
- 4 Самсыгина Г. А. Кишечная колика у детей. – М., 2000. – 165 с.
- 5 Хавкин А. И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста: пособ. для врачей. – М., 2001. – С. 16-17.
- 6 Casas I. A., Dobrogosz W. J. Validation of the probiotic concept: *Lactobacillus reuteri* confers broad spectrum protection against disease in humans and animals // *Microb. Ecol. Health Dis.* – 2000. – № 12. – P. 247-285.
- 7 Drossman D. A., Genle M. G. The Functional Gastrointestinal Disorders. Diagnosis, Pathophysiology and treatment // *A Multinational Consensus.* – 1994. – 370 p.
- 8 Holtzel A. The first low molecular weight antibiotic from lactic acid bacteria: Reutericyclin, a new tetracycline // *AngewChemIntEd.* – 2000. – № 39. – P. 2766-2768.
- 9 Chung T. C., Axelsson L., Lindgren S. E., Dobrogosz W. J. In vitro studies on reuterin synthesis by *Lactobacillus reuteri* // *Microb. Ecol. Health Dis.* – 1989. – № 2. – P. 137-144.
- 10 Axelsson L., Chung T., Dobrogosz W., Lindgren S. Production of a broad spectrum antimicrobial substance by *Lactobacillus reuteri* // *Microbial. Ecol. Health Dis.* 1989. – P. 2131-2136.
- 11 McFarland L. V. Diarrhea acquired in the hospital // *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:563-77.
- 12 Малов В. А., Пак С. Г., Несвижский Ю. В., Кондратьева Т. В. Диагностика антибиотико-ассоциированных колитов, обусловленных *Clostridium difficile*: матер. VI Рос.-итал. науч. конф. // Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика, 2000; СПб., Россия. – С. 156.
- 13 McFarland L. V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease // *The J Gastroenterol.* – 2006. – 101 8 12-822.



**ТҮЙІН**

Пробиотикалық препарат лабицид S4 микробиоциноз бұзылыстарын реттеуде атопиялық дерматитпен ауыратын балаларда, ас қорыту жүйесінің созылмалы- деструктивті қабынуларында қазіргі кезде өте тиімді. Лабицид S4 препараты тағы да антибиотиктермен байланысты диарея профилактикасында да қолданылады. Лабицид S4 препаратының кері әсерлерінің жоқтығы ерте жастағы балаларға да қолдануға мүмкіндік береді.

**Түйінді сөздер:** микробиоценоздың бұзылуы, сәбилер, пробиотик, науқастық, ем.

**SUMMARY**

Modern probiotic preparation of Лабицид S4 is effective in the correction of violations of microbiocenosis for children at atopic dermatitis, chronic inflammatory-destructive diseases of digestive tract. Preparation of Лабицид S4 can be recommended for the prophylaxis of антибиотик-ассоциированной диареи for children. Good bearableness of Лабицида S4, absence of undesirable reactions allows to use preparation for children from early age.

**Key words:** disturbance of microbiocenosis, children, probiotic, sickness, treatment.