

Современные возможности реабилитации детей, перенесших острые кишечные инфекции

С.Г.Горбунов

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

В статье приводятся данные о частоте развития и причинах неблагоприятных исходов острых кишечных инфекций в детском возрасте, дается их клиническая характеристика и патогенетические механизмы формирования. Основное внимание уделяется функциональным нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта, которые связаны с возникающим у части детей, перенесших острые кишечные инфекции, дисбиозом кишечника. Показана роль продуктов функционального питания, содержащих пробиотические штаммы *Bifidobacterium animalis subspecies lactis* BB-12™* и *Lactobacillus acidophilus* LA-5™*, в реабилитации таких пациентов.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, микробиота, дисбиоз, пробиотики, реабилитация, функциональное питание, дети.

Modern Rehabilitation Possibilities for Children Following Acute Intestinal Infections

S.G.Gorbunov

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

The article provides data on the development frequency and causes of adverse outcomes of acute intestinal infections in children; their clinical characteristics and pathogenetic mechanisms of formation are given. The focus is on functional disorders of the gastrointestinal tract, which are associated with the occurrence of intestinal dysbiosis in some children who have suffered acute intestinal infections. The role of functional food products containing probiotic strains of *Bifidobacterium animalis subspecies lactis* BB-12™* and *Lactobacillus acidophilus* LA-5™* in the rehabilitation of such patients is shown.

Keywords: acute intestinal infections, probiotics, rehabilitation, functional nutrition, children.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) на протяжении многих лет стабильно занимают 2-е место в структуре инфекционной заболеваемости детей, уступая лишь ОРВИ [1]. Обусловлено это множеством различных причин, из которых ведущая роль

принадлежит многообразию этиологических факторов ОКИ (бактерии, вирусы, простейшие, грибы, паразиты и пр.), их постоянной изменчивости, а также состоянию макроорганизма – в первую очередь его ЖКТ и иммунной системы, обеспечивающих как местную (на уровне слизистой оболочки), так и общую (на уровне факторов врожденного и адаптивного иммунитета) защиту от инфекционных агентов. Связующим звеном между этими уровнями является микробиота ЖКТ, выполняющая многообразные функции, в том числе по колонизационной резистентности индигенной микрофлоры к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам, а также по регуляции ею иммунного ответа макроорганизма, в том числе и на возбудителей ОКИ [2].

Дисбиоз ЖКТ может наблюдаться у детей как до развития у них эпизода ОКИ и не иметь при этом, как правило, каких-либо клинических проявлений, так и формироваться в исходе заболевания наряду с другими функциональными нарушениями ЖКТ – вторичной лактазной недостаточностью, пищевой непереносимостью, реактивной панкреатопатией, синдромом раздраженного кишечника (СРК). Практически каждое из этих патологических состояний развивается на фоне нарушений микробиоты или сопровождается ими [3]. Факторами риска развития неблагоприятных исходов ОКИ у детей являются: ранний возраст (до 3 лет жизни), искусственное вскармливание на 1-м году, отягощенный преморбидный фон (аллергия, гипотрофия, хроническая гастродуоденальная патология, неврозы и пр.), частые эпизоды ОКИ и/или ОРВИ в анамнезе, необоснованно назначенная антибактериальная терапия и др.

ОКИ нередко выступает в качестве триггера вторичной лактазной недостаточности в исходе заболевания [4]. Особенно часто она развивается при ОКИ вирусной этиологии, поскольку в этом случае нарушение гидролиза углеводов (в первую очередь лактозы) является основным патогенетическим механизмом развития диареи осмотического типа. Клинически лактазная недостаточность проявляется длительным сохранением жидкого водянистого стула кислого запаха без примесей, лихорадки и интоксикации, сопровождающихся выраженным метеоризмом и урчанием живота при глубокой пальпации. Лабораторная диагностика основывается на определении уровня экскреции углеводов в кале методом тонкослойной хроматографии при проведении нагрузочной пробы с лактозой.

Реактивная панкреатопатия развивается у 21% детей как в острый период ОКИ, так может и длительно сохраняться после перенесенного заболевания [3]. Клинически проявляется периодическими болями в животе, диспепсией, метеоризмом, неустойчивым стулом, интоксикацией. Диагностика основывается на комплексном подходе, включающем общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (повышен уровень панкреатических ферментов), копрограмму (стеаторея), УЗИ органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопию, по показаниям используется ретроградная холангиопанкреатография, ангиография, лучевые методы диагностики (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография).

СРК формируется у 24–32% детей в исходе перенесенных ОКИ из-за нейроиммунных нарушений на фоне висцеральной гиперчувствительности, дисбиоза и воспаления в ЖКТ [5]. Согласно «Римским критериям IV», СРК – это функциональное расстройство, при котором боль или дискомфорт в животе возникают не менее 3 дней в месяц на протяжении последних 3 мес. при общей продолжительности жалоб не менее 6 мес. и/или при этом боль уменьшает-

*Здесь и далее: BB-12™, CHR. HANSEN BB-12®, LA-5™ and CHR. HANSEN LA-5® принадлежат Chr. Hansen (A/S).

ся после дефекации, сочетается с изменением частоты и консистенции стула. Выделяют следующие клинические формы СРК: СРК с запорами, СРК с диареей, смешанная и неклассифицируемая формы. Диагностика СРК, помимо клинико-anamnestических данных, включает определение микробиоты ЖКТ различными методами (бактериологический, молекулярно-генетический, высокоэффективной газожидкостной хроматографии и пр.), определение уровня фекального кальпротектина, УЗИ, рентгенографическое, КТ, МРТ-исследование органов брюшной полости, эндоскопические исследования.

Как правило, при дисбиозе на фоне перечисленных функциональных нарушений ЖКТ отмечается качественный и/или количественный дефицит нормальной индигенной микрофлоры, одними из основных представителей которых являются пробиотические штаммы *Bifidobacterium animalis subspecies lactis* ВВ-12^{ТМ*} и *Lactobacillus acidophilus* LA-5^{ТМ*}, биологическая роль которых весьма многогранна. Несмотря на большую доказательную базу, их значение остается несколько недооцененным [6].

ВВ-12^{ТМ*}, как и другие представители зубиотических штаммов, входя в состав естественной биоцены ЖКТ здорового человека, обеспечивает колонизационную резистентность, ингибируя активность следующих патогенных микроорганизмов: *Bacillus cereus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* тип А, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Candida albicans*. При этом по своей антагонистической активности ВВ-12^{ТМ*} значительно превосходит другие подобные штаммы [7]. Показано также, что ВВ-12^{ТМ*} хорошо удерживается *in vitro* в человеческой слизи и успешно замещает в ней такие патогены, как *Clostridium difficile*, *Bacteroides vulgaris*, *Enterobacter aerogenes*, *Listeria monocytogenes*, в меньшей степени – *Clostridium histolyticum*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus* [8].

К другим полезным свойствам ВВ-12^{ТМ*} следует отнести устойчивость в кислой среде желудка, а также к воздействию желчи, нормализацию моторики ЖКТ и регенерацию слизистой оболочки после перенесенных ОКИ [2, 9]. Отдельно стоит упомянуть об иммуномодулирующих свойствах этого штамма – активация фагоцитоза, синтеза лизоцима, секреторного IgА и противовоспалительных цитокинов, снижение синтеза IgЕ [2]. Клинически эти свойства ВВ-12^{ТМ*} проявляются в снижении частоты развития ОКИ и ОРЗ у детей, профилактика и лечение антибиотико-ассоциированной диареи, способствование десенсибилизации организма [10, 11].

Штамм LA-5^{ТМ*} в процессе своей жизнедеятельности ферментирует глюкозу, в результате чего образуются лактат, ацетат и перекись водорода, которые в результате подавляют активность различных патогенов ЖКТ. Образующиеся кислоты поддерживают рН в кишечнике, препятствующий развитию гнилостной микрофлоры. Кроме того LA-5^{ТМ*} вырабатывает бактериоцин СН5 (ацидоцин), обладающий широким спектром антибактериальной активности и подавляет рост дрожжеподобных грибов. Этот штамм является сам чрезвычайно резистентным ко многим антибактериальным препаратам, что позволяет использовать его одновременно с ними [6, 12, 13].

Как и ВВ-12^{ТМ*}, штамм LA-5^{ТМ*} характеризуется высокой адгезивной способностью к слизистой оболочке ЖКТ, что вследствие конкурентной борьбы за общие рецепторы предотвращает размножение в ЖКТ патогенной и условно-патогенной микрофлоры [8]. Подобно ВВ-12^{ТМ*} у LA-5^{ТМ*} также имеется устойчивость к

воздействию желудочного сока и желчи. Кроме того, LA-5^{ТМ*} обладает детоксицирующими свойствами, а также принимает участие в синтезе более 70% витаминов в организме человека. Иммунокорректирующие свойства этого штамма заключаются во влиянии на синтез провоспалительных цитокинов, интерферона-γ, IgЕ, способности активировать макрофаги, что индуцирует антимикробный ответ в отношении внутриклеточных патогенов [13]. Мультисистемные эффекты LA-5^{ТМ*} реализуются клинически, как и у ВВ-12^{ТМ*}, в виде антидиарейного действия, включая антибиотико-ассоциированную диарею, сокращения количества случаев ОРЗ и уменьшения проявлений атопии в детском возрасте [14–16].

Биологические эффекты этих штаммов взаимно усиливаются при совместном их применении, что не только делает такое сочетание клинически целесообразным, но и имеет научное обоснование. Так, например, показано, что адгезия ВВ-12^{ТМ*} к слизистой оболочке кишечника в присутствии LA-5^{ТМ*} в 2 раза выше, а адгезия патогенных микроорганизмов при этом значительно меньше, чем при использовании этих пробиотических штаммов по отдельности [6]. Совместное использование ВВ-12^{ТМ*} и LA-5^{ТМ*} приводит к нормализации функционального состояния ЖКТ как при диареях, так и при запорах, а также улучшает реконизацию кишечника индигенной микрофлорой [9, 15]. Комбинированное воздействие ВВ-12^{ТМ*} и LA-5^{ТМ*} также способствует повышению активности противовоспалительного цитокина – интерлейкина-10, что усиливает гуморальную составляющую противоинфекционного иммунного ответа [6].

Сочетание этих пробиотических штаммов оказывает и лечебное, и профилактическое действие у детей с антибиотико-ассоциированной диареей, что подтверждено в плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании австралийских ученых [17]. В эксперименте принимало участие 70 детей в возрасте 1–12 лет, из которых 34 получали йогурт, содержащий пробиотические штаммы ВВ-12^{ТМ*}, LA-5^{ТМ*} и *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) и 36 – пастеризованный йогурт (плацебо). Оба йогурта дети получали в количестве 200 г/сут вместе с антибактериальными препаратами на протяжении того же промежутка времени. В группе детей, получавших пробиотики, отмечался лишь 1 случай легкой диареи, тогда как в контрольной группе наблюдался 21 случай диареи ($p < 0,001$ по критерию Фишера). Кроме того, нежелательные явления встречались почти в 4 раза реже на фоне приема йогурта, обогащенного пробиотическими штаммами ВВ-12^{ТМ*}, LA-5^{ТМ*} и LGG (по 1 случаю дискомфорта в животе, рвоты и головной боли), по сравнению с плацебо (6 случаев болей в животе, 4 – снижения аппетита и 1 – тошноты), что свидетельствует о безопасности указанных штаммов.

Следует отметить, что ВВ-12^{ТМ*} и LA-5^{ТМ*} впервые были применены именно в качестве пробиотической добавки в молочные продукты функционального питания компанией «Chr. Hansen A/S» [2]. Под функциональным питанием в настоящее время понимается любое модифицированное питание или пищевые ингредиенты, обеспечивающие положительное влияние на здоровье человека, которое соответствует конкретным компонентам, содержащимся в этом питании [13]. Кисломолочные продукты, обогащенные пробиотиками, являются пожалуй одним из первых видов функционального питания, разработанных и внедренных в практику. При этом очевидно, что диетотерапия с включением пробиотических продуктов – основа лече-

ния ОКИ как в острый период, так и в период реконвалесценции, способствующая реабилитации детей с функциональными нарушениями ЖКТ в исходе заболевания [18].

Так, в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, в котором участвовало 90 здоровых детей с рождения до 8 мес., показано, что при вскармливании их смесью, обогащенной ВВ-12™* и LA-5™*, отмечалось сокращение случаев ОКИ с 38,7% до 28,3% по сравнению с плацебо, а также если диарея все же возникла, то ее длительность была достоверно меньше – 5,1±3,3 сут относительно 7,0±5,5 сут в контрольной группе [19]. В другом аналогичном по дизайну исследовании установлено, что применение смеси, содержащей пробиотические штаммы ВВ-12™* и *Streptococcus thermophilus*, у госпитализированных в стационар здоровых детей 3–24 мес. сокращает частоту развития диареи с 31 до 7% [20].

Отечественными специалистами показана клиническая эффективность кисломолочных продуктов (йогуртов, биолактов и творожков) производства АО «ПРОГРЕСС» под брендом «ФрутоНяня», обогащенных ВВ-12™* и LA-5™* [21]. У детей 8–18 мес., получавших эти пробиотические продукты функционального питания, улучшалось пищеварение, нормализовывались моторика и микробиота кишечника, в том числе на фоне приема антибиотиков, повышался синтез секреторного IgA и лизоцима, что способствовало коррекции постинфекционных нарушений ЖКТ и антибиотико-ассоциированной диареи, нормализации состава микрофлоры и иммунитета. Благодаря коррекции дисбиоза и иммунного статуса дети реже болели ОКИ и ОРЗ вирусной этиологии, а острый период заболевания протекал значительно легче.

Заключение. Таким образом, проблема реабилитации детей, перенесших ОКИ, является актуальной для педиатрической науки и практики. Примерно у 1/4–1/3 таких пациентов в исходе заболевания формируются различные функциональные нарушения ЖКТ, которые, как правило, сопровождаются дисбиозом или развиваются на его фоне. С целью их профилактики и лечения целесообразно применение продуктов функционального питания на основе пробиотических штаммов ВВ-12™* и LA-5™*, доказавших за многие годы свою клиническую эффективность и безопасность. При регулярном использовании в рационе кисломолочных продуктов, обогащенных пробиотическими штаммами ВВ-12™* и LA-5™*, ускоряется восстановление и сохраняется биологическое здоровье детей, перенесших ОКИ [13].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Kyu H.H., Pinho C., Wagner J.A., Brown J.C. Global and national burden of diseases and injuries among children and adolescents between 1990 and 2013. Findings from the global burden of disease 2013 study. *JAMA Pediatrics*. 2016; 170 (3): 267–287.
2. Jungersen M., Wind A., Johansen E., Christensen J.E., Stuer-Lauridsen B., Eskesen D. The science behind the probiotic strain *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* BB-12R. *Microorganisms*. 2014; 2: 92–110.
3. Горелов А.В., Григорович М.С. Острые кишечные инфекции у детей: отдаленные исходы, факторы их определяющие. Оптимизация путей реабилитации. М.-Киров: Веси; 206 с. / Gorelov A.V., Grigirovich M.S. Ostrye kishcheyne infektsii u detej: otdalennye iskhody, factory ikh opredel'jajushchije. Optimizatsija putej reabilitatsii. Moskva-Kirov: Vesi; 206. [in Russian]

4. Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г. Патогенетические основы лактазной недостаточности у детей при ротавирусной инфекции: методы коррекции. Фарматека. – 2020. – Т. 27. – № 1. – С. 28–32. / Mazankova L.N., Gorbunov S.G. Patogeneticheskiye osnovy laktaznoj nedostatochnosti u detej pri rotavirusnoj infektsii: metody korrleksii. Farmateka. 2020; 27 (1): 28–32. [in Russian]
5. Яблокова Е.А., Горелов А.В. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта у детей: диагностика и возможности спазмолитической терапии. Русский медицинский журнал. – 2015. – № 21: 1263–1267. / Jablokova Ye.A., Gorelov A.V. Funktsional'nyje rasstrojstva zheludochno-kishechnogo trakta u detej: diagnostika i vozmozhnosti spazmoliticheskoy terapii. Russkij meditsinskij zhurnal. 2015; 21: 1263–1267. [in Russian]
6. Андреева И.В., Стецюк О.У. Эффективность и безопасность комбинации *Lactobacillus acidophilus* LA-5™* и *Bifidobacterium lactis* BB-12 в гастроэнтерологии, педиатрии и аллергологии. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2016. – Т. 18. – № 2. – С. 113–124. / Andreeva I.V., Stetsjuk O.U. Effektivnost' i bezopasnost' kombinatsii *Lactobacillus acidophilus* LA-5™* i *Bifidobacterium lactis* BB-12 v gastroenterologii, pediatrii i allergologii. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapiya. 2016; 18 (2): 113–124. [in Russian]
7. Martins F.C., Silva A.A., Vieira A.T., Barbosa F.H., Arantes R.M., Teixeira M.M., Nicoli J.R. Comparative study of *Bifidobacterium animalis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei* and *Saccharomyces boulardii* probiotic properties. *Arch. Microbiol.* 2009; 191 (8): 623–630.
8. Juntunen M., Kirjavainen P.V., Ouwehand A.C., Salminen S.J., Isolauri E. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2001; 8 (2): 293–296.
9. Savard P., Lamarche B., Paradis M-E., Thiboutot H., Laurin E., Roy D. Impact of *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 and *Lactobacillus acidophilus* LA-5™*-containing yoghurt on fecal bacterial counts of the healthy adults. *Int. J. Food Microbiol.* 2011; 149 (1): 50–57.
10. Taipale T.J., Pienihäkkinen K., Isolauri E., Jokela J.T., Söderling E.M. *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 in reducing the risk of infectious in early childhood. *Pediatr. Res.* 2016; 79: 65–69.
11. Ashraf R., Shah N.P. Immune system stimulation by probiotic microorganisms. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2014; 54 (7): 938–956.
12. Ушкалова Е.А., Гушина Ю.Ш. Линекс форте в профилактике и лечении желудочно-кишечных заболеваний. Терапевтический архив. – 2015. – № 12. – С. 138–144. / Ushkalova Ye.A., Guschina Yu.Sh. Lineks forte v profilaktike i lechenii zheludochno-kishechnykh zabolevanij. Terapevticheskij arkhiv. 2015; 12: 138–144. [in Russian]
13. Матвиенко И.Н. Здоровье ребенка и роль кисломолочной продукции. Современная педиатрия. – 2016. № 5 (77). – С. 83–88. / Matvienko I.N. Zdorovje rebenka i rol' kisломolochnoj produktsii. Sovremennaja pediatrija. 2016; 5 (77): 83–88. [in Russian]
14. Flesch A.G., Poziomyck A.K., Damin D.C. The therapeutic use of symbiotics. *Arq. Bras. Cir. Dig.* 2014; 27 (3): 206–209.
15. Chatterjee S., Kar P., Das T., Ray S., Ganguly S., Rajendiran C., Mitra M. Randomised placebo-controlled double blind multicentric trial on efficacy and safety of *Lactobacillus acidophilus* LA-5™* and *Bifidobacterium* BB-12 for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *J. Assoc. Physicians India.* 2013; 61 (10): 708–712.
16. Clauson E.R., Crawford P. What you must know before you recommend a probiotic. *J. Fam. Pract.* 2015; 64 (3): 151–155.
17. Fox M.J., Ahuja K.D.K., Robertson I.K., Ball M.J., Eri R.D. Can probiotic yogurt prevent diarrhoea in children on antibiotics? A double blind randomised placebo-controlled study. *BMJ Open.* 2015; 5 (1): e006474.
18. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (4-е изд., перераб. и доп.). М.: 2019. – 206 с. / Natsional'naja programma optimizatsii vskarmivaniya detej pervogo goda zhizni v Rossijskoj Federatsii (4-e izd., pererab. i dop.). Moskva: 2019; 206. [in Russian]
19. Chouraqui J.P., van Egroo L.D., Fichot M.C. Acidified milk formula supplemented with *Bifidobacterium lactis*: impact on infant diarrhea in residential care settings. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2004; 38: 288–292.
20. Saavedra J.M., Abi-Hanna A., Moore N., Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 79: 261–267.
21. Бехтерева М.К., Иванова В.В., Мухина Н.В. Кисломолочные продукты в питании детей: профилактические и лечебные возможности использования. Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – № 62 (2). – С. 22–29. / Bekhtereva M.K., Ivanova V.V., Mukhina N.V. Kislomolochnyje produkty v pitanii detej: profilakticheskiye i lechebnyje vozmozhnosti ispol'zovaniya. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2017; 62 (2): 22–29. [in Russian]

Сведения об авторе:

Горбунов Сергей Георгиевич – д.м.н., доцент, профессор кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва