

Использование биовестина в лечении ротавирусной инфекции у детей

Т.И.Рябиченко^{1,2}, Г.А.Скосырева¹, Е.П.Тимофеева², Т.В.Карцева², А.И.Калмыкова³, Н.В.Леонова⁴

¹НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Российская Федерация;

²Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация;

³ООО «Био-Веста», Новосибирск, Российская Федерация;

⁴Городская детская клиническая больница №6, Новосибирск, Новосибирск, Российская Федерация

Цель. Изучение эффективности применения пробиотической БАД «Биовестин» в комплексе с традиционной терапией при ротавирусной инфекции (РВИ) у детей.

Пациенты и методы. Было проведено обследование и лечение 329 пациентов в возрасте от 1 до 3 лет со среднетяжелыми формами ОКИ ротавирусной этиологии. Этиологический диагноз устанавливался с обязательным обнаружением антигена ротавируса в копрофильтратах больных.

Результаты. При оценке динамики исчезновения диарейного синдрома у детей основной группы улучшение наблюдалось с 1-го дня лечения, а к 5-му дню у 100% пациентов не было «жидкого» стула. Уменьшение частоты стула в основной группе больных наблюдалось с первого дня терапии «Биовестином», а нормализация отмечена на 2–3-й день лечения, в отличие от контрольной группы. Динамика исчезновения клинических симптомов инфекционного токсикоза (сниженный аппетит, лихорадка, вялость, слабость) была положительной, но в основной группе сроки были короче. На 10-й день от начала лечения дисбиотические изменения в микрофлоре кишечника в основной группе нормализовались, в контрольной группе – оставались на прежнем уровне, а у отдельных больных даже прогрессировали. При анализе анкет, заполненных 129 матерями детей основной группы, 69 человек (53,5%) ответили «полностью удовлетворен», 40 человек (31,0%) – «удовлетворен», 13 человек (10,0%) – «отношусь нейтрально», 7 (3,5%) – «не удовлетворен», крайне неудовлетворенных не было. По оценке врача, из 129 детей основной группы у всех отмечено полное выздоровление от РВИ в более короткие сроки и с нормализацией микрофлоры кишечника по сравнению с детьми контрольной группы.

Заключение. Включение «Биовестина» в комплексное лечение РВИ приводило к улучшению клинических симптомов и нормализации самочувствия пациентов в более короткие сроки. Полученные результаты позволяют считать «Биовестин» наиболее подходящим для стартовой коррекции дисбактериоза у больных детей раннего возраста с РВИ.
Ключевые слова: «Биовестин», дети раннего возраста, ротавирусная инфекция (РВИ)

The use of biovestin in treatment of rotavirus infection in children

T.I.Ryabichenko^{1,2}, G.A.Skosyeva¹, E.P.Timofeeva², T.V.Kartseva², A.I.Kalmykova³, N.V.Leonova⁴

¹Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Novosibirsk, Russian Federation;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation;

³ООО «Bio-Vesta», Novosibirsk, Russian Federation;

⁴City Children's Clinical Hospital No 6, Novosibirsk, Russian Federation

The objective. To study the effectiveness of using a probiotic dietary supplement «Biovestin» along with traditional therapy in rotavirus infection (RVI) in children.

Patients and methods. Examination and treatment included 329 patients aged 1 to 3 years with moderate forms of AEI of rotavirus etiology. The etiological diagnosis was made with obligatory detection of a rotavirus antigen in stool filtrates of patients.

Results. Assessment of the dynamics of the disappearance of diarrheal syndrome in infants from the basic group showed that improvement was observed from the first day of treatment, and by the 5th day 100% of patients did not have «loose» stool. Reduction of the stool frequency in the basic group of patients was observed from the first day of «Biovestin» therapy, and normalisation was noted at day 2–3 of treatment, in contrast to the control group. The dynamics of the disappearance of clinical symptoms of infectious toxicosis (poor appetite, fever, flaccidity, weakness) was positive but the terms were shorter in the basic group. On the 10th day from the beginning of treatment, dysbiotic changes in gut flora normalised in the basic group, while in the control group they remained at the previous level, and even progressed in some patients. Analysis of questionnaires filled in by 129 mothers of infants of the basic group showed that 69 of them (53.5%) answered «fully satisfied», 40 (31.0%) were «satisfied», 13 (10.0%) were «neutral», 7 (3.5%) – «dissatisfied», there were no very dissatisfied mothers. According to physicians' assessment, in 129 infants of the basic group complete recovery from RVI was noted at shorter terms and with normalisation of gut microflora as compared with infants of the control group.

Для корреспонденции:

Тимофеева Елена Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета

Адрес: 630091, Новосибирск, ул. Красный проспект, 52
Телефон: (383) 229-1054

Статья поступила 23.11.2015 г., принята к печати 18.02.2016 г.

For correspondence:

Elena P. Timofeeva, MD, PhD (Med), associate professor at the chair of propaedeutics of paediatric diseases, Novosibirsk State Medical University

Address: 52, ul. Krasny prospect, Novosibirsk, 630091, Russian Federation
Phone: (383) 229-1054

The article was received 23.11.2015, accepted for publication 18.02.2016

Conclusion. Inclusion of «Biovestin» in complex treatment of RVI resulted in improvement of clinical symptoms and normalisation of patients' health at shorter terms. These results permit to regard «Biovestin» as most appropriate for beginning treatment of dysbacteriosis in infants with RVI.

Key words: infants, rotavirus infection (RVI)

По оценкам экспертов ВОЗ, практически каждый ребенок в течение первых пяти лет жизни переносит ротавирусный гастроэнтерит, независимо от расы и социально-экономического статуса. Наиболее часто ротавирусная диарея регистрируется в возрастной группе от 6 до 12 мес, особенно у детей, находящихся на искусственном вскармливании [1]. В большинстве стран Европы, в том числе и в России, пик заболеваемости ротавирусной инфекцией (РВИ) приходится на холодное время года.

В России ежегодно отмечается около 1 млн больных острыми кишечными инфекциями, и более половины из них имеют ротавирусную этиологию, а число нерегистрируемой заболеваемости вообще не поддается учету. Серьезной проблемой является внутрибольничный ротавирусный гастроэнтерит, источником которого могут служить как пациенты с РВИ, так и бессимптомные взрослые выделители, включая больничный персонал [2].

Вирусная диарея вызывает лактазную недостаточность и другие формы ферментопатий, которые ведут к изменению микробиоты кишечника. Этиотропное лечение РВИ остается до настоящего времени нерешенной проблемой [3]. Проводимая антибактериальная терапия также приводит к нарушению микрофлоры и слизистых кишечника, а в случае вирусной диареи способствует размножению вируса и усилению клинических симптомов заболевания. Нарушения микрофлоры кишечника ведут к нарушению питания, энергообмена, иммунного ответа, что, в свою очередь, усугубляет течение основного заболевания, увеличивает риск реализации бактериальных осложнений, вызывает психоэмоциональные нарушения, удлиняет сроки лечения, делает его более затратным. Для формирования микрофлоры кишечника необходимы пробиотики – живые микроорганизмы, обитающие в кишечнике здорового человека, а также продукты и лекарственные препараты, в которых содержатся штаммы бактерий, выращенные естественным способом.

Проводимая терапия строится, в основном, по патогенетическому принципу на основе патофизиологических представлений о механизме развития диареи, при этом в качестве препаратов неспецифической этиотропной и патогенетической терапии используются оральные иммуноглобулины, энтеросорбенты и пробиотики.

Таким образом, актуальность проблемы очевидна: необходимы эффективные мероприятия по предотвращению развития дисбиоза кишечника, в первую очередь, детей раннего возраста.

Целью настоящего исследования является изучение эффективности применения пробиотической биологически активной добавки (БАД) «Биовестин» в комплексе с традиционной терапией при РВИ у детей.

В традиционную схему терапии больным с РВИ включали БАД в жидкой форме «Биовестин». Лечение проводили по

схеме: детям от 1 года до 3 лет – в дозе 3,0 мл по 2 раза в сутки *per os* за 20 мин до еды в течение 2 нед.

У лиц, осуществляющих уход, и имевших тесный контакт с больным РВИ, дозировка «Биовестина» составляла 6 мл 2 раза в день за 20 мин до еды в течение 2 нед. Жидкий «Биовестин» – продукт микробного происхождения. Он получен путем культивирования основных симбионтов человека – бифидобактерий. Бактерии культивируются в биореакторах, в специальной среде на основе коровьего молока. «Биовестин» разработан и производится Новосибирской научно-производственной фирмой «Био-Веста». Курс приема «Биовестина» назначается в качестве дополнительного источника бифидобактерий, физиологичных для человека и благотворно влияющих на организм. Бифидобактерии положительно влияют на перистальтику кишечника, способствуют более полному перевариванию пищи, инактивируют нитраты, улучшают всасывание в кишечнике солей железа, кальция, витамина D. Они участвуют в синтезе витаминов группы B, K, тиамин, рибофлавин, а также фолиевой, никотиновой и пантотеновой кислот, способствуют всасыванию жирорастворимых витаминов. Бифидобактерии участвуют в формировании иммунологической реактивности организма, стимулируя выработку защитных белков.

Оздоровительный эффект «Биовестина» определяют содержащиеся в нем в живой активной форме бифидобактерии *Bifidobacterium adolescentis* MC-42. Этот штамм бифидобактерий отличается высокой скоростью роста, кислотообразующей способностью и высокой антагонистической активностью к целому ряду условнопатогенных и патогенных микроорганизмов, таких как *Staph. aureus* 209 p (золотистый стафилококк), *Sh. flexneri* 170, *Sh. flexneri* 337, *Sh. sonnei* 174 b, *Proteus vulgaris* F-30, *Proteus mirabilis* F-196, *E. coli* O-147.

Для изучения действия «Биовестина» было проведено обследование и лечение 129 пациентов в возрасте от 1 до 3 лет со среднетяжелыми формами ОКИ ротавирусной этиологии. Группу сравнения составили 200 детей, сопоставимых по полу, возрасту, срокам заболевания и сопутствующей патологии. Исследование проводилось на базе ГДКБ №6 г. Новосибирска с информированного согласия родителей, разрешения этического комитета НГМУ. Полученные данные были подвергнуты статистическому анализу с использованием пакета статистических программ Statistica 7.0, SAS и SPSS с использованием параметрических и непараметрических оценок.

Этиологический диагноз устанавливался на основании характерных для РВИ клинико-эпидемиологических данных и обязательного обнаружения антигена ротавируса в копрофильтратах больных в реакции иммуноферментного анализа (ИФА) до начала лечения.

Клиническая картина РВИ в исследовании характеризовалась острым началом заболевания, выраженными симпто-

Таблица 1. Средняя продолжительность клинических симптомов ротавирусной инфекции у детей в зависимости от проводимой терапии

Клинические симптомы (средняя продолжительность в днях от начала лечения)	Основная группа (n = 129)	Контрольная группа (n = 200)	p
Вялость	2,22 ± 0,20	2,95 ± 0,25	>0,05
Сниженный аппетит	2,11 ± 0,13	3,10 ± 0,18	>0,001
Лихорадка	2,06 ± 0,27	2,50 ± 0,25	>0,05
Экзикоз	2,88 ± 0,13	3,90 ± 0,18	>0,001
Рвота	1,98 ± 0,20	2,75 ± 0,25	>0,05
Диарейный синдром	2,72 ± 0,12	4,95 ± 0,25	>0,001
Боли в животе	2,52 ± 0,12	4,85 ± 0,25	>0,001
Гепатоспленомегалия	6,2 ± 0,13	8,2 ± 0,18	>0,001
Катаральный синдром	6,0 ± 0,13	8,4 ± 0,18	>0,001
Бронхообструктивный синдром	2,5 ± 0,13	4,5 ± 0,18	>0,001

мами интоксикации (вялость, слабость, сонливость, резкое снижение или отсутствие аппетита, лихорадка), водянистая диарея и рвота, ведущие к обезвоживанию.

При поступлении в стационар всем детям назначалась общепринятая базисная терапия, которая включала: диету, оральную регидратацию, противовирусную, инфузионную (по показаниям), ферментотерапию, симптоматические средства (жаропонижающие, противорвотные препараты, десенсибилизирующие, бронхолитические, муколитические), антибактериальную терапию (при наличии бактериальных осложнений).

129 пациентов (основная группа), помимо патогенетического лечения, получали «Биовестин» в возрастных дозировках 10-дневным курсом. Группе сравнения (200 детей) «Биовестин» не назначался.

Продолжительность основных клинических симптомов РВИ у детей была достоверно меньше в основной группе (табл. 1).

Бронхообструктивный синдром (БОС) у детей контрольной группы имел рецидивирующий характер, торпидный к общепринятой бронхолитической терапии, сохранялся длительно. У пациентов, принимавших «Биовестин», рецидива БОС не отмечалось.

При оценке динамики исчезновения диарейного синдрома у детей основной группы улучшение наблюдалось с первого дня лечения, а к 5-му дню у 100% пациентов не было «жидкого» стула (табл. 2).

Таблица 2. Количество больных, у которых диарейный синдром исчез на определенный день от начала лечения в зависимости от проводимой терапии, абс. (%)

Группа	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день
Основная группа	10 (7,8)	45 (34,9)	45 (34,9)	29 (22,4)	–
Контрольная группа	0	20 (10,0)	40 (20,0)	80,0 (40)	60 (30)

Таблица 3. Средняя частота стула в сутки на определенный день лечения в зависимости от проводимой терапии

Группа	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день
Основная группа	6,6	4,5	1,9	1,1	1,0
Контрольная группа	9,5	5,8	4,0	4,0	2,2

Таблица 4. Количество больных, у которых клинические симптомы инфекционного токсикоза исчезли на определенный день от начала лечения в зависимости от проводимой терапии, абс. (%)

Группа	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день
Основная группа	2 (1,6)	47 (36,4)	67 (52)	13 (10)	–
Контрольная группа	0	1 (0,5)	26 (13,0)	95 (47,5)	78 (39)

Уменьшение частоты стула в основной группе больных наблюдалось с первого дня терапии «Биовестином», а нормализация отмечена на 2–3-й день лечения, в отличие от контрольной группы (табл. 3).

Динамика исчезновения клинических симптомов инфекционного токсикоза (сниженный аппетит, лихорадка, вялость, слабость) была положительной, но в основной группе сроки были короче (табл. 4).

Нарушение микробиоценоза кишечника отмечено у всех больных (в той и другой группе) уже в начальном периоде заболевания. Изменения в количественном и качественном составе микрофлоры кишечника были однотипными и характеризовались снижением показателя концентрации ниже возрастной нормы бифидо-, лактобактерий, в меньшей степени – энтерококков и повышением общего коли-

Таблица 5. Динамика показателя log концентрации микрофлоры кишечника при ротавирусной инфекции у детей в зависимости от проводимой терапии

Виды микроорганизмов	До лечения		На 10-й день		p
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	
Бифидобактерии	5,0 ± 0,65	5,1 ± 0,66	6,1 ± 0,65	4,1 ± 0,53	>0,05
Лактобактерии	5,6 ± 0,22	5,7 ± 0,23	7,8 ± 0,22	5,8 ± 0,25	>0,05
Эшерихии	8,2 ± 0,65	8,3 ± 0,65	5,6 ± 0,22	8,6 ± 0,24	>0,05
Энтерококки	5,8 ± 0,54	5,7 ± 0,55	7,7 ± 0,32	6,7 ± 0,35	>0,05

чества кишечной палочки, в том числе гемолитических форм. На 10-й день от начала лечения дисбиотические изменения в микрофлоре кишечника в основной группе нормализовались, в контрольной группе – оставались на прежнем уровне, а у отдельных больных даже прогрессировали (табл. 5).

Полученные результаты исследований свидетельствуют о том, что дополнительное назначение в комплексную терапию РВИ у детей пробиотической БАД «Биовестин» способствует нормализации количественного состава отдельных представителей нормофлоры кишечника.

Оценка удовлетворенности пациентов результатами лечения осуществлялась по шкале Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale – IMPSS и состояла из 5 пунктов:

- полностью удовлетворен;
- удовлетворен;
- отношусь нейтрально;
- не удовлетворен;
- крайне не удовлетворен.

При анализе анкет, заполненных 129 матерями детей основной группы, 69 человек (53,5%) ответили «полностью удовлетворен», 40 человек (31,0%) – «удовлетворен», 13 человек (10,0%) – «отношусь нейтрально», 7 (3,5 %) – «не удовлетворен», крайне неудовлетворенных не было.

Оценка врачом результатов лечения производилась по шкале Intergrative Medicine Outcome Scale – IMOS и состояла из 5 пунктов:

- полное выздоровление;
- значительное улучшение;
- умеренное или незначительное улучшение;
- без изменений;
- ухудшение.

По оценке врача, из 129 детей основной группы у всех отмечено полное выздоровление от РВИ в более короткие сроки и с нормализацией микрофлоры кишечника по сравнению с детьми контрольной группы.

Таким образом, анализ данных клинических и лабораторных исследований у детей сравниваемых групп позволил сделать следующие выводы.

1. У БАД «Биовестина» в данном исследовании побочных биологических действий не выявлено.

2. Включение «Биовестина» в комплексное лечение РВИ приводило к улучшению клинических симптомов и нормализации самочувствия пациентов в более короткие сроки.

3. Препарат целесообразно использовать в лечении РВИ у детей раннего возраста на этапе коррекции дисбактериоза кишечника с целью подавления патогенной и условно-патогенной флоры и сокращения сроков заболевания.

Полученные результаты клинических и лабораторных исследований позволяют считать «Биовестин» оптимальным

для стартовой коррекции дисбактериоза у больных детей раннего возраста с РВИ.

Получен патент на изобретение «Способ лечения детей с ротавирусной инфекцией» №2564899 от 10.09.2015.

Литература

1. Горелов АВ, Усенко ДВ. Ротавирусная инфекция у детей. Вопросы современной педиатрии. 2008;6:78-84.
2. Лукьянова АМ, Бехтерева МК, Птичникова НН. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусных диарей у детей. Инфектология. 2014;6(1):60-6.
3. Маянский НА, Маянский АН, Куличенко ТВ. Ротавирусная инфекция: эпидемиология, патология, вакцинопрофилактика. Вестник РАМН. 2015;1:47-55.

References

1. Gorelov AV, Usenko DV. Rotavirus infection in children. Current pediatrics. 2008;6:78-84. (In Russian).
2. Luk'yanova AM, Bekhtereva MK, Ptichnikova NN. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika virusnykh diarei u detei. Infektologiya. 2014;6(1):60-6. (In Russian).
3. Mayanskiy NA, Mayanskiy AN, Kulichenko TV. Rotavirus Infection: Epidemiology, Pathology, Vaccination. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2015;1:47-55. (In Russian).

Информация о соавторах:

Рябиченко Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии НИИ экспериментальной и клинической медицины, профессор кафедры пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета
Адрес: 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2
Телефон: (383) 346-5143

Скосырева Галина Александровна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии НИИ экспериментальной и клинической медицины
Адрес: 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2
Телефон: (383) 346-5143

Карцева Татьяна Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета
Адрес: 630091, Новосибирск, ул. Красный проспект, 52
Телефон: (383) 229-1054

Калмыкова Анна Ивановна, доктор биологических наук, научный консультант ООО «Био-Веста»
Адрес: 630060, Новосибирск, а/я 111
Телефон: (383) 363-1864

Леонова Наталья Васильевна, главный врач
Городской детской клинической больницы №6
Адрес: 630015, Новосибирск, ул. Промышленная, 2а
Телефон: (383) 279-3717

Information about co-authors:

Tat'yana I. Ryabichenko, DSc (Medicine), leading researcher at the laboratory of immunology, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, professor of medicine at the chair of propaedeutics of paediatric diseases, Novosibirsk State Medical University
Address: 2, ul. Timakova, Novosibirsk, 630117, Russian Federation
Phone: (383) 346-5143

Galina A. Skosyeva, DSc (Med), senior researcher at the laboratory of immunology, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine
Address: 2, ul. Timakova, Novosibirsk, 630117, Russian Federation
Phone: (383) 346-5143

Tat'yana Valer'evna Kartseva, DSc (Med), professor, head of the chair of propaedeutics of paediatric diseases, Novosibirsk State Medical University
Address: 52, ul. Krasnyy prospekt, Novosibirsk, 630091, Russian Federation
Phone: (383) 229-1054

Anna I. Kalmykova, DSc in biology, scientific consultant of ООО «Bio-Vesta»
Address: p/o box 111, Novosibirsk, 630060, Russian Federation
Phone: (383) 363-1864

Natal'ya V. Leonova, chief physician of City Children's Clinical Hospital No 6
Address: 2a, ul. Promyshlennaya, 630015, Novosibirsk, Russian Federation
Phone: (383) 279-3717