

Шадрин О.Г., Дюкарева С.В., Ковальчук А.А.

Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, Киев, Украина

Shadrin O., Dyukareva S., Kovalchuk A.

Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

## Опыт применения *Bacillus clausii* при острых диареях вирусной этиологии у детей раннего возраста\*

Experience of use of *Bacillus clausii* in acute diarrhea of viral etiology in infants

---

### Резюме

В статье приведены данные по классификации, эпидемиологии, клиническому течению и лечению вирусных диарей у детей раннего возраста. Применение *Bacillus clausii* (Энтерожермина®) в дозе  $2 \times 10^9$  в ходе неконтролируемого открытого исследования в комплексном лечении вирусных диарей у детей раннего возраста привело к положительной динамике клинических симптомов (купирование абдоминальной боли метеоризма, нарушения аппетита, диспепсии, интоксикационных проявлений) у 90,0% пациентов уже на 3-и сутки и полному выздоровлению на 7-е сутки от начала лечения. Переносимость пробиотика во время лечения была оценена как хорошая, побочных эффектов не зарегистрировано.

**Ключевые слова:** вирусная диарея, дети раннего возраста, Энтерожермина®.

---

### Abstract

The article summarizes the classification, epidemiology, clinical course and treatment of viral diarrhea in infants. The use of *Bacillus clausii* (Enterogermina®) in the dose of  $2 \times 10^9$  during the uncontrolled open research in the complex treatment of viral diarrhea in infants led to positive dynamics of clinical symptoms (elimination of abdominal pain, flatulence, appetite disorders, dyspepsia, intoxication manifestations) in 90,0% of patients already on the 3rd day and full recovery on the 7th day of treatment. Tolerance of probiotic during treatment was assessed as good; side effects were not registered.

**Keywords:** viral diarrhea, infants, Enterogermina®.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Острые кишечные инфекции (ОКИ) занимают одно из ведущих мест в структуре детских инфекционных заболеваний, сохраняя свою актуальность в связи с их распространенностью, значительной частотой

---

\* На правах рекламы.

развития тяжелых, осложненных форм заболевания и постинфекционных нарушений пищеварения, особенно у детей раннего возраста [1, 3–5, 8]. В Украине ежегодно регистрируется около 50 тыс. случаев ОКИ у детей, особенно в раннем возрасте. Уровень заболеваемости ОКИ у детей в 2,5–3 раза выше, чем у взрослых [1, 3, 5].

В практической медицине этиология около трети острых кишечных инфекций остается не расшифрованной, а значение некоторых возбудителей диареи – не изученными и недооцененными в формировании будущей внекишечной соматической патологии [3, 4, 6].

В настоящее время энтеротропными принято считать вирусы основных четырех групп:

1. ДНК-содержащие двухниточные рода Adenovirus.
2. ДНК-содержащие однониточные рода Parvovirus.
3. РНК-содержащие двухниточные рода Reovirus, Orbivirus, Rotavirus.
4. РНК-содержащие однониточные рода Norovirus, Sapovirus, Coronavirus, Torovirus, Enterovirus [3].

В последние годы все чаще вирусные диареи обусловлены энтеровирусами Коксаки А (серотипы 18, 20, 21, 22, 24), ECHO (Enteric Citopathic Human Orphan), а также вирусом гриппа типа А (H5 N1), бокавирусом и другими [1].

Особенностями вирусных диарей в детском возрасте являются: острое начало заболевания с прогрессирующим эксикозом, их быстрая распространяемость в очагах инфекции, высокая резистентность вирусов во внешней среде, значительная контагиозность, бессимптомное носительство и длительное выделение вируса во внешнюю среду после клинического выздоровления пациента.

Источником инфекции при вирусных диареях является больной человек – вирусоноситель, а при энтеровирусной и реовирусной инфекциях могут быть и домашние животные. Заражение происходит воздушно-капельным и фекально-оральным путями, через пищевые продукты, воду, предметы быта и прочее.

В клинической картине вирусных диарей у детей независимо от этиологии присутствуют общеинфекционный (острое начало, лихорадка, интоксикация), кишечный (повторная рвота, энтеритный стул, метеоризм, эксикоз) и катаральный (ринит, фарингит, трахеит) синдромы. На практике достаточно часто отмечается сочетание острых кишечных и респираторных вирусных инфекций, что усугубляет течение заболевания, затягивает процесс выздоровления, приводит к развитию ряда постинфекционных заболеваний со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Вирусные агенты при развитии острой вирусной диареи меняют количественный и качественный состав микробных популяций кишечника, которые активно поддерживают биохимический, метаболический и иммунный гомеостаз организма. Под влиянием измененной микрофлоры кишечника дисахариды подвергаются брожению, что сопровождается образованием значительного количества газов (метеоризм). Повышенное газообразование способствует появлению болевого абдоминального синдрома и ускоренной перистальтики кишечника с формированием так называемой водянистой диареи [4, 7, 8]. В связи с этим при лечении вирусных диарей в последние десятилетия, кроме регидратационной и этиопатогенетической терапии, широко

используются пробиотики, которые не только стабилизируют кишечную микрофлору, но и имеют детоксикационные, иммуномодулирующие, ферментативные, витаминизирующие и цитопротекторные свойства [2, 10–12]. В этом плане широкий интерес сегодня вызывают так называемые спорообразующие пробиотики. Наше внимание привлёк пробиотик Энтерожермина®, содержащий спорообразующие, резистентные к протеолитическим ферментам *Bacillus clausii*, сохраняющие жизнеспособность во всех отделах желудочно-кишечного тракта. Эти пробиотические микроорганизмы, проявляя высокую степень антагонизма к патогенным микробам (за счет синтеза бактериоцинов, в частности дипиколиновой кислоты, лантибиотика, бета-дефензинов), обеспечивают благоприятные условия для развития индигенной микрофлоры. Кроме этого, замедленное выведение *Bacillus clausii* из кишечника позволяет уменьшить продолжительность их приема и снизить риск формирования осложнений при лечении, в частности избежать риска вторжения в зубиоз генетически чужеродных штаммов. В целом ряде экспериментальных и клинических исследований показано, что *Bacillus clausii* обладают выраженным противовоспалительным действием, поддерживают основные механизмы естественного иммунитета, обеспечивая важные метаболические и репаративные процессы.

Препарат Энтерожермина® («Юнифер», Франция) содержит 4 полирезистентных штамма (O/C, T, N/R и SIN) *Bacillus clausii* ( $2 \times 10^9$  в 5 мл). *Bacillus clausii* – это аэробные грамположительные микроорганизмы, способные формировать споры, которые безопасно проходят через ЖКТ, синтезируют ряд антимикробных веществ, витаминов (преимущественно группы B), имеют иммуномодулирующую активность, в частности стимулируют продукцию IgA. Они устойчивы к антибиотикам разных групп, высокой температуре и многим физическим и химическим факторам, после контакта с кислотой в желудке растут в виде вегетативных клеток как при наличии желчи, так и в условиях ограниченного доступа кислорода [9].

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность и безопасность применения *Bacillus clausii* (Энтерожермина®) в дозе  $2 \times 10^9$  в комплексном лечении острых вирусных диарей у детей раннего возраста.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценка эффективности и переносимости проведена в форме неконтролируемого открытого исследования в условиях инфекционно-боксованного отделения ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» у 30 детей в возрасте от 6 мес. до 3 лет с диареей, установленной вирусной этиологии.

Верификация диагноза проведена на основании клинико-анамнестического и объективного обследования с использованием лабораторных методов исследования (общеклинического развернутого анализа крови, определения вирусных антигенов в фекалиях, копрограммы, бактериологического исследования фекалий). Все исследования проводились дважды – до и после курса лечения, согласно Приказу

МЗ Украины от 10.12.2007 г. № 803 «Протокол лечения острых кишечных инфекций у детей», включавшего: регидратационную терапию (пероральную и парентеральную), противорвотные препараты (ондансетрон), *Bacillus clausii* (пробиотик Энтерожермина®) по 1 флакону в сутки 14 дней.

Полученные данные обрабатывались общепринятыми математическими методами вариационной статистики. Все пациенты получили полный курс лечения. Досрочного прекращения приема препарата не зафиксировано.

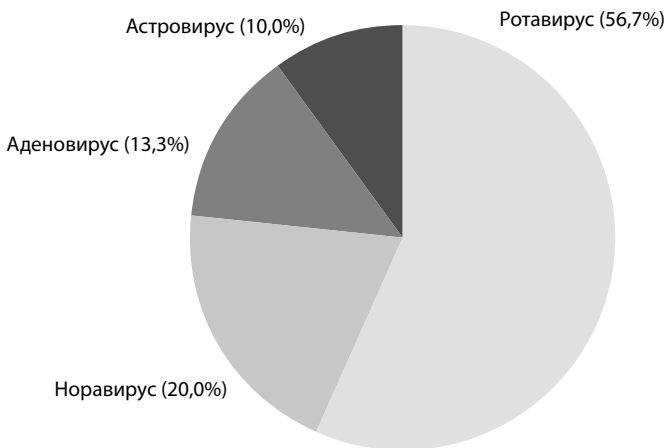
## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех обследованных пациентов была установлена острая вирусная диарея, подтвержденная вирусологическим исследованием испражнений. У 17 (56,7%) детей диарея была вызвана ротавирусом, у 6 (20,0%) пациентов – норовирусом, у 4 (13,3%) – аденовирусом, у 3 (10,0%) – астровирусом. При исследовании смывов из носовой полости у 19 (63,3%) детей выявлялись и респираторные вирусы. У 5 (16,0%) пациентов из фекалий была выделена микст-вирусная инфекция – ротавирус и норовирус (см. рисунок).

Обследованные дети имели сопутствующие заболевания: рахит I–II ст. – 15 (50,0%) пациентов, дефицитную анемию – 8 (26,7%), гипотрофию I–II ст. – 3 (10,0%).

В начале исследования (до лечения) большинство детей – 14 (46,7%) – имели снижение количества лакто- и бифидобактерий и увеличение уровня условно-патогенной флоры, у 7 (23,3%) детей наблюдались глубокие микробиологические нарушения за счет значительного уменьшения лакто- и бифидобактерий и увеличения уровня условно-патогенной флоры. У 9 (30,0%) детей в начале исследования имело место снижение количества бифидофлоры.

У 25 (83,3%) пациентов начало диареи было острым и в первые двое суток проявилось выраженными типичными клиническими



**Результаты вирусологического исследования испражнений у обследованных пациентов с острой диареей**

симптомами. Малосимптомное течение заболевания отмечалось у 5 (16,7%) детей, бессимптомных форм и вирусоносительства не было. Клиническая картина заболевания сопровождалась основными синдромами: интоксикационным – у 27 (90,0%) пациентов, диспептическим – у 30 (100,0%) детей; дискинетическими – 25 (83,3%); абдоминальным болевым синдромом – 28 (93,3%); синдромом эксикоза – 16 (53,3%); ацетонемическим – 7 (23,3%), который способствовал более длительному лихорадочному периоду и развитию эксикоза. В некоторых случаях, у 8 (26,7%) пациентов, отмечались катаральные явления в виде заложенности носа, гиперемии миндалин, мягкого неба и задней стенки ротоглотки, сухого кашля.

Клиническая картина течения заболевания на фоне лечения приведена в табл. 1.

В период заболевания стул имел энтеритный характер, от 4 до 10 раз в сутки, с примесью слизи и непереваренной пищи. Информативными были копроскопические исследования (табл. 2).

**Таблица 1**  
**Динамика клинических синдромов при лечении острой вирусной диареи у детей раннего возраста (n=30)**

Клинические синдромы	Срок лечения			
	1-й день	3-й день	7-й день	14-й день
	Абс. число (%)	Абс. число (%)	Абс. число (%)	Абс. число (%)
Интоксикационный	27 (90,0)	14 (46,7)*	–	–
Диспептический	30 (100,0)	8 (26,7)*	1 (3,33)	–
Дискинетический	25 (83,3)	3 (10,0)*	2 (6,7)	–
Абдоминальная боль	28 (93,3)	17 (56,7)*	2 (6,7)	–
Эксикоз	16 (53,3)	8 (26,7)*	–	–
Ацетонемический	7 (23,3)	4 (13,3)*	–	–

Примечание: \*  $p < 0,05$  – разница достоверна между показателями до лечения и через 3 дня после лечения.

**Таблица 2**  
**Динамика копроскопических исследований (n=30)**

Показатели	До лечения	После лечения
	Абс. число (%)	Абс. число (%)
pH фекалий:		
– кислая	21 (70,0)	5 (16,7)*
– щелочная	9 (30,0)	2 (6,7)*
Стеаторея	25 (83,3)	3 (10,0)*
Амилорея	27 (90,0)	3 (10,0)*
Креаторея	10 (33,3)	1 (3,3)*
Слущивание кишечного эпителия	21 (70,0)	1 (3,3)*
Слизь	22 (73,3)	2 (6,7)*
Лейкоциты	14 (46,7)	–
Непереваренные остатки пищи	26 (86,7)	3 (10,0)*
Положительная реакция Грегерсена	9 (30,0)	–

Примечание: \*  $p < 0,05$  – разница достоверна между показателями до и после лечения.

Таблица 3

## Состояние микрофлоры кишечника у детей раннего возраста на фоне лечения

Микрофлора кишечника	До лечения	После лечения
	Абс. число (%)	Абс. число (%)
Снижение бифидобактерий $<10^6$ Ig КОЕ/г	12 (40,0)	3 (10,0)*
Снижение лактобактерий $<10^5$ Ig КОЕ/г	21 (70,0)	5 (16,7)*
Снижение кишечной палочки с нормальными свойствами $<10^6$ Ig КОЕ/г	7 (23,3)	1 (3,33)*
<b>Увеличение условно-патогенных бактерий <math>&gt;10^4</math> Ig КОЕ/г</b>		
Протей	5 (16,7)	–
Клебсиелла	13 (43,3)	2 (6,7)*
Гемолитические эшерихии	4 (13,3)	–
Золотистый стафилококк	4 (13,3)	–
Лактозонегативные энтеробактерии	3 (10,0)	–
Кандида	2 (6,7)	–
Ассоциации условно-патогенной флоры	4 (13,3)	–

Примечание: \*  $p < 0,05$  – разница достоверна между показателями до и после лечения.

В копрологических исследованиях микроскопически отмечались воспалительные изменения в виде лейкоцитоза до 15–20 в поле зрения, стеатореи, амилореи, слущенного кишечного эпителия и значительного количества слизи. В динамике лечения показатели содержания лейкоцитов нормализовались, однако признаки нарушения пищеварения оставались на более длительный период и требовали дальнейшего лечения.

При бактериологическом исследовании фекалий выявлялось снижение количества представителей нормальной микрофлоры различной степени практически у всех детей (табл. 3).

После проведения лечения бактериологическое исследование кала показало, что применение *Bacillus clausii* привело к нормализации состояния микробиоты кишечника у подавляющего числа детей за счет восстановления бифидо- и лактобактерий (концентрация бифидобактерий повысилась до  $8,9 \pm 0,33$  Ig КОЕ/г, а лактобактерий – до  $8,4 \pm 0,32$  Ig КОЕ/г). Наряду с нормализацией количества анаэробной микрофлоры восстанавливалась аэробная флора, а именно кишечная палочка с нормальными свойствами, о чем свидетельствовало повышение абсолютного ее количества с  $5,9 \pm 0,31$  Ig КОЕ/г до  $7,7 \pm 0,32$  Ig КОЕ/г. Наиболее выраженная антибактериальная активность *Bacillus clausii* отмечалась в отношении основных грамположительных бактерий (золотистый стафилококк, энтерококки), а также условно-патогенной кишечной палочки.

В процессе лечения нами не было отмечено аллергических или других негативных реакций на прием *Bacillus clausii* (Энтерожермина®). Это свидетельствует о высоком уровне безопасности и хорошей переносимости препарата. Эффективность лечения вирусных диарей с применением *Bacillus clausii* (Энтерожермина®) на основании оценки динамики клинических симптомов и бактериологических исследований была оценена врачом как «очень хорошая» и «хорошая», что дает основание рекомендовать *Bacillus clausii* (Энтерожермина®) в комплексном лечении детей с вирусными диареями.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение *Bacillus clausii* (Энтерожермина®) в дозе  $2 \times 10^9$  в комплексном лечении вирусных диарей у детей раннего возраста в рамках проведенного в форме открытого исследования приводит к быстрой положительной динамике клинических симптомов (купирование абдоминальной боли, метеоризма, нарушений аппетита, диспепсии, интоксикационных проявлений) у 90,0% пациентов уже на 3-и сутки и полному выздоровлению на 7-е сутки от начала лечения. Переносимость пробиотика во время лечения была оценена как хорошая, побочных эффектов не зарегистрировано.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Kramarev S., Vigovskaya O., Bol'shakova L., Savina E., Grinevich A. (2014) Virusnie diarei u detei. Osobennosti klinicheskoi kartini, diagnostika, sovremennii podhodi k terapii [Viral diarrhoea in children. Features of clinical picture, diagnostics, modern approaches to therapy]. *Dityachii likar*, vol. 3, no 4(32–33), pp. 25–32.
2. Blohin B., Prohorova A. (2016) Sovremennii aspekti ispol'zovaniya probiotikov v pediatricheskoi praktike [Modern aspects of use of probiotics in pediatric practice]. *Lekarstvennie sredstva v pediatrii*, no 3, pp. 223–229.
3. Malii V., Volobueva O. (2006) Virusnie diarei [Viral diarrhoea]. *Mezhdunarodnii meditsinskii zhurnal*, no 4, pp. 69–75.
4. Shadrin O., Koval'chuk A. (2016) Optimizatsiya re gidratatsiinoi terapii pri virusnih diareyah u ditei rann'ogo viku [Optimization of rehydration therapy in viral diarrhoea in young children]. *Sovremennaya pediatriya*, no 4 (76), pp. 32.
5. Nezgoda I., Bodnaryuk E. (2012) Kliniko-immunologicheskie osobennosti techeniya rotavirusnoi infektsii u detei: sovremennii podhodi k lecheniyu [Clinical-immunological features of the course of rotavirus infection in children: modern approaches to treatment]. *Sovremennaya pediatriya*, no 4(44), pp. 142–144.
6. Dudnik V., Andrikevich I. (2013) Rotavirusna infektsiya u ditei rann'ogo viku [Rotavirus infection in young children]. *PAG*, no 5, pp. 31–33.
7. Mazankova L., Kafarskaya L., Yakovleva G., Efimov B. (2010) Sovremennii tendentsii k sovershenstvovaniyu dietoterapii u detei s virusnimi diareyami [Modern trends in improvement of diet therapy in children with viral diarrhoea]. *Pediatriya*, pp. 107–111.
8. Kramarev S., Zakordonets L. (2011) Rotavirusnaya infektsiya: epidemiologiya i profilaktika [Rotavirus infection: epidemiology and prevention]. *Zdorov'e rebenka*, no 1 (28), pp. 53–56.
9. Skripnik I., Maslova A. (2009) Sovremennii sporeobrazuyushchie probiotiki v klinicheskoi praktike [Modern spore-forming probiotics in clinical practice]. *Suchasna gastroenterologiya*, no 3(47), pp. 81–89.
10. Ciprandi G. (2005) *Bacillus clausii* effects in children with allergic rhinitis. *Allergy*, no 60 (5), pp. 702–703.
11. Keffonen R. (2008) Immunomodulatory effect of probiotic bacteria in healthy adults – Helsinki. 122 p.
12. Cutting Simon M. (2011) *Bacillus* probiotics. *Food Microbiology*, no 28, pp. 214–220