

ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

Обоснование выбора оптимальной пробиотической терапии острых кишечных инфекций у детей с функциональной и хронической патологией желудочно-кишечного тракта

Е. Р. МЕСКИНА, Н. М. БОЧКАРЕВА

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Изучена сравнительная эффективность применения пробиотиков с различным штаммовым составом в комплексном лечении острой кишечной инфекции у 89 детей с функциональной и хронической патологией желудочно-кишечного тракта. Проведено динамическое исследование состояния кишечной микрофлоры классическим бактериологическим методом и методом газожидкостной хроматографии с определением короткоцепочечных жирных кислот, содержания уровня углеводов в фекалиях и копроцитологических данных. Установлены различные сроки ликвидации диареи и особенности состояния показателей кишечной экосистемы после лечения в группах пациентов, получавших комплексный пробиотик, содержащий бифидобактерии и энтерококки, или лактосодержащий препарат.

Ключевые слова: дети, острые кишечные инфекции, метаболическая функция кишечной микрофлоры, короткоцепочечные жирные кислоты

Justification of the Choice of Optimal Probiotic Therapy of Acute Intestinal Infections in Children with Functional and Chronic Disorders of Gastrointestinal Tract

E. R. Meskina, N. M. Bochkareva

Moscow Regional Research Clinical Institute

Studied the comparative efficacy of probiotics with different composition of strains in the complex treatment of acute intestinal infection in 89 children with functional disorders and chronic gastrointestinal tract. Conducted a dynamic study of the intestinal microflora bacteriological method and gas-liquid chromatography with the definition of short-chain fatty acid content of the level of carbohydrates in the feces and stool data. Set different dates for stopping diarrhea and features state of the intestinal ecosystem indicators after treatment in patients receiving comprehensive probiotic containing bifidobacteria and enterococcus, or probiotic containing lactobacillus.

Keywords: children, acute intestinal infections, metabolic function of the intestinal microflora, short chain fatty acids

Контактная информация: Мескина Елена Руслановна — д.м.н., зав. детским инфекционным отделением ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2, (499)269-24-01 (Elena R. Meskina - MD, Head. children's infectious disease clinic; 129110, Moscow, Schepkina 61/2, (499) 269-24-01); e-mail: meskinaelena@rambler.ru

УДК 615.281.8:616.34

В настоящее время накоплены научные данные о положительном влиянии пробиотиков на состояние здоровья человека. Доказанные их эффекты представлены в Практических рекомендациях Всемирной Гастроэнтерологической Организации [1] и подробно описаны в обзорах литературы последних лет [2–4].

Иммуномодулирующие свойства пробиотиков осуществляются в тонкой кишке, где они временно доминируют, другие эффекты (микробное пищеварение, усиление барьерной функции кишечника, конкуренция с патогенами за адгезию и другие) опосредованы косвенно, путем модуляции кишечной микробиоты в толстой кишке путем увеличения числа взаимосвязанных с ними филотипов, что способствует снижению активности патогенов и их токсинов, выравниванию и стабилизации структуры микробного сообщества [1, 2, 4, 5].

Поскольку эффекты пробиотиков зависят от штаммового состава и конкретных условий применения (в частности, состояния желудочно-кишечного тракта), на сегодняшний день насущной необходимостью является целевой отбор определенных препаратов для решения конкрет-

ных терапевтических задач и сравнительные клинические исследования [2, 5, 6].

Собственные наблюдения показали, что у детей с функциональной и хронической патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) течение острых кишечных инфекций (ОКИ) имеет свои особенности [7, 8]. В среднем, при сравнении со сверстниками без таковых у них регистрируются умеренные проявления инфекционной диареи, но более выраженный и продолжительный болевой синдром. Состояние кишечной микрофлоры в остром периоде болезни характеризуется преимущественным дефицитом энтерококков и лактобацилл в условиях преобладания строгих протеолитических анаэробов, о чем свидетельствуют результаты определения метаболической функции кишечных бактерий. К моменту ликвидации клинических проявлений ОКИ сохраняются признаки повреждения эпителия в условиях углубления количественных и структурных микробиологических нарушений.

Очевидно, что отличия состояния кишечной экосистемы у детей с патологией ЖКТ в периоде развития ОКИ диктуют необходимость коррекции лечения с выбором оптимального пробиотического препарата.

Материалы и методы исследования

Проведено открытое проспективное рандомизированное (методом конвертов) сравнительное клиническое исследование эффективности пробиотиков Бифиформ и Аципол в лечении ОКИ у детей с фоновой патологией ЖКТ, госпитализированных в стационар. Диагностика ОКИ, определение тяжести и типа инфекционной диареи выполнены в соответствии с принятыми рекомендациями [9, 10]. Скрининг пациентов, включение их в исследование проведены в первые сутки госпитализации. Критерии включения — возраст детей от двух до 14 лет (в соответствии с инструкцией по применению пробиотика Бифиформ), три и более эпизодов кишечных дисфункций (более в животе, нарушений характера стула в виде диареи, запора, неустойчивого стула или диагностированных ранее дискинезия желчевыводящих путей, хронический гастродуоденит) в течение предшествующего года; среднетяжелая форма ОКИ; госпитализация не позже 72 часов от начала заболевания; подписание законными представителями ребенка информированного согласия. Критерии исключения — тяжелая сопутствующая патология, отсутствие повторного обследования, пропуск приема препаратов более одного раза. В исследование было включено 94 пациента, исключено — пять

детей (5,3%) в связи с нарушением протокола исследования. В итоге исследование завершили 89 детей.

В исследование были включены дети с ярко выраженной клинической картиной болезни, протекавшей на фоне отягощенного по многим факторам преморбидного состояния с проявлениями интоксикации и гипогидратации в большинстве случаев, кратностью дефекаций 5—15 раз в сутки, болевым синдромом (табл.1). Принцип деления инфекционных диарейных заболеваний на водянистые и инвазивные (согласно рекомендациям ВОЗ [10]) был положен в основу разделения пациентов на две группы, каждая из которых была рандомизирована на сопоставимые параллельные подгруппы детей, получавшие в составе комплексной терапии Бифиформ или Аципол (табл.1). Эффективность лечения была оценена с учетом типа диареи.

В группе «водянистая ОКИ» в 80% наблюдений в реакции непрямой гемагглютинации («Рота-тест», НПО «Ростэпидкомплекс», г. Ростов-на-Дону, РУ № 91/317/14) была подтверждена ротавирусная инфекция. В группе «инвазивная ОКИ» у 32,7% пациентов был диагностирован (бактериологическим методом) сальмонеллез, у 16,2% — шигеллез. Пациенты получали общепринятую патогенетическую терапию (оральная, при необходимости инфузионная — 44,9% — регидратация, безлактозная

Таблица 1. Сравнительная характеристика подгрупп детей с водянистой и инвазивной ОКИ, получавших Бифиформ или Аципол

Сравниваемые показатели	Частота регистрации признака (абс., %)			
	Водянистая диарея		Инвазивная диарея	
	Бифиформ (n = 20)	Аципол (n = 20)	Бифиформ (n = 26)	Аципол (n = 23)
Возраст: от 2 до 3 лет	6 (30,0)	8 (40,0)	9 (34,6)	9 (39,1)
от 3 до 7 лет	14 (70,0)	12 (60,0)	8 (30,8)	10 (43,5)
от 7 до 14 лет	—	—	9 (34,6)	4 (17,4)
Отягощенное преморбидное состояние (всего):	20 (100)	20 (100)	26 (100)	23 (100)
— кишечные дисфункции в анамнезе	20 (100)	20 (100)	26 (100)	23 (100)
— неврологическая патология	9 (45,5)	8 (40,0)	8 (30,8)	6 (26,1)
— пищевая и лекарственная аллергия	10 (50,0)	8 (40,0)	9 (34,6)	10 (43,5)
— повышенная заболеваемость ОРЗ	7 (35,0)	6 (30,0)	8 (30,8)	8 (34,8)
— сочетание 3 и более факторов	12 (60,0)	10 (50,0)	10 (38,5)	6 (26,1)
Хронический гастродуоденит	1 (5,0)	1 (5,0)	7 (26,9)	6 (26,1)
Сопутствующие заболевания (всего):	9 (45,5)	10 (50,0)	17 (65,4)	14 (60,9)
— ОРЗ	9 (45,5)	7 (35,0)	11 (42,3)	13 (56,5)
— atopический дерматит	2 (10,0)	4 (20,0)	3 (11,5)	1 (4,3)
Гастроэнтерит	20 (100)	20 (100)	—	—
Гастроэнтероколит	—	—	16 (65,4)	17 (73,9)
Энтероколит	—	—	9 (34,6)	6 (26,1)
Лихорадка	16 (80,0)	17 (85,0)	23 (88,5)	22 (95,7)
Интоксикация	15 (75,0)	15 (75,0)	21 (80,8)	20 (87,0)
Гипогидратация	15 (75,0)	13 (65,0)	13 (50,0)	11 (47,8)
Гемодинамические нарушения	11 (55,0)	8 (40,0)	6 (23,1)	8 (34,8)
Рвота	20 (100)	20 (100)	15 (57,7)	16 (69,6)
Боли в животе	17 (85,0)	19 (95,0)	24 (92,3)	22 (95,7)
Гемоколит	—	—	18 (69,2)	13 (56,5)

по всем сравниваемым показателям подгруппы детей, получавших сравниваемые пробиотики, не отличались, $p > 0,05$

диета, смектит диоктаэдрический). Лечение водянистой диареи проводили без использования антибактериальных препаратов, а при инвазивном типе бактериальной ОКИ назначались аминогликозиды или нифуроксазид внутрь (100%).

Бифиформ (П № 013677/01 от 01.12.2006, Ферросан) содержит в кишечнорастворимой капсуле пробиотические бактерии двух штаммов *Bifidobacterium longum* (10^7 КОЕ), *Enterococcus faecium* SF 68 (10^7 КОЕ), вспомогательные вещества (глюкоза безводная 154,1 мг, лактулоза 0,5 мг, магния стеарат 3 мг, молочнокислая закваска 17,5 мг, камедь 12,5 мг). В качестве преимуществ препарата следует отметить нетребовательность к условиям хранения и возможность использования вне зависимости от приема пищи. Аципол (РУ № ЛС-001915/06, ЗАО «Фармацевтическая фирма «ЛЕККО», Россия) также выпускается в капсулах, которые содержат смесь живых *Lactobacillus acidophilus* (10^7 КОЕ) и водорастворимый полисахарид инактивированных прогреванием кефирных грибов (0,4 г). Оба пробиотика назначались по одной капсуле три раза в день в течение 5–7 дней при водянистой и 7–10 дней — при инвазивной ОКИ.

Пациенты обследовались дважды — в момент госпитализации и после проведенного курса пробиотической терапии. Комплекс обследования включал: копроцитологическое исследование, определение общего уровня экскреции углеводов с фекалиями, качественно-количественное исследование кишечной микрофлоры (классическим бактериологическим методом по Р.В. Эпштейн-Литвак [11]), определение метаболической функции микрофлоры — продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) методом газожидкостной хроматографии [12, 13]. Последний метод позволяет определить абсолютные концентрации уксусной (С2), пропионовой (С3), масляной (С4), изомасляной (iС4), валериановой (С5), изовалериановой (iС5), капроновой (С6) и изокапроновой (iС6) жирных кислот, продуцируемых совокупностью кишечных бактерий. В качестве расчетных показателей дополнительно использовалось суммарное содержание КЖК, позволяющее судить об интегральной функциональной активности микрофлоры, а также показатели, отражающие структуру микрофлоры: анаэробный индекс (характеризует соотношение аэробных/анаэробных бактерий), индекс изокилот (определяет баланс сахаролитической/протеолитической микрофлоры). У здоровых детей фекальные концентрации КЖК находятся в прямой зависимости от возраста [13]. Поэтому для наглядного отображения уровня изменений в группах, состоящих из пациентов различного возраста, показатели метаболической функции микрофлоры представлены в виде медианы, выраженной в процентах от референсных значений (в качестве последних использовались данные О.А. Кондраковой и др. [13]).

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2003, STATISTICA 6.0 (Stat Soft Inc., США). Используются критерии параметрической и непараметрической статистики, рекомендуемые для решения конкретных аналитических задач [14]. Статистически значимыми считали

различия при $p < 0,05$. Количественные переменные представлены для нормально распределенных совокупностей в виде среднего арифметического значения \pm стандартная ошибка ($M \pm m$), а для совокупностей, отличных от нормальных — в виде медианы (Me). Дискретные признаки выражены в виде частоты событий (% случаев от общего числа наблюдений).

Результаты и их обсуждение

Статистический анализ результатов исследования обнаружил отличия комплекса клинико-лабораторных эффектов сравниваемых пробиотиков, определявшихся штаммовым составом, но имеющих общую направленность как при водянистой, так и при инвазивной ОКИ. Так, использование пробиотика Бифиформ способствовало более быстрой (в сравнении с Ациполом) ликвидации водянистого или жидкого характера стула вне зависимости от типа диареи (табл.2).

И, хотя к моменту окончания запланированного курса пробиотической терапии водянистой ОКИ нормализация стула была достигнута у всех наблюдавшихся вне зависимости от использованного пробиотика, разница между сравниваемыми подгруппами была подтверждена именно на ранних этапах лечения. Уже на третий день применения Бифиформа нормализация стула была достигнута у половины пациентов (55 против 25% в группе Аципола, $p < 0,05$, использован χ^2), а к четвертому дню — у подавляющего большинства (90 против 55% соответственно, $p < 0,01$). Это способствовало тенденции к сокращению периода гипогидратации ($p < 0,1$, табл.1). Вместе с тем снижение концентрации ротавирусных антигенов в фекалиях было равновеликим в обеих подгруппах (Бифиформ: от $1,9 \pm 0,3$ до $0,5 \pm 0,3$ lg/г, $p < 0,05$; Аципол: от $2,1 \pm \pm 0,3$ до $0,6 \pm 0,3$ lg/г, $p < 0,05$). Равным был и уровень вирусологической санации к моменту окончания лечения — 72 и 73% соответственно. Не отличалась также динамика содержания углеводов, концентрация которых отражает выраженность осмотического компонента диарейного синдрома [8]. Повышенная экскреция углеводов с фекалиями в остром периоде болезни была выявлена у 70–75% пациентов без существенного снижения частоты регистрации к моменту нормализации стула.

Однако обнаружены копрологические и микробиологические признаки (косвенные и прямые) динамики бактериального роста в кишечном тракте, подтверждающие достигнутый эффект Бифиформа. В периоде ранней реконвалесценции у получавших Бифиформ частота обнаружения воспалительного белка значительно снизилась (от 95 до 35%, $p < 0,05$; в группе Аципола — от 100 до 75%, $p < 0,05$). Выявлена тенденция к уменьшению частоты регистрации энтерогенной стеатореи (от 35 до 20%) и бактериального брожения (от 35 до 10%). У лечившихся Ациполом динамика показателей имела обратную направленность. И к моменту окончания лечения копрологические признаки повреждения эпителия и броидильного процесса — воспалительный белок (35 против 75% в группе Аципола), жирные кислоты (20 против 50%), йодофильная флора (5 против 30% соответственно) у получавших Бифиформ встречались реже ($p < 0,05$). Парал-

Таблица 2. Средняя продолжительность симптомов заболевания (в днях) у детей, получавших Бифиформ или Аципол

Симптомы заболевания	Средняя продолжительность (в днях), M±m			
	Водянистая ОКИ		Инвазивная ОКИ	
	Бифиформ (n = 20)	Аципол (n = 20)	Бифиформ (n = 26)	Аципол (n = 23)
Лихорадка	1,9 ± 0,1	2,3 ± 0,3	2,3 ± 0,4	2,6 ± 0,3
Интоксикация	2,1 ± 0,1	2,2 ± 0,2	1,9 ± 0,2	2,1 ± 0,2
Гипогидратация	1,6 ± 0,2	2,3 ± 0,3	2,0 ± 0,3	2,4 ± 0,3
Гемодинамические нарушения	1,5 ± 0,2	2,0 ± 0,3	2,2 ± 0,4	2,0 ± 0,2
Рвота	1,9 ± 0,2	1,7 ± 0,2	1,1 ± 0,1	1,6 ± 0,3
Нормализация стула	4,3 ± 0,3*	5,1 ± 0,3*	6,0 ± 0,5*	7,6 ± 0,2*
Жидкий стул	1,9 ± 0,2*	2,6 ± 0,2*	2,8 ± 0,4*	4,8 ± 0,5*
Болевой синдром	1,9 ± 0,2	2,0 ± 0,2	2,2 ± 0,3*	3,5 ± 0,4*
Метеоризм	2,3 ± 0,4	2,8 ± 0,3	3,3 ± 0,5	3,5 ± 0,5
Патологические примеси в стуле				
— слизь	1,3 ± 0,1	2,6 ± 0,4	4,3 ± 0,6	5,9 ± 0,7
— зеленое окрашивание	1,9 ± 0,4	2,3 ± 0,4	2,7 ± 0,5	2,8 ± 0,6
— кровь	—	—	2,3 ± 0,4	3,2 ± 0,5

* — $p < 0,05$ при сравнении параллельных групп пациентов (использован критерий Стьюдента)

ельно отмечено статистически значимое нарастание концентрации лактобацилл в фекалиях (от $5,7 \pm 0,4$ до $7,6 \pm 0,2$ lg КОЕ/г, $p < 0,001$; в группе Аципола без динамики: $6,0 \pm 0,4$ и $6,4 \pm 0,3$ lg КОЕ/г), а также частоты высева *E. faecium*. После лечения Бифиформом *E. faecium* обнаруживался у всех пациентов (в группе Аципола в 75% наблюдений, $p < 0,05$). В качестве преимуществ Аципола следует выделить снижение в процессе наблюдения количества лактозонегативных эшерихий (от $8,4 \pm \pm 0,5$ до $6,0 \pm 0,4$ lg КОЕ/г, $p < 0,01$).

Динамическое исследование метаболической функции микрофлоры свидетельствовало об отсутствии прироста совокупной продукции КЖК и уксусной кислоты в обеих подгруппах. Но у получавших Бифиформ выявлено преимущественное увеличение концентрации пропионовой кислоты, а в подгруппе Аципола — разветвленных КЖК ($p < 0,05$, рис. 1). У каждого пятого пациента из подгруппы Аципола перед выпиской из стационара обнаружены признаки гиперактивации протеолитических ана-

эробных бактерий (на уровне более 130% от нормы) и отсутствие таковых среди получавших Бифиформ. В большинстве наблюдений (55—70%) вне зависимости от назначения пробиотика инфекционный процесс завершился формированием пропионовокислого брожения.

В группе «инвазивная ОКИ» ликвидация жидкого характера испражнений к пятому дню лечения происходила чаще (73,9 против 42,3%, $p < 0,05$), сопровождаясь более короткой продолжительностью абдоминального болевого синдрома (см. табл. 2). К 10 дню наблюдения у всех детей, получавших Бифиформ, нормализация стула была достигнута. Тем самым использование Бифиформа при инвазивной диарее повышало эффективность 10-дневного курса терапии на 17,4% (100 против 82,6% соответственно; 95% доверительный интервал от 3 до 36%, $p < 0,05$), хотя повторный высев сальмонелл или шигелл регистрировался чаще, чем при назначении Аципола (62,5 против 37,5%, $p < 0,05$). Клинические признаки колита (спазм сигмовидной кишки и характерные патологи-

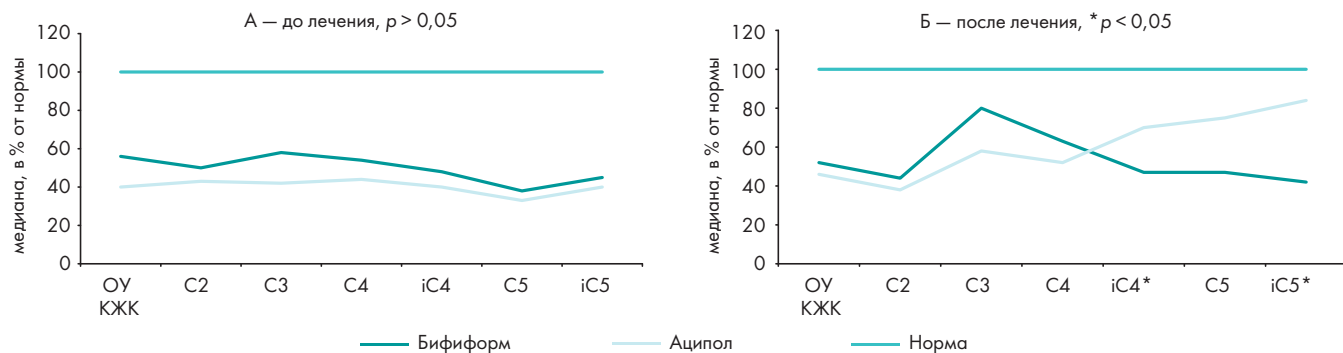


Рисунок 1. Концентрации КЖК (медиана, в % от нормы) у детей с водянистой ОКИ в динамике лечения Бифиформом и Ациполом

ческие примеси в фекалиях) купировались в сравниваемых подгруппах в одинаковые сроки (табл. 2).

Не выявлено существенной динамики среднего содержания углеводов в фекалиях у детей сравниваемых подгрупп. Умеренная экскреция углеводов была подтверждена в 70–73% наблюдений как в остром периоде болезни, так и в периоде ранней реконвалесценции. В обеих подгруппах на фоне проводимого лечения происходила ликвидация копроцитологических признаков воспалительной реакции с восстановлением кишечного эпителия. Статистически значимо уменьшилось количество лейкоцитов, слизи, воспалительного белка и эритроцитов. Вместе с тем в копроцитограммах после курса Бифиформа большие количества воспалительного белка (7,7 против 39,1% у получавших Аципол) и эритроцитов (15,4 против 47,8% соответственно) встречались реже ($p < 0,05$).

При бактериологическом обследовании в подгруппе Бифиформа выявлено существенное нарастание количества лактобацилл (от $5,4 \pm 0,4$ до $6,6 \pm 0,5$ lg КОЕ/г, $p < 0,01$; в группе Аципола — без динамики: $4,5 \pm 0,4$ и $4,7 \pm$

$\pm 0,5$ lg КОЕ/г) и *E. faecium* (от $5,5 \pm 0,5$ до $6,9 \pm 0,5$ lg КОЕ/г, $p < 0,05$; в группе Аципола: $6,2 \pm 0,4$ и $6,7 \pm 0,7$ lg КОЕ/г, $p > 0,05$).

В целом, как при водянистой, так и при инвазивной ОКИ, концентрация лактобацилл после лечения Бифиформом была статистически выше, чем после курса лактосодержащего пробиотика. Исследование метаболической функции микрофлоры также продемонстрировало сопоставимые тенденции (но на уровне более глубокого функционального дефицита при бактериальной ОКИ, рис. 2). Без существенных изменений общей популяционной активности кишечных бактерий в обеих сравниваемых подгруппах у получавших Аципол прирост концентраций изомаляной и изовалериановой кислот был преимущественным (рис. 2). После лечения медиана индекса изокилот, отражающего структурный микробиологический дисбаланс с преобладанием строгих протеолитических анаэробов, у получавших Бифиформ находилась в пределах допустимых колебаний, а после использования Аципола значительно превышала референсные значения (128 против



БИФИФОРМ ДЛЯ ПОБЕДЫ НАД ДИСБАКТЕРИОЗОМ!



- Бифиформ доставляет в кишечник комплекс полезных бактерий
- Капсула Бифиформ имеет двухслойную защитную оболочку
- Курс лечения в 1 упаковке*

WWW.BIFIFORM.RU

* курс лечения из расчета 2-3 капсулы в день в течение 10 дней согласно инструкции по применению

Лекарственное средство. Регул. №П N013677/01 от 08.06.2011 г.

РЕКЛАМА

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ И ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

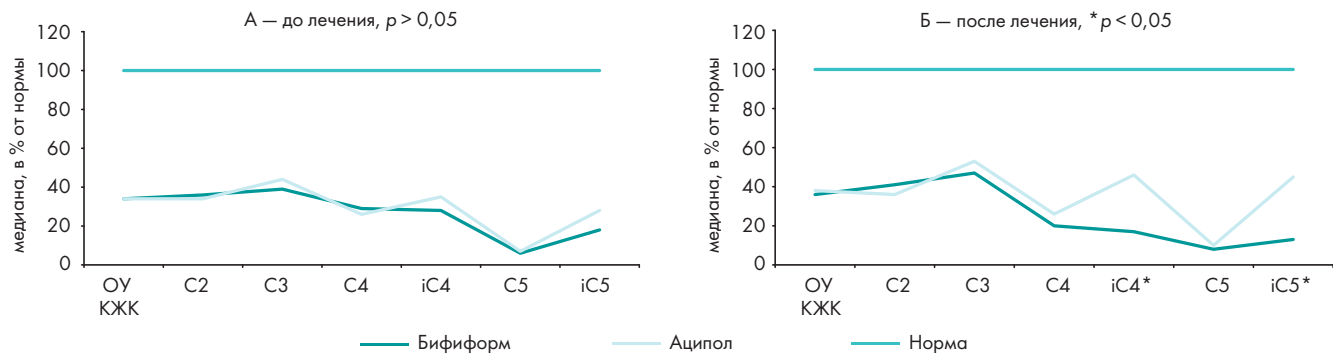


Рисунок 2. Концентрации КЖК (медиана, в % от нормы) у детей с инвазивной ОКИ в динамике лечения Бифиформом и Ациполом

240% от нормы, $p < 0,01$). Метаболические признаки преобладания в структуре микрофлоры совокупности анаэробных бактерий с различными ферментативными функциями (высокие значения анаэробного индекса) встречались после лечения среди получавших Бифиформ в 19,2% случаев, Аципол — у 43,5% детей.

Заключение

Настоящее исследование наглядно продемонстрировало, что эффекты пробиотических препаратов могут достигаться путем влияния на различные патогенетические механизмы формирования диарейного синдрома, в том числе за счет антагонистической активности в отношении строгих протеолитических анаэробов. Ранее было показано, что прирост в процессе развития ОКИ концентрации изомаасляной кислоты является общей микробиологической закономерностью, но выражен максимально у детей с фоновой патологией ЖКТ и ассоциируется с недостаточной эффективностью лечения и длительно сохраняющейся деструкцией кишечного эпителия [8]. Будучи признаком роста, главным образом, бактерий родов *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, (доминирующей группы у детей старших возрастных групп и взрослых), он может быть свидетельством их конкурентных преимуществ [15]. В настоящее время представители *Bacteroidetes* объединены в единый патоконкомплекс, а их патогенный потенциал реализуется в условиях нарушения внутренней среды кишечника или иммунной дисфункции [16], чему способствуют ОКИ.

Представляется, что сочетанное нарастание концентраций лактобацилл и энтерококков (основных представителей пристеночной микрофлоры тонкой кишки) в сочетании с менее выраженной постинфекционной активацией протеолитических анаэробов, может объяснять клинический эффект Бифиформа на уровне тонкой кишки, где осуществляется основное иммуномодулирующее действие пробиотиков.

Использование Бифиформа в комплексном лечении водянистой ОКИ в сравнении с Ациполом сокращает продолжительность диареи на 1,5 дня (95% доверительный интервал от 0,5 до 3 дней) и повышает эффективность 10-дневного курса лечения инвазивной ОКИ на 17,4% (95% доверительный интервал от 3 до 36%) у детей старше двух лет с функциональной и хронической патологией ЖКТ.

Литература:

- World Gastroenterology Organisation Practice Guideline — Probiotics and prebiotics — October 2011. URL: <http://www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html>
- Rowland I. Current level of consensus on probiotic science. Report of an expert meeting-London, 23 November 2009 / I. Rowland, L. Capurso, K. Collins et al. // *Gut Microbes*. — 2010. — V. 1, № 6. — P. 436–439.
- Oelschlaeger T.A. Mechanisms of probiotic actions — A review // *Int J Med Microbiol*. — 2010. — V. 300, № 1. — P. 57–62.
- Sanders M.E. Impact of probiotics on colonizing microbiota of the gut // *J Clin Gastroenterol*. — 2011. — V. 45. — Suppl. — S. 115–119.
- Бондаренко В.М. Молекулярно-клеточные механизмы терапевтического действия пробиотических препаратов // *Фарматека*. — 2010. — № 2. — С. 26–32.
- Yan F., Polk D.B. Probiotics and immune health // *Curr Opin Gastroenterol*. — 2011. — V. 27, № 6. — P.496–501.
- Мескина Е.Р. Оптимизация тактики применения иммунобиологических препаратов в лечении острых кишечных инфекций у детей: Автореф. дис. ... д.м.н. — М., 2013. — 48 с.
- Бочкарева Н.М. Особенности течения острых кишечных инфекций детей с отягощенным преморбидным состоянием. Оптимизация терапевтической тактики: Автореф. дис. ... к.м.н. — М., 2013. — 24 с.
- Горелов А.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей: пособие для врачей / А.В. Горелов, Л.Н. Милютин, Д.В. Усенко. — М., 2006. — 91 с.
- WHO Library Cataloging-in-Publication Data. 2009. Diarrhoea: Why children are still dying and what can be done // UNICEF/World Health Organization (WHO), 2009.
- Эпштейн-Литвак Р.В. Бактериологическая диагностика дисбактериоза: методические рекомендации. — М., 1977. — 20 с.
- Иконников О.А., Ардатская М.Д., Дубинин А.В. Способ разделения смеси жирных кислот, фракций C2–C7 методом газожидкостной хроматографии: патент РФ №9910669/12 от 04.04.1999 г.
- 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 / О.А. Кондракова, А.М. Затевалов, Л.Н. Мазанкова и др.. — М.: «Прототип», 2005. — 56 с.
- Glantz S. Медико-биологическая статистика. — М.: «Практика», 1999. — 459 с.
- Monsma D.J. Anaerobic fermentation of mucin and dietary fiber by intestinal bacteria in an in vitro fermentation system. Degree: Ph.D. Degree Year: 1996 // *Dissertation Abstracts International*. — 1997. — T. 57, № 6. — С. 3665.
- Falagas M.E., Siakavellas E. *Bacteroides*, *Prevotella*, and *Porphyromonas* species: a review of antibiotic resistance and therapeutic options // *Int J Antimicrob Agents*. — 2000. — V. 15, № 1. — P. 1–9.