

Винахід відноситься до галузі медицини і може бути використаний при лікуванні дітей, хворих на гострі кишкові інфекції.

Висока частота захворюваності дітей, особливо раннього віку, на гострі кишкові інфекції, широке розповсюдження антибіотикорезистентних штамів патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів вимагає підвищення ефективності традиційних методів лікування хворих. Незважаючи на постійне удосконалення етіотропної і патогенетичної терапії дітей з кишковими інфекціями, частота захворювань не виявляє тенденції до зниження. Як відомо, кишкові інфекції будь-якої етіології завжди протікають на фоні дисбіотичних розладів різного ступеня тяжкості. Дисбіози, що розвиваються, ускладнюють перебіг хвороби і її лікування, приводять до частих рецидивів, носійству патогенних бактерій. Тому останніми роками усе ширше впроваджуються в клінічну практику комплексні лікувальні схеми, що включають як обов'язковий етап біотерапевтичну корекцію складу індигенної кишкової мікрофлори за допомогою застосування препаратів на основі живих клітин нормофлори людини - пробіотиків.

Відомий спосіб лікування захворювань інфекційної природи з застосуванням біофармацевтичного препарату на основі живої культури *Bacillus* (Патент RU 2156134, A61K35/74, 39/02, C12N15/21, 2000).

Недоліком способу є застосування в складі біопрепарату мікроорганізмів, не типових для нормофлори людини, що може приводити до розвитку додаткових мікроекологічних розладів і ускладнювати інфекційне захворювання.

Відомий також спосіб лікування гострих і хронічних кишкових захворювань за допомогою лікарського препарату, що включає ліофілізовану біомасу біфідобактерій, біфідогенний компонент, імобілізатор, желатин та сахарозу (Патент RU 2164143, A61K35/74, A61P1/14, 2001).

Уведення до складу препарату фізіологічних для організму людини живих клітин біфідобактерій у кількості від 5×10^6 до 5×10^9 сприяє поліпшенню мікробного балансу в кишковому біотопі. Однак обмеження складу препарату тільки одним видом нормофлори людини, що відрізняється полікомпонентністю, знижує його лікувальну ефективність.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, є спосіб лікування гострих кишкових інфекцій у дітей, викликаних умовно-патогенною флорою, що передбачає призначення дієти, що легко засвоюється, ферментних препаратів, а також бактеріального препарату біфілонг, що сприяє пригніченню життєдіяльності умовно-патогенних збудників гострих кишкових інфекцій (Авт.свід. SU 1803116A1, A61K35/66, 1993).

Пробіотик біфілонг, що використовується у відомому способі, містить два види фізіологічних для дитячого організму біфідобактерій: *B. bifidum* і *B. longum*, що пригнічують клебсієли, протей і патогенний стафілокок.

Однак гострі кишкові інфекції у дітей по сучасним даним можуть викликати більш 30 видів патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. Вузкий спектр антагоністичної активності пробіотика, що використаний у відомому способі, не дає можливості раціонально використовувати його в лікуванні інфекційних захворювань, етіологія яких не пов'язана з клебсієлами, протейми і стафілококами. Крім того, відомий спосіб є ефективним тільки при легкій і середньотяжкій формах хвороби, лікування яких не вимагає призначення антибіотиків, оскільки використані в складі біфілонга пробіотичні бактерії не є резистентними до антибактеріальної терапії. Відсутність у складі пробіотика лактобацил та пропіоновокислих бактерій, що є поряд з біфідофлорою найбільш корисними компонентами захисної нормофлори кишкового біотопу, позбавляє препарат здатності відновлювати природну захисну функцію організму, що може приводити до рецидивів хвороби.

Задачею винаходу є створення способу лікування гострих кишкових інфекцій у дітей, у якому шляхом використання, як пробіотика, багатофункціонального антибіотикорезистентного мультипробіотика "Симбітер", до складу якого додатково введені лактобацили, лактококи та пропіоновокислі бактерії, забезпечується підвищення ефективності лікування і розширення спектра інфекцій, що виліковуються.

У запропонованому способі лікування гострих кишкових інфекцій у дітей, що передбачає використання регідраційної терапії, легкозасвоюваної дієти і пробіотиків, відповідно до винаходу перорально призначають антибіотикорезистентний мультипробіотик "Симбітер", як пробіотик по одній дозі два рази на день протягом 10 днів.

"Симбітер" являє собою 14-штамовий симбіоз, основою якого є пробіотичні бактерії родів: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus* і *Propionibacterium*, тобто найбільш фізіологічні базові компоненти облігатної нормофлори людини.

Завдяки введенню до складу "Симбітера" широкого набору пробіотичних бактерій, що активно пригнічують життєдіяльність різних інфекційних мікробів, але взаємно стимулюють розвиток один одного, мультипробіотик має високий сумарний антагоністичний ефект щодо найбільш розповсюджених збудників гострих кишкових інфекцій у дітей. Крім того, "Симбітер" характеризується високими вітаміносинтезуючими, полісахаридсинтезуючими, адгезивними властивостями, тобто не тільки пригнічує життєдіяльність збудників інфекції, але і підвищує природний протиінфекційний захист організму дитини (табл.1).

Висока терапевтична активність "Симбітера" дозволяє зменшити його застосування до двох доз на день при курсі лікування 10 днів.

Важливою відмінністю "Симбітера" є його множинна антибіотикорезистентність (табл.2), що дозволяє призначати пробіотик у гострий період важких форм кишкових інфекцій, що вимагають обов'язкового застосування антибіотиків (черевний тиф, дизентерія, сальмонельоз, ентероінвазивний ешерихіоз, ієрсиніоз та ін.). Одночасне використання антибіотиків і мультипробіотика "Симбітер" дозволяє попередити розвиток побічних ефектів антибіотикотерапії (дисбіози, алергічні реакції, імунodefіцити, морфо-функціональні порушення слизової оболонки кишечника й ін.), підвищити ефективність терапії і знизити

частоту рецидивів хвороби.

Також, завдяки широкому спектрові антагоністичної активності "Симбітера", можливо його використання як основного етіотропного засобу при лікуванні хворих на секреторні гострі кишкові захворювання, при яких не потрібно призначення антибактеріальних засобів.

Приклад 1

Під спостереженням знаходилося 47 дітей у віці від 3 місяців до 12 років, хворих на гострі кишкові інфекції: шигельозом - 10 дітей, сальмонельозом - 25 дітей, ешерихіозом - 7 дітей, гострими кишковими інфекціями невстановленої етіології - 5 дітей. Усім хворим установлена середня тяжкість захворювання.

Усі діти на фоні базисної терапії гострих кишкових інфекцій (регідраційна, дезінтоксикаційна терапія) і щадящої дієти, одержували мультипробіотик "Симбітер" по одній дозі два рази на день протягом 10 днів.

В усіх випадках відзначене швидке купірування основних клінічних симптомів гострих кишкових інфекцій (табл.3), елімінація клітин збудників захворювання і відновлення нормофлори кишечника (табл.4).

Спостереження реконвалісцентів протягом одного року не виявили випадків рецидиву хвороби.

Приклад 2

Алеша В., 3 місяці. Надійшов у клініку з діагнозом гострий ентероколіт у важкій формі. Стан характеризувався гіпертермією, завзятою блювотою, частим розрідженим випорожненням зі слизом і зеленню. Бактеріологічні дослідження калу виявили наявність культури *Salmonella typhimurium* у кількості 10^4 /г. Поряд з виявленням сальмонел виявлене різке зниження концентрації клітин захисної облігатної мікрофлори: біфідобактерій до 10^5 /г і лактобацил - до 10^5 КУО/г на фоні росту популяцій умовно-патогенної флори (протей, гемолітичних варіантів ешерихій і клебсієл). Хворому призначена на фоні грудного вигодовування антибіотикотерапія з застосуванням хлорамфені-кола, регідраційна терапія і мультипробіотик «Симбітер» по одній дозі два рази на день протягом 10 днів. Поліпшення стану дитини почало відзначатися по 3 дні лікування. Повторне бактеріологічне обстеження після 10-денного курсу лікування показало негативний результат на наявність клітин сальмонел при різко вираженій тенденції до нормалізації концентрації біфідобактерій та лактобацил, зниженню кількості клітин потенційних патогенів.

Приклад 3

Марина Ш., 3 роки. Надійшла в клініку з діагнозом гострий ентероколіт у середньотяжкій формі. Стан характеризувався підвищенням температури тіла до 38град., наявністю симптомів інтоксикації, завзятою блювотою, частим водянистим випорожненням з домішкою слизу. При бактеріологічному аналізі калу виявлена асоціація умовно-патогенних бактерій: *Klebsiella* (10^6 /г), *Staphylococcus* (10^6 /г) і дріжджеподібних грибів роду *Candida* (10^5 /г). Хворій призначено на фоні щадящої дієти регідраційна терапія і мультипробіотик "Симбітер" по одній дозі два рази на день протягом 10 днів. На другий день від початку лікування стан хворої почав виявляти тенденцію до поліпшення. Через 4 дні стан оцінювали як задовільний. Повторне мікробіологічне обстеження після закінчення курсу приймання "Симбітера" (через 10 діб) показало значне зниження концентрації клітин умовно-патогенних мікроорганізмів (до 10^2 - 10^3 КУО/г) на фоні росту популяцій облігатної захисної мікрофлори (біфідобактерій до 10^9 , лактобацил до 10^8 та пропіоновокислих бактерій до 10^8). При спостереженні пацієнтки протягом року рецидиви хвороби не відзначалися.

Таким чином, приведені в прикладах дані свідчать про високу ефективність мультипробіотика "Симбітер" при лікуванні дітей на гострі кишкові інфекції будь-якого ступеня тяжкості, у тому числі на фоні антибіотикотерапії, з попередженням рецидивів хвороби.

Таблиця 1

Властивості мультипробіотика "Симбітер"

Показання	Характеристика
Концентрація біологічно активних клітин, Ig КУО/дозі:	
<i>Bifidobacterium</i>	9,80±0,39
<i>Lactobacillus</i>	9,66±0,41
<i>Lactococcus</i>	9,29±0,20
<i>Propionibacterium</i>	10,35±0,37
Антагоністична активність, інактивація клітин тест-культур, %:	
<i>S. aureus</i> 209	94,5±2,68
<i>P. mirabilis</i> 403	98,2±1,33
<i>P. vulgaris</i> 52	94,7±4,96
<i>K. pneumonia</i> 5055	96,0±2,85
<i>C. albicans</i> Ib	97,6±2,02
<i>S. sonnei</i> 115	84,3±5,12
<i>E. coli</i> OIII	80,9±4,40
<i>P. aeruginosa</i> 9027	82,4±2,89
<i>E. cloacae</i> 16	90,9±5,65
<i>C. freundii</i> 22fr	81,3±4,11

S. typhimurium 7st	89,4±6,22
Y. enterocolitica 16	88,8±3,67
Індекс адгезивності	5,88±0,39
Синтез полісахаридів, %	2,32±1,98
Синтез вітамінів, мкг/кг:	
B ₁	846±50,1
B ₂	865±37,4
B ₁₂	934±55,2
Вживання клітин, % в середовищі, що містить:	91,6±2,82
0,5% фенола	90,8±3,06
40% жовчі	95,5±2,44
50% шлункового сока	

Таблиця 2

Антибіотикорезистентність мультипробіотика "Симбітер"

Антибіотик	Резистентність
1	2
Ампіцилін	+++
Амоксицилін	+
Бензилпеніцилін	++
Бацитрацин	+++
Ванкоміцин	+++
Імпінем	++
Кліндаміцин	++
Лінкоміцин	+++
Латомоксеф	+++
Мезлоцилін	+++
Метронідазол	+++
Нітрофурантої	+
Піперацилін	+
Пеніцилін G	+++
Рифампіцин	++
Ристоміцин	+++
Олеандоміцин	+
Офлоксацин	+++
Тетрациклін	+++
Тейкопланін	++
Тикарцилін	+
1	2
Цефамандол	+++
Цефокситін	+++
Цефотетан	+++
Цефотаксим	+++
Цефтизоксим	++
Цефоперазон	+++
Ципрофлоксацин	++
Хлорамфенікол	+++
Ерітроміцин	+++
Фурагін	+++

Примітка: +++ - висока резистентність

++ - помірна резистентність

+ - слабка резистентність

Таблиця 3

Динаміка клінічних симптомів гострих кишкових інфекцій в процесі терапії

Симптоми хвороби	День від початку терапії				
	1	3	5	7	10
Інтоксикація	2,8±0,1	2,3±0,1	1,5±0,3	1,3±0,2	0
Лихоманка	2,7±0,3	2,2±0,2	1,4±0,2	0,5±0,2	0
Зниження апетиту	2,2±0,3	2,0±0,3	1,6±0,2	0,6±0,2	0,4±0,2
Блювота	1,2±0,1	0,7±0,2	0,4±0,2	0	0
Діарея	2,6±0,2	2,3±0,2	1,9±0,3	1,0±0,2	0,4±0,2
Кров у випорожненнях	1,9±0,2	1,2±0,2	0	0	0
Слиз у випорожненнях	2,6±0,2	2,6±0,2	2,3±0,2	1,6±0,1	0,6±0,4
Здуття живота	1,7±0,3	1,3±0,3	0,5±0,1	0	0

Примітка:

0 балів - відсутність ознаки

1 бал - слабо виявлена ознака

2 бали - виявлена ознака

3 бали - сильно виявлена ознака

Таблиця 4

Вплив мультипробіотика "Симбітер" на склад мікробної флори товстої кишки дітей з гострими кишковими інфекціями				
Мікроорганізми	До лікування		Після лікування	
	N	Ig КУО/г	N ₁	Ig КУО/г
Bifidobacterium	27	5,5±0,92	47	9,1±0,46
Lactobadillus	14	5,0±0,33	47	7,8±0,19
Propionibacterium	0	4,9±0,74	47	6,5±0,54
Escherichia	47	8,2±0,56	47	7,8±0,41
Гемолітично позитивні варіанти Escherichia	38	5,1±0,94	4	2,4±0,27
Enterococcus	47	8,0±0,37	47	6,1±0,28
Klebsiella	26	4,5±1,06	5	1,3±0,19
Proteus	29	4,0±0,67	2	2,7±0,51
Staphylococcus	34	5,0±0,60	6	1,9±0,42
Enterobacter	23	4,2±0,80	11	0,8±0,17
Citrobacter	27	5,7±0,73	8	2,7±0,42
Candida	18	4,8±0,60	5	2,2±0,39

Примітка:

N - кількість дітей, інфікованих мікрофлорою, до лікування;

N₁ - кількість дітей після лікування.