

## Клиническое наблюдение бактериемии на фоне приема пробиотика, содержащего *Enterococcus faecium* M74

Р.Н. Мамлеев<sup>1</sup>, В.А. Кочетова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республика Татарстан, Казань, Россия

## Clinical observation of bacteraemia with a probiotic containing *Enterococcus faecium* M74

R.N. Mamleev<sup>1</sup>, V.A. Kochetova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

Дисбактериоз кишечника в нашей стране является распространенным клинико-лабораторным феноменом. Дискуссионным остается вопрос о путях коррекции дисбиотических нарушений, особенно на фоне проводимой антибактериальной терапии. Широкую популярность получили поликомпонентные пробиотики, содержащие энтерококки, однако доказательная база по их эффективности и безопасности противоречива. Нами представлено клиническое наблюдение случая энтерогенной бактериемии, вызванной *Enterococcus faecium*, у новорожденного с врожденной хирургической патологией органов брюшной полости на фоне приема пробиотика. Факторами риска развития бактериемии являлись несостоятельность кишечного барьера и транзиторный иммунодефицит.

**Ключевые слова:** дети, новорожденные, бактериемия, кишечная микробиота, колонизация кишечника, пробиотики, *Enterococcus faecium* M74.

**Для цитирования:** Мамлеев Р.Н., Кочетова В.А. Клиническое наблюдение бактериемии на фоне приема пробиотика, содержащего *Enterococcus faecium* M74. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 198–202. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-198-202

Dysbacteriosis of the intestine in our country is a common clinical and laboratory phenomenon. Discussion remains about the ways of correcting dysbiotic disorders, especially against the background of antibiotic therapy. Polycponent probiotics containing enterococci have gained wide popularity, however, the evidence base for their effectiveness and safety is contradictory. We have presented a clinical observation of the case of enterogenic bacteremia caused by *Enterococcus faecium* in a newborn with congenital surgical pathology of the abdominal cavity with a probiotic. Risk factors for bacteraemia were the inconsistency of the intestinal barrier and transient immunodeficiency.

**Key words:** children, newborns, bacteriemia, intestinal microbiota, colonization of the intestine, probiotics, *Enterococcus faecium* M74, children.

**For citation:** Mamleev R.N., Kochetova V.A. Clinical observation of bacteraemia with a probiotic containing *Enterococcus faecium* M74. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(5): 198–202 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-198-202

Дисбактериоз, или дисбиоз кишечника в нашей стране является распространенным клинико-лабораторным феноменом. Несмотря на то что как нозологическая единица он не принят и в МКБ-10 не кодируется, предпринимаются многочисленные стратегии коррекции «дисбиотических нарушений», «нарушений биоциноза», «диареи» и т.п. расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта с использованием пробиотиков, и прежде всего – на фоне и/или после антибиотикотерапии в условиях стационара. В настоящее время не вызывает сомнения, что нормальная микробиота кишечника участвует в разнообразных физиологических функциях организма: защитной, пищеварительной, детокси-

кационной и антиканцерогенной, синтетической, генетической, иммуногенной и метаболической [1]. Дискуссионным остается вопрос о путях коррекции дисбиотических нарушений, особенно на фоне проводимой антибактериальной терапии [2]. Так, еще в 1993 г. Н.П. Шабалов и И.В. Маркова предостерегали в плане назначения препаратов бифидо- и лактобактерий в период антибиотикотерапии при диарее, выраженном бактериальном токсикозе, так как их распад может усилить и токсикоз, и диарею [3].

Единой и общепризнанной классификации пробиотиков нет, и наряду с термином «пробиотики» используются термины «эубиотики», «пребиотики», «симбиотики». Эти термины нередко подменяют друг друга, что вносит изрядную неразбериху в понимание роли конкретных нутрицевтиков в терапевтическом процессе. Для коррекции дисбиоза кишечника используются как живые микроорганизмы, являющиеся индигенными или аутентичными макроорганизму (так называемые представители нормальной микрофлоры, или нормофлоры), так и пребиотики – вещества микробного происхождения, оказывающие

© Мамлеев Р.Н., Кочетова В.А., 2017

**Адрес для корреспонденции:** Мамлеев Раушан Нурович – к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач-клинический фармаколог Детской республиканской клинической больницы Кочетова Виктория Алексеевна – врач-неонатолог Перинатального центра Детской республиканской клинической больницы 420011 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

при естественном способе введения положительное действие на функции нормальной микрофлоры, и живые микроорганизмы (бактерии, грибы), не встречающиеся в норме в пищеварительном тракте.

Согласно ГОСТ Р 52349-2005 «Продукты пищевые. Продукты пищевые функциональные. Термины и определения», пробиотик — это функциональный пищевой ингредиент в виде полезных для человека непатогенных и нетоксикогенных живых микроорганизмов, обеспечивающий при систематическом употреблении в пищу в виде препаратов или в составе пищевых продуктов благоприятное воздействие на организм человека в результате нормализации состава и/или повышения биологической активности нормальной микрофлоры кишечника.

В настоящее время коррекция дисбиоза, как правило, предусматривает назначение ребенку препаратов, содержащих бифидобактерии и/или лактобактерии. Широкую популярность получили также поликомпонентные препараты, в том числе содержащие энтерококки [4]. Энтерококки относятся к молочнокислым микроорганизмам (*lactic acid bacteria*), так как осуществляют метаболизм бродильного типа и ферментируют углеводы с образованием молочной кислоты, но не газа, снижая рН среды. Фармакологическим обоснованием применения препаратов, содержащих энтерококки, является их способность продуцировать короткие пептиды — энтероцины, которые при контакте со стафилококками, листериями и кишечными палочками вызывают повреждение клеточной стенки с последующей гибелью клетки [5]. Однако следует отметить тонкую грань, разделяющую физиологические и патогенетические механизмы колонизации пищеварительного тракта энтерококками: такие компоненты, обеспечивающие их существование в свойственной им экосистеме, как адгезины, жизненно необходимы для нормальной колонизации в желудочно-кишечном тракте, а гидролаза желчных кислот повышает их шансы выжить в двенадцатиперстной кишке. Нетрудно представить ситуации, в которых подобные особенности энтерококков могут стать факторами патогенности и энтерококки путем реализации своего патогенетического материала могут послужить причиной эндогенных инфекций [6, 7].

Имеется опыт применения энтерококксодержащих препаратов у ряда категорий пациентов, в том числе у новорожденных гестационного возраста от 26 до 33 нед и массой тела при рождении от 835 до 2020 г [8]. Признавая энтерококки представителем нормальной флоры кишечника, Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» в то же время не предусматривает заместительной терапии этими микроорганизмами [9].

За последние годы энтерококки стали достаточно частыми этиологическими агентами внутрибольничных инфекций. Особую озабоченность вызывает их устойчивость к антибиотикам (аминогликозидам,

цефалоспорином, карбапенемам), при этом если *E. faecalis* сохраняет чувствительность к аминопенициллинам и гентамицину, то *E. faecium* демонстрирует устойчивость и к ним, сохраняя чувствительность только к ванкомицину, а в ряде случаев приобретает вторичную устойчивость даже к нему [10].

Доказательная база по эффективности и безопасности пробиотиков противоречива [11]. Более того, у некоторых категорий пациентов (с нейтропенией или другими формами иммунодефицита, после лапаротомии, трансплантации органов) данные лекарственные средства могут представлять определенную опасность из-за возможного риска развития тяжелых суперинфекций, вызванных маловирулентными микроорганизмами, входящими в состав этих препаратов [12]. Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» как один из вариантов возможных исходов терапии рассматривает развитие ятрогенных осложнений, в частности появление новых заболеваний или осложнений, обусловленных проводимой терапией (частота развития 1%). Роль энтерококков в развитии оппортунистических инфекций порождает вопросы об их безопасности для использования в пищевых продуктах или в качестве пробиотиков [13, 14].

На примере конкретного клинического наблюдения хотелось бы проанализировать возможные неблагоприятные последствия применения пробиотиков у детей, в нашем случае — у ребенка с врожденной патологией желудочно-кишечного тракта.

Больной И. на 3-й день жизни поступил в хирургическое отделение с диагнозом «Внутриутробный мекониевый перитонит, фиброадгезивная форма. Атрезия подвздошной кишки. Дивертикул Меккеля. Синдром мальротации. Анемия смешанной этиологии средней степени тяжести. Внутриутробная инфекция? Транзиторная ишемия миокарда. Дефект межпредсердной перегородки. Недостаточность кровообращения IIА степени. Перинатальное поражение ЦНС. Церебральная ишемия II степени. Гипертензионный синдром, синдром пирамидной недостаточности в ногах. Врожденная дисплазия почек».

16.02 (3-й день жизни) под общим обезболиванием была проведена операция: лапаротомия, ревизия брюшной полости, резекция сальника, декомпрессия кишечника, резекция подвздошной кишки (10 см), рассечение эмбриональных тяжей, двойная илеостомия. После операции ребенок в стабильно тяжелом состоянии переведен в отделение реанимации новорожденных. С 16.02 по 18.02 проводилась искусственная вентиляция легких. Установлен постоянный назогастральный зонд. Не кормился. В отводящий конец стомы назначена смесь Альфаре. Проводилось лечение: цефотаксим, нетилмицин, этамзилат, седатация трамadolом, переливание эритроцитной массы, фамотидин, раствор соды, цитофлавин, инфузионная терапия. По зонду оттекала зелень, стул по стоме.

Таблица. Анализ крови на стерильность  
Table. Blood test on sterility

Забор материала	Результат исследования	Выдача результата
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
9.03	Эртапенем, цефокситин	S
	Цефоперазон/сульбактам	I
	Цефепим, цефтазидим	R
<i>Enterococcus faecium</i>		
19.03	Ампициллин, офлоксацин, имипенем, цефотаксим, амоксицилин/клавуланат	R
		24.03

Примечание. S – чувствительные микроорганизмы; I – микроорганизмы с промежуточной резистентностью; R – резистентные микроорганизмы.

24.02 стул из стомы жидкий, зеленый, из ануса – скудная белая слизь. Кормился из соски Пепти Гастро 5–7–10 мл, в стому – Пепти Гастро 20–40–60 мл/сут. С 26.02 проведена ревизия антибиотикотерапии: назначен цефоперазон/сульбактам. 28.02 подключен липофундин 10%, линекс ½ капсулы 2 раза в день. В кормлении – дополнительно 5 мл рисового отвара. Невропатологом назначен пирасетам.

6.03 отмечено повышение температуры до фебрильных цифр, в анализах крови повышение уровня С-реактивного белка до 17 мг/дл (динамика показателей общего анализа крови и С-реактивного белка представлена на рисунке), нарастала тромбоцитопения. К лечению подключены меропенем, флуконазол, пентаглобин. С 10.03 ребенок получал Альфаре 10 мл + 5 мл рисового отвара, добавлена смекта между кормлениями. В анализах крови С-реактивный белок – 2 г/л, тромбоциты –  $23 \cdot 10^9$ /л, лейкопения  $3,3 \cdot 10^9$ /л, анемия легкой степени.

11.03 получены результаты посева крови на стерильность: выделена *Klebsiella pneumoniae*, профиль

антибиотикочувствительности – БЛРС<sup>+</sup> (см. таблицу). До этого результаты бактериологического мониторинга были отрицательными.

17.03 в анализах крови тромбоцитопения –  $104 \cdot 10^9$ /л, анемия средней степени тяжести (гемоглобин 96 г/л, эритроциты  $3,19 \cdot 10^{12}$ /л). 22.03 удален катетер Фолея из стомы до 24.03 (возможные осложнения применения катетера Фолея: риск инфицирования, ухудшение кровоснабжения стенок кишечника вследствие их сдавления в период 16.02–22.03).

24.03 получены результаты посева крови на стерильность, взятого 19.03 на фоне приема меропенема: выделен *Enterococcus faecium* с типичным для этого микроорганизма профилем антибиотикорезистентности (см. таблицу). Бактериоскопия мазков из стомы и ануса (от 20.03 и 21.03) выявила цепочки грамположительных кокков, последующие результаты их чувствительности к антибиотикам полностью идентичны *Enterococcus faecium*.

\* β-лактамазы расширенного спектра действия

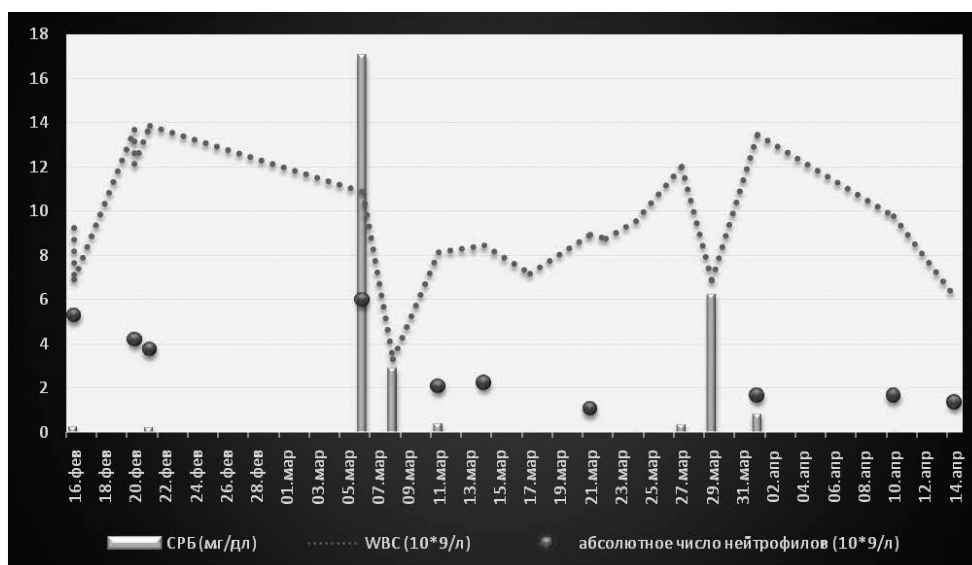


Рисунок Динамика показателей общего анализа крови и С-реактивного белка (собственные данные).  
Figure Dynamics of indicators of the general blood test and C-reactive protein (own data).

25.03 отменены меропенем, линекс, подключен ванкомицин, затем — амикацин. Стул полужидкий, зеленый. 27.03 на фоне терапии ванкомицином была проведена операция: иссечение илеостомы. Висцеролиз, адгезиолизис. Аппендэктомия. Пластика пупочного кольца. Илео-илеоанастомоз конец в конец. После операции продолжены ванкомицин, амикацин, ребенок не кормился. По назогастральному зонду скудное сукровичное отделяемое. В легких дыхание со стридорозным компонентом, жесткое, хрипов нет. Ингаляции с пульмикортом 125 мкг 2 раза в день.

29.03 в связи с нарастанием уровня С-реактивного белка до 6,1 мг/дл амикацин заменен на цефоперазон/сульбактам. 2.04–9.04 подключены препараты панкреатина, нифуроксазид. 4.04 в связи с отрицательными результатами гемокультуры курс ванкомицина завершен. 10.04 завершен послеоперационный курс цефоперазон/сульбактама.

15.04 больной выписан в удовлетворительном состоянии. На момент выписки ребенок кормился по 80 мл адаптированной смеси через каждые 2–3 ч. По внутренним органам — без особенностей. Живот мягкий, безболезненный. Стул полужидкий, желтый, 5–6 раз в сутки.

Таким образом, в течении болезни можно констатировать два документированных эпизода бактериемии: первый эпизод был обусловлен *Klebsiella pneumoniae* с типичными характеристиками нозоко-

миального возбудителя, второй эпизод — выделение *Enterococcus faecium*. Выделение последнего из крови на фоне массивной антибиотикотерапии β-лактамами широкого спектра действия требует отдельного обсуждения. Длительный (около 1 мес) прием пробиотика, содержащего, наряду с бифидо- и лактобактериями, *Enterococcus faecium*, обусловил в конечном счете его проникновение в кровь. Решающими факторами для развития энтерогенной бактериемии стали геморрагический синдром в области илеостомы, ухудшение кровоснабжения стенок кишечника вследствие их продолжительного сдавления катетером Фолея (несостоятельность кишечного барьера) и эпизоды нейтропении у ослабленного пациента (транзиторный иммунодефицит). Возникла необходимость применения антибиотика глубокого резерва — ванкомицина для эрадикации *Enterococcus faecium* из системного кровотока.

Можно констатировать две проблемы, возникшие в связи с приемом пробиотика в нашем случае: он не обеспечил протективного действия в отношении колонизации пищеварительного тракта госпитальной флорой и сам стал причиной бактериемии у пациента из группы высокого риска, что в конечном счете стало причиной значительного удорожания терапии и реального риска неблагоприятного исхода в преддверии второй операции.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES):

1. Shreiner A.B., Kao J.Y., Young V.B. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31 (1): 69–75. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000139
2. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Кишечная микробиота и применение пробиотиков с позиции доказательной медицины. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)* 2016; 4: 24–28. [Zaharova I.N., Dmitrieva Yu.A. Intestinal microbiota and the use of probiotics from the perspective of evidence-based medicine. *Consilium Medicum. Peditrija (Suppl.)* 2016; 4: 24–28. (in Russ)]
3. Шабалов Н.П., Маркова И.В. Антибиотики и витамины в лечении новорожденных. СПб: СОТИС 1993; 255. [Shabalov N.P., Markova I.V. Antibiotics and vitamins in the treatment of newborns. SPb: SOTIS 1993; 255. (in Russ)]
4. Гончар Н.В., Аলেখина Л.А., Суворов А.Н. Пробиотические штаммы энтерококков как средства терапии и профилактики заболеваний кишечника у детей (обзор литературы). *Экспер и клин гастроэнтерол* 2013; 1: 74–78. [Gonchar N.V., Alekhina L.A., Suvorov A.N. Probiotic strains of enterococci as a means of therapy and prevention of bowel diseases in children (literature review). *Ehksper I klin gastroehnterol* 2013; 1: 74–78. (in Russ)]
5. Klein G. Taxonomy, ecology and antibiotic resistance of enterococci from food and the gastro-intestinal tract. *Int J Food Microbiol* 2003; 88: 123–131.
6. Creti R., Imperi M., Bertuccini L., Fabretti F., Orefici G., Di Rosa R., Baldassarri L. Survey for virulence among *Enterococcus faecalis* isolated from different sources. *J Med Microbiol* 2004; 53: 13–20. DOI:10.1099/jmm.0.05353-0
7. Бондаренко В.М., Суворов А.Н. Симбиотические энтерококки и проблемы энтерококковой оппортунистической инфекции. <http://medi.ru/doc/1951126.htm> (ссылка активна на 30.07.2017). [Bondarenko V.M., Suvorov A.N. Symbiotic Enterococci and Problems of Enterococcal Opportunistic Infection. <http://medi.ru/doc/1951126.htm> (the link is active on 30.07.2017). (in Russ)]
8. Горобченко В., Купряшина И., Миллер Ю. Клиническая и бактериологическая эффективность пробиотика Линекс у недоношенных детей. *Врач* 2008; 5: 70. [Gorobchenko V., Kuprjashina I., Miller Yu. Clinical and bacteriological efficacy of the probiotic Linex in premature infants. *Vrach* 2008; 5: 70. (in Russ)]
9. Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004–2003, Приказ Министерства здравоохранения РФ № 231 от 09.06.2003). <http://docs.cntd.ru/document/1200119089> (ссылка активна на 30.07.2017). [Branch Standard “Protocol of patients management. Dysbacteriosis of the intestine” (OST 91500.11.0004–2003, Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 231 of 09.06.2003). <http://docs.cntd.ru/document/1200119089> (the link is active on 30.07.2017). (in Russ)]
10. Vyappanahallia M.N., Neversa M.B., Korajkic A., Staley Z.R., Harwoode V.J. Enterococci in the Environment. *Microbiol Mol Biol Rev* 2012; 76 (4): 685–706. DOI:10.1128/MMBR.00023-12
11. Румянцев А.Г., Картелишев А.В., Смирнова Н.С. Краткий справочник врача-педиатра участкового. АБВ-пресс 2017; 280. [Rumyantsev A.G., Cartelishev A.V., Smirnova N.S. A brief reference book of the pediatrician. ABC-Press 2017; 280. (in Russ)]
12. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике.

Евразийские клинические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. М: Издательство «Пре100 Принт» 2016; 57. [Strategy and tactics of rational use of antimicrobial agents in outpatient practice. Eurasian clinical recommendations. S.V. Yakovlev, S.V. Sidorenko, V.V. Rafal'skij, T.V. Spichak (eds). M: Publishing house "Pre100 Print" 2016; 57 (in Russ)]

Поступила 15.08.17

*Конфликт интересов:*

*Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.*

13. Franz C.M., Stiles M.E., Schleifer K.H., Holzappel W.H. Enterococci in foods – a conundrum for food safety. Int J Food Microbiol 2003; 88 (2–3): 105–122. [https://doi.org/10.1016/S0168-1605\(03\)00174-0](https://doi.org/10.1016/S0168-1605(03)00174-0)
14. Franz C.M., Huch M., Abriouel H., Holzappel W., Gálvez A. Enterococci as probiotics and their implications in food safety. Int J Food Microbiol 2011; 151 (2): 125–140. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2011.08.014>

Received on 2017.08.15

*Conflict of interest:*

*The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.*