

Перспективы применения сорбированного монокомпонентного препарата-пробиотика у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями

Феклисова Л.В.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, г. Москва, Российская Федерация

Цель исследования – оценка клиничко-лабораторной эффективности применения сорбированного пробиотика, содержащего *Bifidobacterium bifidum* в количестве не менее 50 млн колониеобразующих единиц (5×10^7 КОЕ) в 1 капсуле, у часто болеющих детей для лечения острых респираторных заболеваний (ОРЗ) и их профилактики в детских дошкольных учреждениях.

Материал и методы. В открытое проспективное рандомизированное постмаркетинговое исследование были включены 202 ребенка в возрасте от 3 до 7 лет с повторными респираторными заболеваниями в анамнезе, наблюдавшиеся в санатории, при посещении детских садов, в стационаре при заболевании ОРЗ с поражением нижних дыхательных путей. Сформированы 2 равнозначные параллельные группы, в основной группе применяли сорбированный пробиотик, группа сравнения пробиотиков не получала. У детей обеих групп проводили двукратное бактериологическое исследование мазков из ротоглотки, образцов кала; дополнительно исследованы метаболическая активность микробиоты ротоглотки методом газожидкостной хроматографии, содержание иммуноглобулинов в слюне, фагоцитарная активность нейтрофилов крови. Катамнез – в течение 3 мес. Оценивали эффективность и возможные нежелательные явления, нежелательные реакции и побочные действия. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Назначение сорбированного пробиотика, содержащего *Bifidobacterium bifidum*, способствовало сокращению частоты регистрации ОРЗ и облегчению их течения во время проведения исследования и последующих 3 мес в катамнезе. Одновременно с клиническим улучшением отмечено восстановление или достоверная тенденция к росту уровня резидентных представителей микробиоты ротоглотки и кишечника. Происходило выравнивание метаболического баланса микроорганизмов обоих локусов, повышение показателей неспецифической местной и общей иммунной защиты. Нежелательных явлений, нежелательных реакций, побочных действий при применении сорбированного пробиотика не выявлено.

Заключение. Полученные результаты позволяют рекомендовать включение пробиотика, содержащего *Bifidobacterium bifidum*, сорбированные на частицах активированного угля, в количестве не менее 50 млн колониеобразующих единиц (5×10^7 КОЕ) в 1 капсуле в схемы реабилитации часто болеющих ОРЗ детей, применять в период сезонного подъема респираторной заболеваемости в детских дошкольных организациях, при реабилитации в санатории, назначать с момента поступления в стационар при лечении ОРЗ с поражением нижних отделов дыхательного тракта.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Феклисова Л.В. Перспективы применения сорбированного монокомпонентного препарата-пробиотика у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 2. С. 60–68. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-2-60-68>
Статья поступила в редакцию 16.10.2020. Принята в печать 31.03.2021.

Ключевые слова:

часто болеющие дети, сорбированный пробиотик, *Bifidobacterium bifidum*, микробиота ротоглотки и кишечника, специфическая и неспецифическая резистентность

Prospects for the use of the immobilized monocomponent probiotics in children with recurrent respiratory diseases

Feklisova L.V. Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirov, 129110, Moscow, Russian Federation

The aim of the study is to substantiate the clinical and laboratory efficacy of the immobilized probiotics containing not less than 50 million colony-forming units (5×10^7 CFU) of *Bifidobacterium bifidum* in one capsule in frequently ill children for the treatment of acute respiratory diseases and their prevention in preschool institutions.

Material and methods. Two hundred and two children aged from 3 to 7 years were included in the open prospective randomized post-marketing study. All children had a history of repeated respiratory diseases. The patients were observed in sanatorium, when visiting kindergartens, in hospital with acute respiratory infections and damage to the lower respiratory tract. Two equivalent parallel groups were formed in all institutions. The immobilized probiotics was used in the main group and the patients in the comparison group did not receive probiotics. Bacteriological tests of oropharyngeal smear samples and stool samples were carried out in children of both groups twice. Metabolic activity of the oropharyngeal microbiota by gas-liquid chromatography, immunoglobulins concentration in saliva and phagocytic activity of blood neutrophils were additionally studied. The children were observed for three months in catamnesis. In addition to efficacy, potential adverse events, adverse reactions and side effects were evaluated. Differences were considered statistically significant at $p < 0,05$.

Results and discussion. The inclusion of the immobilized probiotics with *Bifidobacterium bifidum* helped to reduce the frequency of registration of acute respiratory infections and facilitate their course during the study and the next three months in the catamnesis. Recovery or significant trend to increase in the quantity of the regular inhabitants of oropharyngeal and intestinal microbiota, equilibration of metabolic balance of microorganisms in both loci, and increase in the indicators of nonspecific local and general immune defense are simultaneously associated with clinical improvement. There were no adverse events, adverse reactions, side effects when using the immobilized probiotics.

Conclusion. The positive results obtained make it possible to recommend the inclusion of the probiotics with *Bifidobacterium bifidum*, immobilized on activated charcoal particles, containing not less than 50 million colony-forming units (5×10^7 CFU) in one capsule, in the rehabilitation schemes of children with frequent acute respiratory infections in sanatoria, to use them in preschool institutions at seasonal peaks of respiratory morbidity, and to administrate for the treatment of acute respiratory infections with damage to the lower respiratory tract from the moment of admission to the hospital.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Feklisova L.V. Prospects for the use of the immobilized monocomponent probiotics in children with recurrent respiratory diseases. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2021; 10 (2): 60–8. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-2-60-68> (in Russian)

Received 16.10.2020. **Accepted** 31.03.2021.

Основной нормативный документ в системе обеспечения качества и безопасности медицинских средств в России – Государственная фармакопея подтверждает право применения пробиотиков с лечебной целью, однако число используемых отечественных пробиотиков, зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств, немногочисленно. В отличие от пробиотических средств, лекарственные препараты не только подлежат детальной доклинической, далее клинко-лабораторной первичной экспертизе, но и включают обязательный последующий систематический контроль безопасности и эффективности.

Более века назад было установлено полезное воздействие бифидобактерий на организм человека [1–3].

В последующие десятилетия доказано отсутствие вредных воздействий у 5 видов бифидобактерий: *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. breve*, *B. adolescentis*, определено их долевое участие в микробиоте кишечника с учетом возрастного фактора, оценены биотехнологические свойства для изготовления в практике [4–7]. Важным показателем качества отечественных пробиотиков является подтвержденное отсутствие направленного мутагенеза и генетических модификаций использованного штамма бифидобактерий и его депонирование в Национальной или Международной коллекции.

Приоритет разработки и внедрения бифидосодержащих препаратов в России в 1970-е гг. принадлежит коллективу сотрудников МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского [8, 9]. Штамм *Bifidobacterium bifidum* 1 выделен от здорового человека,

Keywords: frequently ill children, immobilized probiotics, *Bifidobacterium bifidum*, oropharyngeal and intestinal microbiota, specific and non-specific resistance.

нетоксичен, безвреден для человека и животных, хорошо изучен и включен в педиатрическую практику Г.И. Гончаровой [10], находится в Государственной коллекции микроорганизмов ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России.

На первом этапе исследования штамма *B. bifidum 1 in vitro* была доказана его антагонистическая активность, проявляющаяся в подавлении роста патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, выявлена природная резистентность к ряду антибиотиков, а также участие в синтезе иммуноглобулинов, витаминов и лизоцима. В клинических исследованиях установлено, что применение пробиотика снижает показатель летальности среди новорожденных с некротизирующим язвенным колитом, сокращает число гнойно-бактериальных осложнений в послеоперационном периоде, а безвредность препарата позволяет его использовать у беременных и недоношенных детей [10–15].

В последующие годы – второй этап (с 1994 г.), не менее важный для повышения клинической эффективности, связан с перспективной разработкой сорбированных пробиотиков, по механизму действия существенно отличающихся от предшествующих бифидосодержащих пробиотиков. Эффективность влияния вводимых бифидосодержащих препаратов определяется выбором штамма, обладающего совокупностью полезных свойств и степенью сохранения жизнеспособности для воспроизводства (достаточного количества бифидобактерий в зоне обитания пищеварительного тракта). Эти условия учтены и созданы при конструировании сорбированных препаратов со сформированными в результате производственного процесса микроколониями [14–16].

При введении несорбированного препарата отдельные живые клетки бифидобактерий диффузно (неупорядоченно) распределяются на поверхности слизистой кишечника. В сорбированном пробиотике микроколонии бифидобактерий образуют репродуктивные дозы и вследствие благоприятных условий способны колонизировать биопленку кишечника, активно взаимодействуют с пристеночным слоем кишки, осуществляя вместе с тем основные функции, полезные для организма человека, – энергетическую, трофическую, иммунорегуляторную. Преимущество сорбированного пробиотика состоит в том, что вводится не единичная бактерия, а колониеобразующая единица (КОЕ), включающая не менее 20 живых бифидобактерий.

Активный антагонизм бифидобактерий в доклинических исследованиях служит обоснованием для их использования в лечении острых бактериальных инфекций человека. Конкурентная борьба за питательные вещества и продуцирование метаболитов-ингибиторов в микробном сообществе способствует восстановлению качественно-количественного баланса микроорганизмов и служит обоснованием для восстановления процессов метаболизма у людей с нарушением состава микробиоты различных локусов [14, 17, 18].

В ряде исследований подтверждена клинико-лабораторная эффективность применения сорбированных пробиотиков при тяжелых онкогематологических заболеваниях, при лечении больных различного возраста с острыми кишечными инфекциями, у пациентов с респираторной патологией [13–16, 19].

Первым сорбированным пробиотиком является Бифидумбактерин форте® (ББФ; группировочное наименование – бифидобактерии бифидум). В одном пакете или в одной капсуле препарата содержится не менее 50 млн колониеобразующих единиц (5×10^7 КОЕ) бифидобактерий вида *B. bifidum*, сорбированных на частицах активированного угля.

Цель исследования – оценка клинико-лабораторной эффективности применения сорбированного пробиотика, содержащего *B. bifidum* в количестве не менее 50 млн колониеобразующих единиц (5×10^7 КОЕ) в 1 капсуле, у часто болеющих детей для лечения острых респираторных заболеваний (ОРЗ) и их профилактики в детских дошкольных организациях (ДДО).

Материал и методы

Проведено открытое проспективное рандомизированное постмаркетинговое исследование, в которое были включены 202 ребенка в возрасте от 3 до 7 лет без различий по полу, с повторными респираторными заболеваниями в анамнезе. Детей наблюдали в период реабилитации в подмосковном санатории ($n=44$), в 3 ДДО ($n=98$) и в ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ» при лечении острой респираторной патологии ($n=60$).

В каждой организации были сформированы 2 параллельные группы, равнозначные по возрасту, росту-весовым показателям и преморбидной отягощенности. Дети 1-й группы (основной) получали ББФ, капсулы (РУ ЛСР-007830/08, ООО «АВАН», Россия), дети 2-й группы (сравнения) находились в тех же условиях, но не получали пробиотики. Двукратное бактериологическое исследование мазков из ротоглотки, образцов кала проводили у детей обеих групп в лаборатории ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора.

При трактовке результатов бактериологического исследования предложено условное подразделение микробиоты в зависимости от показателя постоянства микробного вида, на резидентную (облигатную, автохонную или индигенную), добавочную (факультативную, аллохтонную) и случайную (транзиторную) [17]. Для биотопа ротоглотки резидентными микроорганизмами являются α - и γ -гемолитические стрептококки ($5\text{--}7 \lg$ КОЕ/г), нейссерии ($4\text{--}7 \lg$ КОЕ/г), лактобациллы и бифидобактерии ($2\text{--}6 \lg$ КОЕ/г), добавочными – стафилококки, непатогенные типы гемофильной палочки и нетоксигенные виды коринобактерий ($\leq 4 \lg$ КОЕ/г), транзиторными – энтеробактерии, энтерококки, микрококки, дрожжеподобные грибы рода *Candida* ($2\text{--}3 \lg$ КОЕ/г) [17]. В биотопе кишечника к резидентным микроорганизмам относят бифидобактерии ($10\text{--}11 \lg$ КОЕ/г), лактобактерии ($6\text{--}7 \lg$ КОЕ/г), кишечную палочку типичную ($7\text{--}8 \lg$ КОЕ/г), энтерококки ($5\text{--}7 \lg$ КОЕ/г), бактериоды ($7\text{--}8 \lg$ КОЕ/г), к добавочным – энтеробактерии: представители родов *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Citrobacter* и др. ($\leq 4 \lg$ КОЕ/г), коагулазоотрицательные стафилококки ($\leq 4 \lg$ КОЕ/г), к транзиторным – дрожжеподобные грибы рода *Candida* ($\leq 3 \lg$ КОЕ/г), бациллы ($\leq 3 \lg$ КОЕ/г) [15, 17].

У детей, находившихся на реабилитации в санатории и лечившихся в стационаре, изучали метаболическую актив-

ность микробиоты ротоглотки методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ) с определением концентраций короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), в том числе уксусной (C₂), пропионовой (C₃), масляной (C₄), изомаляной (iC₄), валериановой (C₅), изовалериановой (iC₅), капроновой (C₆) и изокапроновой (iC₆) кислот, продуцируемых совокупностью микроорганизмов.

Рассчитаны общий уровень КЖК (ОУ КЖК), который позволяет судить об интегральной активности микрофлоры (его снижение или повышение свидетельствует о соответствующих изменениях численности и ферментативной активности кишечных бактерий); анаэробный индекс – показатель соотношения строгих анаэробов к факультативно-анаэробным; индекс изокилот, отражающий соотношение сахаролитических и протеолитических бактерий.

Дополнительно у данных групп детей оценивали мукозальный иммунитет на основании определения содержания иммуноглобулинов в нестимулированной слюне (IgG, IgA, Sc, sIgA) методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини. У детей, находившихся в санатории, проведена оценка фагоцитарной активности нейтрофилов крови. Детей наблюдали в течение 3 мес в катамнезе. Помимо оценки клинической и профилактической эффективности препарата пробиотика, оценивали возможные нежелательные явления, нежелательные реакции и побочные действия.

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2003, Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные представлены для нормально распределенных совокупностей в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки ($M \pm m$), а для совокупностей, отличных от нормальных, – в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей. Дискретные признаки даны в виде частоты событий (% случаев от общего числа наблюдений). При нормальном распределении количественных переменных проверку нулевой гипотезы о равенстве средних проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента (для двух независимых групп). Если распределения отличались от нормального, были применены непараметрические методы: критерий Вилкоксона, *U*-тест Манна–Уитни (сравнение независимых переменных двух групп).

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Качественное суждение об их значимости проведено с помощью 95% доверительного интервала. Для оценки эффекта терапии использовали критерии риска пользы и вреда: сокращение относительного риска, отношение шансов события к отсутствию шансов события в сравниваемых группах.

Результаты и обсуждение

В комплекс оздоровительных санаторных мероприятий (проводимых в соответствии со стандартом санаторно-курортного лечения Минздрава России) 25 детям включен ББФ по 1 капсуле 3 раза в течение 20 дней (1-я группа, основная), 19 детей получали аналогичный базисный комплекс без пробиотиков (2-я группа сравнения). Сравнительный анализ показал однородность обеих групп по возрасту, росту-весовому показателю, преморбидной отягощенности: у каждого 4-го отмечена соматическая хроническая патология ЛОР-органов, в половине случаев – патология желудочно-кишечного тракта. При дополнительном опросе и осмотре детей в день поступления у большинства из них (72 и 68,4% в 1-й и 2-й группах соответственно) были активные жалобы на периодическую боль в животе, метеоризм, нарушения дефекаций (запор), таким образом, проявления абдоминального болевого синдрома обнаружены у 44 и 31,6% в 1-й и 2-й группах соответственно.

Результаты первичного бактериологического исследования ротоглоточных мазков детей обеих групп достоверных отличий не выявили. В динамике, при повторном исследовании (при выбытии из санатория) положительный эффект отмечен только у детей основной группы, получавших ББФ: наблюдался рост частоты высеваемости облигатных стрептококков и нейссерий (постоянные обитатели ротоглотки), а также снижение частоты встречаемости и интенсивности обсеменения представителями микроорганизмов транзитной группы: энтеробактерий, энтерококков, микрококков, дрожжеподобных грибов рода *Candida* (табл. 1).

Результаты оценки количественной характеристики микробиоты ротоглотки позволяют судить о преимуществе

Таблица 1. Динамика частоты высеваемости и интенсивность микробного обсеменения у детей в группах наблюдения и сравнения

Микроорганизмы, выделенные по периодам исследования	1-я группа (n=25)			2-я группа (n=19)		
	высеваемость		среднее количество Ig КОЕ/г <i>M ± m</i>	высеваемость		среднее количество Ig КОЕ/г <i>M ± m</i>
	абс.	%		абс.	%	
<i>Streptococcus</i> spp.						
1*	21	84	6,5±0,2	15	78,9	6,7±0,2
2*	25	100**	7,1±0,1**	15	78,9	6,9±0,2
<i>Neisseria</i> spp.						
1	15	60	6,3±0,3	11	57,9	6,4±0,4
2	22	88**	6,9±0,2**	11	57,9	6,2±0,2
Транзитные						
1	14	56	6,1±0,3	10	52,6	6,2±0,6
2	6	24**	4,7±0,5**	9	47,4	5,4±0,7

* – 1-е и 2-е исследования; ** $p < 0,05$.

Таблица 2. Отдельные показатели короткоцепочечных жирных кислот в слюне (медиана, нижний-верхний квантили, % нормы) в динамике у детей, получавших и не получавших Бифидумбактерин форте®

Показатель, определяемый ГЖХ	Точка исследования	Концентрация КЖК, индексы, % индекса (медиана, нижний-верхний квантили)		p
		1-я группа (n=25)	2-я группа (n=19)	
ОУ КЖК	1	71,69 (35,87–151,69)	79,98 (48,71–87,25)	0,71
	2	97,18 (40,21–196,22)*	69,14 (43,89–165,27)	0,22
C ₂ (уксусная кислота)	1	69,33 (25,91–92,44)	71,16 (47,33–93,32)	0,78
	2	94,22 (33,8–148,15)*	64,17 (46,57–82,01)	0,053
C ₄ (масляная кислота)	1	20,00 (20,5–29,75)	24,11 (20,0–30,05)	0,76
	2	62,11 (42,54–73,09)*	20,00 (18,50–23,00)	0,031
Индекс изокислот	1	217,11 (128,75–494,51)	215,22 (153,62–305,80)	0,71
	2	159,33 (112,39–300,36)*	234,41 (105,05–461,33)	0,042

Примечание. Здесь и в табл. 3: 1, 2 – 1-е и 2-е исследования; * – достоверные отличия, $p < 0,05$. Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

приема сорбированного пробиотика. Полноценность ее функционирования влияет на развитие и течение инфекционного процесса в конкретном локусе.

При оценке метаболической активности микробиоты ротоглотки у детей 1-й и 2-й групп в первичном исследовании отмечен дефицит содержания основных кислот, особенно уксусной (C₂) и масляной (C₄), достоверно было повышено содержание изокислот, также достоверно изменилось долевое участие изучаемых компонентов, что подтвердилось негативными значениями расчетных показателей. Тем не менее содержание ОУ КЖК было расценено как компенсированное. В динамике при повторном исследовании позитивные сдвиги отмечены только у получавших ББФ (табл. 2).

При сохранившейся компенсированности ОУ КЖК изменилось соотношение компонентов: достоверно увеличилась концентрация основных кислот – уксусной и масляной, их долевое участие, что способствовало выравниванию расчетных показателей, восстановлению индекса изокислот. Введение сорбированного пробиотика (введение достаточного количества активных бифидобактерий) обусловило полноценность функционирования биотопа ротоглотки.

Доказательство преимущества включения ББФ в схему оздоровительного комплекса для часто болеющих детей (ЧБД) также было получено при сравнительном анализе значений содержания секреторных иммуноглобулинов в слюне как показателя состояния неспецифической местной иммунной защиты. У большинства (95,5%) обследованных

детей обеих групп обнаружены высокие (выше референсных значений) концентрации IgG в слюне, вероятно, вследствие множества перенесенных респираторных инфекций, дефицит продукции sIgA – у 59,1%, полное отсутствие секреторного компонента Sc (соответственно sIgA) – у 11,4%. Из данных табл. 3 следует, что в группе детей, получавших ББФ, в динамике отмечены позитивные результаты, демонстрирующие восстановление секреции иммуноглобулинов.

Активизация реабилитационных процессов отмечена и по данным изучения фагоцитарной активности нейтрофилов крови – показателя неспецифической резистентности организма. Возрастную норму активных нейтрофилов (не менее 60%) не достигали все обследованные дети в обеих группах. Выявлено, что в 12–15% случаев показатель активных нейтрофилов был низким (<35%). Более чем в половине случаев (52–64%) одновременно с уменьшенным абсолютным количеством фагоцитирующих нейтрофилов (<1,5×10⁹/г) отмечен дефицит поглотительной и переваривающей способности нейтрофилов. В динамике наблюдения у детей основной группы (в отсроченный срок – через 120 мин) фагоцитарная активность повысилась и достоверным ($p < 0,01$) было улучшение поглотительной способности по индексу переваривания.

При выписке из санатория у детей основной группы отсутствовали активные жалобы и проявления абдоминального синдрома, в группе сравнения активные жалобы и проявления абдоминального синдрома сохранились у 26,3 и 10,5% детей соответственно.

Таблица 3. Динамика уровней секреторного и суммарного IgA в слюне детей в группах наблюдения и сравнения

Показатель	Точка исследования	Средние значения иммуноглобулинов (мг/мл, медиана, нижний-верхний квантили)		Критерий Манна-Уитни (p)
		1-я группа (n=25)	2-я группа (n=19)	
sIgA	1	0,071 (0,051–0,102)	0,061 (0,052–0,099)	0,61
	2	0,126 (0,083–0,194)	0,082 (0,044–0,136)	0,041*
Критерий Вилкоксона (p)		0,024*	0,054	–
Суммарный IgA	1	0,069 (0,045–0,129)	0,062 (0,052–0,096)	0,89
	2	0,128 (0,071–0,192)	0,078 (0,044–0,147)	0,036*
Критерий Вилкоксона (p)		0,022*	0,121	–
Свободный Sc	1	0,294 (0,094–0,418)	0,261 (0,143–0,374)	0,629
	2	0,513 (0,295–0,791)	0,293 (0,191–0,456)	0,011*
Критерий Вилкоксона (p)		0,031*	0,074	–

Взаимообусловленный характер активации факторов неспецифического местного и общего звеньев иммунитета совпадал с сокращением частоты встречаемости ОРЗ во время пребывания в санатории и после выезда. В основной группе у 3 (12%) детей наблюдали респираторные симптомы без повышения температуры тела, включая покашливание у одного из них. В группе сравнения ОРЗ возникли чаще – у 7 (42,1%) детей ($p=0,046$), у 2 детей была субфебрильная температура тела, в половине случаев – кашель (31,6 против 4% из числа наблюдавшихся, $p<0,05$). В катанезе (за 3 мес) частота регистрации ОРЗ в 1-й группе была меньше, выявляли однократные случаи, а в группе сравнения – двукратное заболевание (рис. 1).

Расчет формулы критериев риска польза/вред показал, что применение сорбированного пробиотика ББФ у ЧБД сокращает риск возникновения ОРЗ на 28,8%, а шанс заболеть у конкретного ребенка – в 3 раза.

Таким образом, включение в комплекс санаторных реабилитационных мероприятий сорбированного пробиотика ББФ, капсулы, в течение 20 дней способствовало:

- сокращению частоты ОРЗ в период пребывания в санатории, клиническому облегчению симптоматики;
- увеличению доли представителей резидентной микробиоты слизистых ротоглотки;
- нормализации метаболической активности микробиоты ротоглотки;
- повышению уровня секреторного sIgA;
- активации функций неспецифического местного и общего звеньев иммунитета;
- уменьшению частоты регистрации ОРЗ и кратности их возникновения (катанез в течение 3 мес).

У 66 детей (1-я группа, основная) трех территориально не связанных между собой ДДО Москвы в сезон повышения заболеваемости ОРЗ (октябрь–январь) с профилактической целью применяли ББФ по 1 капсуле 2 раза в день в течение 3 нед. Дети 2-й группы (32 ребенка тех же организаций) были группой сравнения. Бактериологические исследования (мазок из ротоглотки, образцы кала) проводили у 61 ребенка (29 детей основной группы и 32 ребенка группы сравнения). Первое исследование – до назначения препарата пробиотика одновременно в 1-й и 2-й группах. Второе исследование – через 3 нед также у всех детей.

При характеристике групп принимали во внимание число детей в каждом из ДДО, имевших II и III группу здоровья. Большинство имели II группу здоровья (функциональные нарушения) 56,7 и 72,4%; III группа (органические поражения, преимущественно миопия, сколиоз) у 5,6 и 6,9% наблюдаемых детей соответственно. Различия у детей 3 ДДО были по частоте сопутствующей ЛОР-патологии (хронический тонзиллит) 0; 6,9 и 26,7% соответственно. Возможно, выявленные различия могли быть связаны не только с особенностями здоровья детей, посещавших конкретную ДДО, но и с разницей в подходах к оценке хронической ЛОР-патологии (тонзиллит, аденоидит) специалистами детских поликлиник. Отягощающий анамнез отмечен в 18% случаев. В течение предшествующих 1,5 мес до начала исследования 43,3 и 69% детей перенесли ОРЗ и детские организации не посещали.

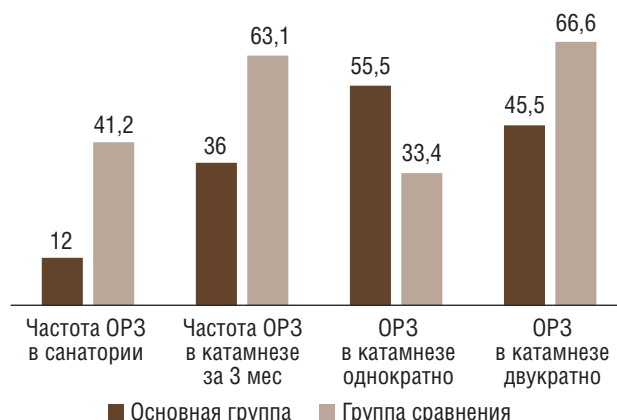


Рис. 1. Частота острых респираторных заболеваний (ОРЗ) у детей обеих групп, наблюдавшихся в санатории, %

При бактериологическом исследовании ротоглоточных мазков у $\frac{2}{3}$ состава детей в первичном анализе определены нарушения в микробиоте ротоглотки. Преимущественно отклонения заключались в сокращении количества облигатных стрептококков и нейссерий, изменении их соотношения, в значительном уменьшении или исчезновении бифидо- и лактобактерий. Из группы добавочных микробов обнаружены *S. aureus*, из группы транзитных – энтеробактерии. Бактериологическое исследование образцов кала показало наличие изменений в микробиоте кишечника, которые заключались в сокращении уровня резидентной микрофлоры: общее количество кишечной палочки было снижено у 86%, в том числе у 68% до уровня менее 1 млн (норма 300–400 млн КОЕ/г), в 24% случаев выявлено уменьшение содержания лактобактерий ($<10^5$ КОЕ/г) и у 6% – бифидобактерий ($<10^7$ КОЕ/г).

По завершении курса приема сорбированного пробиотика при повторном бактериологическом исследовании микробиоты ротоглотки отмечены существенные положительные сдвиги: облигатные стрептококки и нейссерии обнаружены у всех детей в достаточном содержании. В 3 раза сократилась частота высеваемости *S. aureus* (с 38,4 до 12,5%), а энтеробактерий в 2,5 раза (с 30,7 до 12,5%). При повторном исследовании микробиоты кишечника у получавших ББФ существенно повысилось содержание бифидо- и лактобактерий, вырос показатель КОЕ/г кишечной палочки. Отсутствовали образцы кала, в которых уровень кишечной палочки был менее 30 млн КОЕ/г.

Сопоставление клинико-лабораторных показателей в наблюдаемых группах не выявило отрицательной зависимости между отклонениями показателей, характеризующих микробиоту, и группой здоровья детей. У детей III группы здоровья (миопия, сколиоз – стадия ремиссии) не отмечены существенные отклонения в микробиоте обоих локусов (вероятно ремиссия процесса). Отрицательное влияние на микробиотические (качественно-количественные) показатели оказывали предшествующие (до 1,5–2 мес) перенесенные респираторные заболевания, что отражалось в более глубоком угнетении роста облигатных микроорганизмов, появлению условно-патогенных бактерий.

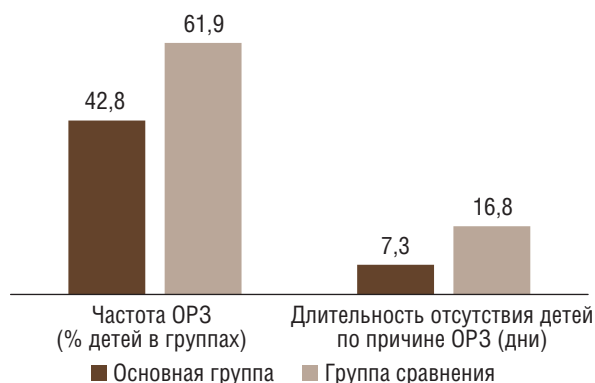


Рис. 2. Частота острых респираторных заболеваний (ОРЗ), длительность отсутствия детей по болезни в группах детских дошкольных организаций

Объективным оценочным тестом эффективности применения препарата служит частота регистрации ОРЗ, диагностированных в соответствии с документами об отсутствии ребенка в ДДО по болезни и числу дней непосещения. В основной группе в течение 3 мес (срок катамнеза после отмены ББФ) ОРЗ отмечены в 42,8% от числа детей в коллективе с пропущенными по болезни 7,3±0,8 дня. Осложненное течение и другие инфекционные болезни не возникали. В группе сравнения за тот же период ОРЗ регистрировали в 61,9% случаев с осложнениями у 3 детей (пневмония – 1, отит – 2). Число дней непосещения детьми ДДО по причине ОРЗ составило 16,8±0,7 дня, что достоверно ($p<0,05$) отличалось от основной группы (рис. 2).

Таким образом, назначение с профилактической целью сорбированного пробиотика ББФ в течение 3 нед в сезонный подъем заболеваемости ОРЗ способствовало:

- снижению частоты ОРЗ и облегчению их течения в течение 3 мес наблюдений;
- восстановлению содержания облигатных микробов ротоглотки, улучшению качественно-количественного состава микробиоты кишечника.

В стационаре клинико-лабораторные исследования проведены у 60 повторно болеющих детей в остром периоде ОРЗ с поражением нижних отделов дыхательного тракта. Проанализированы результаты наблюдений 2 однородных групп, получавших стандартную терапию и ББФ (1-я группа – основная, 30 пациентов) и только стандартную терапию (2-я группа – сравнения, 30 пациентов). В день поступления и на весь острый период пребывания в стационаре (в течение 10–14 дней) назначали ББФ по 2 капсулы 3 раза в сутки. Группы были сопоставимы по возрасту и клиническим проявлениям: повышенная температура тела, умеренно выраженная интоксикация, респираторный синдром. В соответствии со стандартами у детей диагностированы среднетяжелая форма пневмонии и бронхит. Все дети получали антибактериальные препараты. Сопутствующая патология – хронический тонзиллит (43–30%) в стадии субкомпенсации, хроническая гастроэнтеропатология (53–30%). В 1/3 случаев отмечены перенесенные респираторные заболевания в течение предшествующих 2 мес.

Сравнительный анализ клинических проявлений ОРЗ у детей обеих сравниваемых групп проведен в период пребывания в стационаре (10–14 дней) и в катамнезе в течение 3 мес.

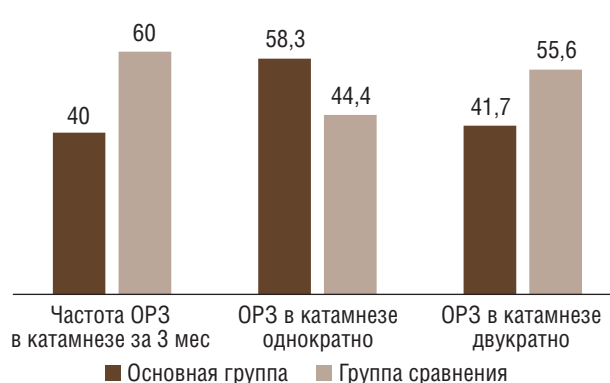


Рис. 3. Регистрация острых респираторных заболеваний (ОРЗ) в динамике у детей обеих групп, лечившихся в стационаре, %

К выписке острые проявления у всех детей купированы: состояние удовлетворительное, температура тела нормализовалась, исчезли интоксикация и респираторные признаки. В стационаре в группе детей, получавших ББФ, достоверно короче ($p<0,05$) были продолжительность кашля (1,7±0,14 против 2,08±0,13 дня), прослушивание сухих хрипов (2,85±0,25 и 3,79±0,22 дня) и сроки антибиотикотерапии (7,6±0,25 и 8,35±0,3 дня).

Расчет критериев риска пользы/вреда показал, что использование в стандартной терапии сорбированного пробиотика снижает риск возникновения ОРЗ в катамнезе на 20% или в 2 раза, а шансы у конкретного пациента в 2,3 раза (рис. 3).

Кроме сокращения частоты ОРЗ и кратности их повторения, следует отметить, что в группе детей, получавших сорбированный пробиотик, присоединения новых возбудителей в условиях стационара не выявлено.

Положительные сдвиги в клинических проявлениях сопровождались более благоприятными результатами лабораторных исследований. Достоверно чаще ($p<0,05$) снижалось число детей с ассоциантами добавочной и транзиторных групп микроорганизмов на слизистых ротоглотки. Высеваемость *S. aureus* снизилась с 13,3 до 6,7%, *Enterobacter* – с 10 до 3,3%, *Klebsiella* – с 10 до 3,3%. В группе сравнения аналогичная динамика отсутствовала.

Положительное влияние приема ББФ на метаболическую активность микробиоценоза ротоглотки состояло в повышении уровня масляной кислоты (C_4) и снижении индекса изоокислот (ИИ), что свидетельствовало об улучшении микробной структуры микробиома ротоглотки и его функционирования.

В первоначальном анализе микробиоты кишечника уровень облигатных бактерий – бифидо-, лактобактерий, кишечной палочки был снижен у 36–50%, отмечался умеренный рост энтеробактерий (16,7–20%). В динамике наблюдения при выписке из стационара у детей, получивших ББФ, дефицит бифидобактерий снизился с 36,7 до 16,7%, лактобактерий с 50 до 33,3%. В группе сравнения, напротив, дефицит бифидо- и лактобактерий вырос на 13,3%. Обсемененность кишечника грибами осталась равной 10%, что, по-видимому, было результатом проведения антибиотикотерапии в наблюдаемых группах.

Показатели мукозального иммунитета свидетельствовали об избыточном антигенном раздражении: у 93% детей был дефицит концентрации IgG, дефицит синтеза sIgA выявили у всех детей. В динамике при повторном исследовании только у детей основной группы обнаружены нарастание содержания sIgA, нормализация уровня IgG. В группе сравнения имевшиеся первоначальные отклонения выросли при втором анализе, что указывало на неспособность к адекватному иммунному ответу после перенесенного заболевания и на повышенный риск повторного возникновения ОРЗ.

Назначение сорбированного пробиотика ББФ в схеме стандартного лечения повторно болеющих детей при ОРЗ с поражением нижних отделов дыхательных путей способствовало:

- сокращению частоты возникновения ОРЗ в течение 3 мес катарального наблюдения и их повторений;
- положительной клинической динамике, уменьшению сроков проявлений респираторного синдрома (кашель, бронхолегочные симптомы);
- восстановлению показателей микробиоты ротоглотки и кишечника, снижению уровня обсемененности условно-патогенными микроорганизмами;
- нормализации функций микробиоценоза – восстановлению структуры микробиоты обоих биотопов, повышению продукции секреторного иммуноглобулина в слюне.

Суммированные результаты применения ББФ, капсулы, в разные периоды наблюдений у 3 групп ЧБД представлены в виде схемы (рис. 4).

Нежелательных явлений, нежелательных реакций, побочных действий при применении сорбированного пробиотика не зарегистрировано.

Заключение

Комплекс клинико-лабораторных исследований, выполненных у 202 часто болеющих детей в возрасте 3–7 лет в условиях реабилитации в санатории, в период сезонной повышенной заболеваемости ОРЗ в ДДО и при остром заболевании с поражением нижних отделов дыхательных путей в стационаре, показал ряд общих тенденций.

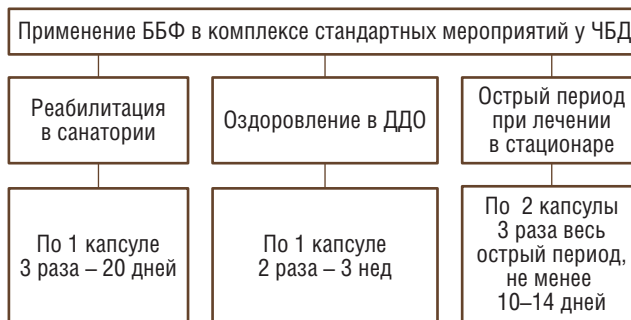


Рис. 4. Схема применения Бифидумбактерина форте (ББФ) с лечебной и профилактической целью

Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Отмечено, что 25–50% детей имели хроническую соматическую сопутствующую патологию – поражение ЛОР-органов и пищеварительного тракта. Почти у всех детей обнаружены нарушения в микробиоте двух биотопов – слизистой ротоглотки и кишечника, характеризующиеся подавлением роста постоянных обитателей локусов и угнетением выполняемых ими полезных функций. Включение в комплекс стандартных мероприятий сорбированного пробиотика, содержащего *B. bifidum* в количестве не менее 50 млн колониеобразующих единиц (5×10^7 КОЕ) в 1 капсуле ББФ, способствовало сокращению встречаемости и облегчению течения ОРЗ в течение 3-месячного наблюдения. Клиническая эффективность ассоциативно связана с нормализацией качественно-количественных показателей микробиоты обоих локусов, балансом метаболической активности микроорганизмов и, соответственно, восстановлением показателей неспецифической защиты местного и общего звена иммунитета. Успешным оказалось влияние на сопутствующую соматическую патологию. Какие-либо нежелательные реакции не возникали, отмечена хорошая переносимость сорбированного пробиотика ББФ.

Полученные положительные результаты позволяют рекомендовать включение сорбированного пробиотика ББФ в схемы реабилитации ЧБД в санаториях, применять в сезонные пики респираторной заболеваемости в ДДО и назначать при поступлении в стационар для лечения ОРЗ с поражением нижних отделов дыхательного тракта.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Феклисова Людмила Владимировна (Lyudmila V. Feklisova) – доктор медицинских наук, профессор курса детских инфекционных болезней при кафедре педиатрии ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

E-mail: vespamen@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7895-0274>

ЛИТЕРАТУРА

1. Романчук П.И. Возраст и микробиота: эпигенетическая и диетическая защита, эндотелиальная и сосудистая реабилитация, новая управляемая здоровая биомикробиота // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6, № 2. С. 67–110. DOI: <https://doi.org/10.33619/2414-2948/51>

2. Хавкин А.И. Микрофлора и развитие иммунной системы // Вопросы современной педиатрии. 2012. Т. 11, № 3. С. 86–89.

3. Report of a Joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food. Cordoba, 2001. 34 p.

4. Медуницин Н.В. Биологические препараты. Настоящее и будущее // Биопрепараты. 2001. № 1. С. 2–3.
5. Бондаренко В.М. Молекулярно-клеточные механизмы терапевтического действия пробиотических препаратов // Фарматека. 2010. № 2. С. 26–32.
6. Бондаренко В.М. Обоснование и тактика назначения различных форм пробиотических препаратов // Фарматека. 2012. № 13. С. 1–11.
7. Tojo R., Suárez A., Clemente M.G., de los Reyes-Gavilán C.G., Margolles A., Gueimonde M. et al. Intestinal microbiota in health and disease: Role of bifidobacteria in gut homeostasis. Review // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 7, N 20. P. 15163–76.
8. Онищенко Г.Г., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Поспелова В.В. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии. Москва : ГОУ ВУНМЦ Минздрава России, 2002. 608 с. ISBN 5-89004-179-7.
9. Шендеров Б.А. Пробиотики, пребиотики, симбиотики // Пищевые ингредиенты: сырье и добавки. 2015. № 2. С. 23–25.
10. Гончарова Г.И., Зацепин Ю.К., Дьякова Е.И., Лянная А.М., Козлова Э.П. и др. Опыт применения бифидумбактерина при длительных кишечных заболеваниях у детей // Педиатрия. 1970. № 5. С. 62–64.
11. Семенова Л.П., Гончарова Г.И., Козлова Э.П. Применение сухого бифидумбактерина в комплексном лечении недоношенных новорожденных детей: Методические рекомендации. Москва : Министерство здравоохранения РСФСР, 1976. 12 с.
12. Якушенко М.Н., Тхагапсоева Ж.М., Бондаренко В.М. Регуляция микробиологических нарушений кишечника у новорожденных детей с перинатальной патологией новым пробиотиком бифидумбактерином форте // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1997. № 6. С. 18–22.
13. Петрова Н.А., Толкачева Т.В., Клясова Г.А., Абакумов Е.М. Коррекция дисбактериоза кишечника пробиотиком Бифидумбактерин форте // Новое в трансфузиологии. 1999. № 2. С. 57–61.
14. Григорьев А.В., Бондаренко В.М. Разработка и клиническая оценка пробиотика Бифидумбактерин форте // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1997. № 3. С. 92–96.
15. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2006. 304 с. ISBN 978-5-9704-0430-0.
16. Феклисова Л.В. Бифидосодержащие пробиотики в практике лечения инфекционных больных // Кремлевская медицина. 2003. № 4. С. 67–70.
17. Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Караулов А.В. Микробиоценозы и здоровье человека. Москва : Династия, 2015. 548 с. ISBN 978-5-98125-099-6.
18. Li X., Liu L., Cao Z., Li W., Li H., Lu C. et al. Gut microbiota as an «invisible organ» that modulates the function of drugs // Biomed Pharmacother. 2020. Vol. 121. 109653. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109653>. PMID: 31810138.
19. Целипанова Е.Е. Коррекция дисбиотических нарушений у детей, больных ОРЗ // Альманах клинической медицины. 2015; 42: 66-71.

REFERENCES

1. Romanchuk P.I. Age and microbiota: epigenetic and dietary protection, endothelial and vascular rehabilitation, the new operated healthy bi-microbiota. Byulleten' nauki i praktiki [Bulletin of Science and Practice]. 2020; 6 (2): 67–110. DOI: <https://doi.org/10.33619/2414-2948/51> (in Russian)
2. Khavkin A.I. Microflora and development of the immune system. Voprosy sovremennoi pediatrii [Current Pediatrics]. 2012; 11 (3): 86–9. (in Russian)
3. Report of a Joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food. Cordoba, 2001. 34 p.
4. Medunicin N.V. Biological preparations. Present and future. Biopreparaty [Biopreparations]. 2001; 1: 2–3. (in Russian)
5. Bondarenko V.M. Molecular cell mechanisms of the therapeutic action of probiotic drugs. Farmateka. 2010; 2: 26–32. (in Russian)
6. Bondarenko V.M. Rationale and tactics of prescribing various forms of probiotic drugs. Farmateka. 2012; 13: 1–11. (in Russian)
7. Tojo R., Suárez A., Clemente M.G., de los Reyes-Gavilán C.G., Margolles A., Gueimonde M., et al. Intestinal microbiota in health and disease: Role of bifidobacteria in gut homeostasis. Review. World J Gastroenterol. 2014; 7 (20): 15163–76.
8. Onishchenko G.G., Aleshkin V.A., Afanas'ev S.S., Pospelova V.V. Immunobiological preparations and prospects for their use in infectious diseases. Moscow: All-Russian Educational, Scientific and Methodological Center for Continuous Medical and Pharmaceutical Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2002: 608. ISBN 5-89004-179-7. (in Russian)
9. Shenderov B.A. Probiotics, prebiotics, symbiotics. Pishhevye ingrediente: syr'e i dobavki [Food Ingredients: Raw Materials and Additives]. 2015; (2): 23–5. (in Russian)
10. Goncharova G.I., Zacepin Yu.K., D'yakova E.I., Lyannaya A.M., Kozlova E.P., et al. Experience of using bifidumbacterin for long-term intestinal diseases in children. Pediatriya [Pediatrics]. 1970; 5: 62–4. (in Russian)
11. Semenova L.P., Goncharova G.I., Kozlova E.P. The use of dry bifidumbacterin in the complex treatment of premature newborns: Metodicheskie rekomendacii. Moscow: Ministry of Health of the RSFSR, 1976: 12 p. (in Russian)
12. Yakushenko M.N., Thagapsoeva Zh.M., Bondarenko V.M. Regulation of microecological intestinal disorders in newborns with perinatal pathology with the new probiotic bifidumbacterin forte. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology [Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii]. 1997; (6): 18–22. (in Russian)
13. Petrova N.A., Tolkacheva T.V., Klyasova G.A., Abakumov E.M. Correction of intestinal dysbiosis with probiotic bifidumbacterin forte. Novoe v transfuziologii [New in transfusiology]. 1999; (2): 57–61. (in Russian)
14. Grigor'ev A.V., Bondarenko V.M. Development and clinical evaluation of the probiotic bifidumbacterin forte. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology [Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii]. 1997; (3): 92–6. (in Russian)
15. Bondarenko V.M., Maculevich T.V. Intestinal dysbiosis as a clinical laboratory syndrome: current state of the problem. Moscow: GEOTAR-Media, 2006. 304 p. ISBN 978-5-9704-0430-0. (in Russian)
16. Feklisova L.V. Probiotics containing bifidobacteria in the practice of treating infectious patients. Kremlevskaja meditsina [Kremlin Medicine Journal]. 2003; (4): 67–70. (in Russian)
17. Aleshkin V.A., Afanas'ev S.S., Karaulov A.V. Microbiocenoses and human health. Moscow: Dinastiya, 2015: 548 p. ISBN 978-5-98125-099-6. (in Russian)
18. Li X., Liu L., Cao Z., Li W., Li H., Lu C., et al. Gut microbiota as an «invisible organ» that modulates the function of drugs. Biomed Pharmacother. 2020; 121: 109653. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109653>
19. Tselipanova E.E., Rusanova E.V. Correction of dysbiotic abnormalities in children with acute respiratory disorders. Almanakh klinicheskoy meditsiny [Almanac of Clinical Medicine]. 2015; (42): 66–71. DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-42-66-71> (in Russian)