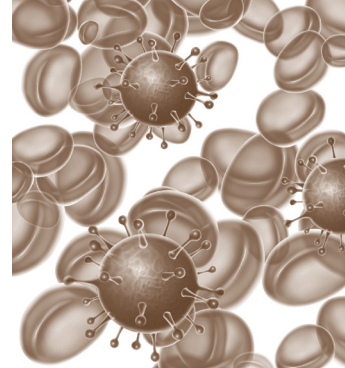


Результаты многоцентровых клинико-лабораторных исследований назначения сорбированного поликомпонентного препарата-пробиотика детям и взрослым при инфекционной патологии



Л.В. Феклисова¹,
Н.Д. Ющук²,
Г.К. Аликеева²

¹ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

²ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Анализ результатов многоцентровых клинико-лабораторных исследований, в которых проводились многолетние наблюдения эффекта пробиотика Флорин® форте 1518 госпитализированным пациентам (дети и взрослые), подтвердил эффективность препарата и не выявил каких-либо побочных действий. Флорин® форте сокращает сроки клинических проявлений острых кишечных инфекций, острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей (включая

острый тонзиллит), респираторного микоплазмоза, способствует элиминации возбудителя, нормализации показателей микробиоты кишечника, ротоглотки, местного иммунитета, а также формированию адаптивного иммунного ответа. Обосновано назначение препарата детям с отягощенным преморбидным состоянием. Возможно применение Флорина® форте как этиопатогенетического средства при ротавирусной инфекции у пациентов с развившейся лактазной недостаточностью.

Ключевые слова:
острые кишечные инфекции, острые респираторные инфекции, острый тонзиллит, микоплазменная инфекция, сорбированные пробиотики, Флорин® форте

Multicentre clinical trials results of adding polycomponent sorbed probiotic to children and adults with infectious diseases

L. V. Feklisova¹, N. D. Yushchuk²,
G. K. Alikeeva²

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky

²Moscow State University of Medicine and Dentistry

Analysis of Florin forte (polycomponent sorbed probiotic) multicenter clinical data were performed on 1518 children and adults patients confirmed the efficiency of this probiotic and lack of significant side effects. Administration of Florin forte in adults and children at with acute gut infection, acute respiratory disease (including tonsillitis), respiratory mycoplasmosis caused reduction in duration of gut

dysfunctions symptoms, enhanced pathogen elimination, normalization of gut and oropharyngeal microflora and modulate the immunological status. In children groups with impaired premorbid function the administration of Florin forte caused significant improvements. As etiopathogenetic therapy it can be used in patients with rotavirus infection with secondary lactose intolerance.

Keywords:
acute gut infections, acute respiratory disease, acute tonsillitis, mycoplasmosis sorbed probiotics, Florin forte

В последние десятилетия проведено много исследований, результаты которых подтвердили значимость влияния микробиологических сдвигов на здоровье человека и охарактеризовали нарушения качественного и количественного состава микрофлоры при патологических состояниях. Неуклонно возрастает интерес к возможности коррекции такого рода рас-

стройств путем использования пробиотиков. Об этом свидетельствует увеличение числа публикаций в доступной литературе. Так, в базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed при поиске по запросу «probiotic» за 50-летний период до 2000 г. представлено 494 публикации, а за последние 5 лет – более 7 тыс. [1]. По данным Всемирной гастроэнтерологиче-

ской организации и результатам метаанализов, вводимые пробиотические штаммы оказывают достоверное положительное влияние на сокращение длительности инфекционных диарей [2–6]. В Российской Федерации успешно применяются такие препараты-пробиотики, как Бифидумбактерин, Бифидумбактерин форте®, Пробифор®, Лактобактерин, Аципол®, Бификол и др. [7]. Идет обсуждение нескольких путей повышения терапевтической эффективности пробиотической терапии: использование микроорганизмов с учетом их выделения из организма человека, выбор высокобиотехнологичных штаммов, обоснованность их взаимодействия между собой и в ассоциации с микроорганизмами человека. Менее изученным остается вопрос о сохранении жизнеспособности вводимых пробиотических штаммов и способах их доставки в нужные отделы кишечника [8–10].

С этих позиций и в связи с полученными новыми данными были рассмотрены результаты клинико-лабораторного многолетнего изучения у детей и взрослых эффективности применения отечественного сорбированного поликомпонентного пробиотика – лекарственного препарата для медицинского применения Флорин® форте.

Флорин® форте (регистрационное удостоверение ЛС-0022119) – единственный отечественный препарат, в состав которого входят основные представители облигатной микрофлоры кишечника человека – бифидобактерии и лактобактерии, синергично взаимодействующие друг с другом, а также единственный поликомпонентный пробиотик, в котором находятся микроколонии сорбированных по специальной технологии на частицах активированного угля бифидобактерий. Разработка технологий сорбирования микроколоний бифидобактерий позволила провести научные исследования, в которых было доказано, что колонизация бифидобактериями участка слизистой оболочки кишечника размером 1 мм² достигается при взаимодействии с ним клеточного агрегата, состоящего не менее чем из 20 клеток. Такое количество клеток создает условия, обеспечивающие их жизнедеятельность и размножение. Частицы сорбента, нагруженные бифидобактериями, способствуют сохранению их жизнеспособности при прохождении через желудочно-кишечный тракт, обеспечивая биодоступность и контролируемую доставку к месту адгезии. Процесс адгезии обуславливают как сами бактериальные клетки, так и свободная поверхность сорбента, взаимодействующая, согласно своим физическим параметрам, со слизистой оболочкой. Колонизация слизистой оболочки, осуществляющаяся за счет интенсивного размножения внесенных с препаратом бифидобактерий, обеспечивает ускоренное заселение кишечника бифидобактериями и восстановление биопленки, покрывающей слизистую оболочку [11]. В 1 пакете или капсуле препарата содержится не менее 50 млн колониеобразующих единиц (5×10^7 КОЕ) сорбированных бифидобактерий и не менее 5×10^7 КОЕ лактобактерий. Производственные штаммы *Bifidobacterium bifidum* № 1, выделенный от человека, и *Lactobacillus plantarum* 8P-A3, входящие в состав Флорина® форте, не являются генно-

модифицированными, депонированы в государственной Коллекции микроорганизмов Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Особенностью штамма *L. plantarum* 8P-A3 является высокая антагонистическая активность в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, в том числе стрептококков, золотистого стафилококка, кишечной и синегнойной палочек, клебсиелл [12]. В состав препарата входит лактоза (до 0,85 г в пакете и до 0,20 г в капсуле). Она необходима для роста облигатных бактерий кишечника, включая микроорганизмы, поступившие с препаратом.

Ранее было подтверждено преимущество монокомпонентных сорбированных пробиотиков Бифидумбактерин форте® и Пробифор® [13–15].

Цель работы – обобщить результаты многоцентровых клинико-лабораторных исследований по оценке применения отечественного сорбированного пробиотика Флорин® форте у пациентов (детей и взрослых) с инфекционной кишечной и респираторной патологией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В материалах представлены данные клинического наблюдения за 1518 пациентами, проходившими в период с 2002 по 2013 г. лечение по поводу кишечной и респираторной патологии в инфекционных стационарах ДГКБ №2 святого Владимира, ГКИБ № 2 г. Москвы и других муниципальных учреждениях. Все пациенты были обследованы однотипно рутинными методами исследования (общий анализ крови, мочи). Был взят кал для бактериологического посева и выявления бактериальных патогенов, рота- и норовирусов методами полимеразной цепной реакции, реакции латекс-агглютинации, хроматографического теста. Для уточнения отдельных положений (зависимость выбора пробиотика от возраста, этиологии инфекции и преморбидного статуса больных) в анализ включали данные ряда иммунологических тестов. Дополнительно изучали микрофлору кишечника, для этого использовали 2 метода: классический бактериологический и метод газожидкостной хроматографии с определением уровней короткоцепочечных жирных кислот (КЖК). Кроме того, определяли общее содержание углеводов в фекалиях, проводили рН-метрию испражнений и копроцитоскопию. Дополнительные исследования выполняли в рамках фрагментов диссертационных работ в соответствии с предъявляемыми требованиями [16–22]. Все пациенты получали общепринятую традиционную для стационара терапию, лечебное питание, по показаниям – антибактериальные и симптоматические средства. С первого дня поступления в стационар рандомизированным группам больных в соответствии с инструкциями по применению назначали либо Флорин® форте (основные группы), либо другие пробиотики (Аципол®, Бифидумбактерин, Линекс®, Энтерол®) (группы сравнения), либо пациенты совсем не получали пробиотики. Во всех наблюдениях сравниваемые контингенты больных были сопоставимы по возрасту, этиологии и тяжести инфекционной патологии, премор-

бидному состоянию, сроку начала лечения. В сравниваемых группах соблюдались следующие условия отбора: однородность, случайность отбора, использование одних и тех же методов обследования, одинаковые условия лечения. Статистический анализ данных проведен с использованием программ Microsoft Office Excel 2003, Statistica 6.0 и Биостатистика и подробно описан в анализируемых работах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее крупные исследования включают данные контингента больных с острыми кишечными инфекциями (ОКИ), что обусловлено особой значимостью нарушений микроэкологии кишечника, связанных кроме всего прочего с непосредственным поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Результаты применения Флорина® форте при ОКИ были проанализированы у 1047 пациентов (в группах сравнения назначали другие пробиотики, антибактериальные препараты). Итоговые результаты нескольких наблюдений позволили сделать заключение о положительном влиянии препарата в группе пациентов, получавших Флорин® форте, как в отношении продолжительности клинических проявлений, так и согласно результатам лабораторных исследований.

При обобщении результатов исследований, опубликованных в работах авторов, наблюдавших пациентов в возрасте до 3 лет при среднетяжелой форме водянистой диареи различной этиологии, с преобладанием (до 70%) ротавирусной инфекции, были выявлены сходство в отношении сроков устранения симптомов интоксикации и нормализации стула, а также достоверные различия по этим показателям при сравнении полученных данных с результатами групп сравнения (см. таблицу).

Темпы нормализации стула при применении Флорина® форте были быстрее, чем в группах сравнения. В ряде исследований в группах пациентов, получавших Флорин® форте, нормализация стула к моменту выписки происходила у 100% больных, в группах сравнения это происходило не у всех пациентов, чаще нормализация стула не наблюдалась у пациентов, находившихся на антибиотикотерапии [16, 20]. В связи с отсутствием нормализации стула требовалась смена терапии. Равенство исходных параметров включения в группы позволило констатировать,

что ускорению исчезновения клинических проявлений диареи способствовало назначение Флорина® форте.

Клинические преимущества использования Флорина® форте в лечении ротавирусной диареи проявились в быстром уменьшении потерь жидкости, что способствовало сокращению сроков исчезновения эксикоза и нормализации стула.

Проведенное исследование [22] позволило сделать вывод о том, что назначение Флорина® форте детям младше 1,5 года с вирусной ОКИ способствует сокращению продолжительности болевого синдрома и оптимизации микробиологического баланса в периоде ранней реконвалесценции. Назначение Флорина® форте детям старше 1,5 года с вирусной ОКИ (при сравнении данных с действием других препаратов: Аципол® и Линекс®) способствует сокращению продолжительности водянистой диареи на 1 день [стандартизованная мера эффективного размера (RMSSE) = 0,53 при 95% доверительном интервале 0,15–0,79].

Для оценки эффективности применения Флорина® форте при бактериальных кишечных инфекциях был выполнен отдельный анализ клинико-лабораторных показателей у 51 больного в возрасте от 6 мес до 11 лет с убедительной клинической картиной инвазивной диареи (гемоколит – у 76,5%). У 63% детей кишечная инфекция протекала на фоне отягощенного преморбидного состояния, у 67% – на фоне сопутствующих заболеваний. Наиболее часто регистрировались: отягощенный аллергический анамнез и частые острые респираторные заболевания (ОРЗ), перенесенные накануне инфекции. У детей с инвазивной диареей, получавших Флорин® форте с первого дня лечения, в отличие от группы сравнения, получавшей Аципол®, отмечено достоверно значимое повышение уровня всего спектра КЖК в фекалиях, что позволило сделать вывод о благоприятном влиянии Флорина® форте на состояние микробиоты кишечника даже на фоне антибактериальной терапии. Существенной разницы в продолжительности симптомов болезни в пределах стартового курса лечения не выявлено. Однако при использовании Флорина® форте вероятность нормализации стула к моменту окончания лечения составила 96%, а при применении Аципола® – 73% ($p=0,05$, чувствительность 0,64). В соответствии с результатами количественного анализа соотношения «польза/риск», было выявлено, что риск неэффективности терапии

Таблица 1. Длительность основных клинических проявлений острых кишечных инфекций у детей в возрасте до 3 лет

Ссылка	Препарат, применяемый в группе	Общетоксический синдром (продолжительность в днях)		День нормализации стула
		интоксикация	лихорадочная реакция	
[16]	Флорин® форте	2,36±0,20	1,70±0,22	5,23±0,26
	Бифидумбактерин	3,39±0,28*	2,05±0,38	5,85±0,39
	Антибиотики	4,06±0,32*	2,62±0,28*	7,41±0,35*
[17, 23]	Флорин® форте	2,52±0,16	1,91±0,18	4,23±0,25
	Аципол®	3,54±0,22*	2,51±0,16*	6,47±0,22*
[20]	Флорин® форте	2,5±0,1	2,5±0,2	4,4±0,2
	Аципол®	2,7±0,1	2,0±0,2*	5,7±0,2*
	Энтерол®	3,2±0,1*	2,6±0,2	6,3±0,3*

* – отличия данных от показателей группы, получавшей Флорин® форте, достоверны при $p<0,05$.

при условии назначения Флорина® форте сокращается на 85% (сокращение относительного риска), при этом абсолютная величина сокращения риска неэффективности лечения была равна 23% (сокращение абсолютного риска). Другими словами вероятность того, что стул не нормализуется, по сравнению с вероятностью благоприятного эффекта препарата, была в 9 раз ниже в группе пациентов, получавших Флорин® форте [24].

При оценке эффективности применения терапевтических средств не менее важно, помимо влияния на темпы снижения тяжести заболевания, учитывать *длительность элиминации возбудителя*.

Для ротавирусной инфекции как одной из самых распространенных и высококонтагиозных кишечных инфекций у детей эта проблема приобретает особое значение. Большинство исследователей констатирует, что почти у половины пациентов при выписке из стационара продолжается выделение ротавирусов с фекалиями [20, 25, 26].

При обследовании 133 детей первых 3 лет жизни, направленных в стационар с водянистой диареей, были использованы 3 диагностических метода для выявления в фекалиях антигена ротавируса (высокочувствительный иммунохроматографический метод, иммуноферментный анализ и реакция непрямого гемагглютинации как возможные полуколичественные методы определения вирусной нагрузки). В итоге в 96 случаях результат был положительный. Индекс согласия составил $k=0,49$, что свидетельствовало о надежности выбранных методов [20]. У пациентов, получавших лактосодержащие пробиотики (Флорин® форте и Аципол®), элиминация и снижение титра антигена происходили в среднем на $7,8 \pm 0,3$ сут, у лечившихся Энтеролом® – на $9,0 \pm 0,6$ сут, а на фоне антибиотикотерапии – на $9,8 \pm 0,8$ сут. При определении относительного риска ($RR=1,3$) вероятность элиминации и снижения уровня антигена возрастала в 1,3 раза у принимавших лактосодержащие пробиотики по сравнению с теми, кто их не принимал. В ходе выполнения корреляционного анализа была установлена обратная

связь между длительностью диареи и сроками элиминации ротавирусов. В микробиологических исследованиях определена прямая связь прироста уровней лактобацилл и полноценной кишечной палочки с элиминацией и снижением титров ротавирусного антигена [20]. При сопоставлении результатов санации больных, получавших Аципол® или Флорин® форте, наблюдалось статистически достоверное снижение уровня ротавирусного антигена в обеих группах на момент выписки, однако достоверно более низкий уровень антигена был у больных, получавших Аципол® ($0,8 \pm 0,2$ против $1,8 \pm 0,3$ ед/г, $p=0,008$) [24]. Можно предположить, что в saniрующем эффекте существенную роль играет введение достаточного количества лактобацилл *L. acidophilus*.

Лечение больных ОКИ более успешно в случаях использования терапевтических мероприятий, предусматривающих устранение сопутствующих патологий, выявляемых в течении болезни. Наличие лактазной недостаточности, особенно часто встречающейся при ОКИ у пациентов первых лет жизни, пролонгирует кишечные расстройства [17, 27]. При включении в терапию детей первых 3 лет жизни с выявленной ОКИ, сопровождавшейся лактазной недостаточностью, Флорина® форте (основная группа) и Аципола® (группа сравнения), определялась тенденция к снижению уровня углеводов в кале. При выполнении повторного анализа высокий уровень (1–2% и >2%) не выявлялся вовсе. Однако нормализация показателей в 2 раза чаще происходила у детей, получавших Флорин® форте (рис. 1).

Различия в сроках восстановительных процессов между группами особенно отчетливы были для больных первого года жизни, что особенно важно, так как именно у этого контингента более часто встречается лактазная недостаточность. Быстрое снижение уровня углеводов в испражнениях больных ОКИ, коррелирующее с динамикой заболевания, и отсутствие отклонений при исследовании уровня амилазы крови, позволили утверждать, что развитие лактазной недостаточности при ОКИ у детей носит вторичный характер. Включение в комплексную терапию среднетяжелых форм ОКИ Флорина® форте, обладающего

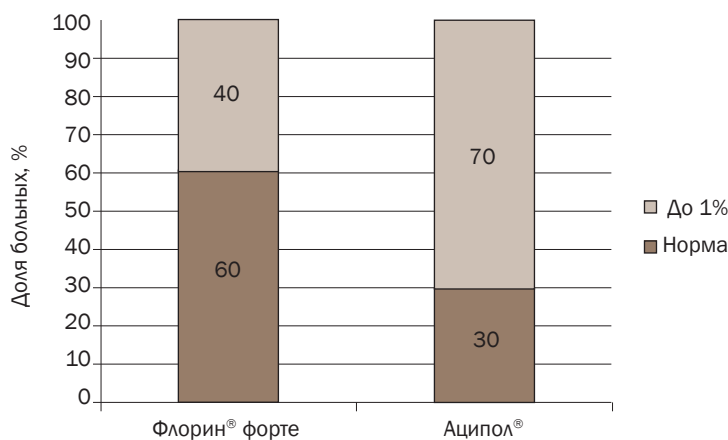


Рис. 1. Содержание углеводов в кале пациентов на фоне проводимого лечения при использовании различных схем терапии

ферментативной активностью, в отличие от монокомпонентных бифидо- и лактосодержащих пробиотиков, способствует более быстрому и выраженному купированию дисахаридазной (лактазной) недостаточности [17, 23]. У детей с вирусной диареей не выявлено усугубления клинико-лабораторных признаков лактазной недостаточности. Напротив, отмечалось ускоренное восстановление ферментации углеводов, коррелирующее с более быстрыми темпами выздоровления. Препарат Флорин® форте можно использовать как единственное средство этиопатогенетического лечения ротавирусного гастроэнтерита у пациентов с лактазной недостаточностью.

Специфическая иммунная защита слизистых оболочек кишечника реализуется при участии лимфоидных органов. Нормальная аутофлора оказывает антигенное воздействие на слизистую оболочку кишечника, стимулируя лимфоидный аппарат через непосредственное влияние на дифференцировку Т- и В-лимфоцитов [10, 28–30]. Разработка и применение многокомпонентных бактериальных биологических препаратов теоретически обоснованы оптимизацией эффекта устранения нарушений микрофлоры, интенсификацией антагонистической активности, нормализацией процессов пищеварения и иммунокоррекцией.

Для выявления *иммунных сдвигов* при диареях и определения влияния на иммунологические показатели приема пробиотиков был проведен анализ данных клинического наблюдения за 93 детьми в возрасте до 3 лет (41,9% – дети первого года жизни). Преобладала ротавирусная инфекция. В 77,4% случаев заболевание протекало в среднетяжелой, в 21,5% – в легкой форме [16].

По отношению к референсным значениям показатели иммунного ответа при поступлении у всей группы больных характеризовались снижением абсолютного числа Т-лимфоцитов, их субпопуляций (Т-хелперы, Т-супрессоры) и В-лимфоцитов в сочетании с недостаточным уровнем IgA и избыточным IgM. Кроме того, наблюдалось ослабление фагоцитарного звена иммунитета в сочетании со снижением уровня бифидо- и лактобактерий в кале. Индекс иммунорегуляции соответствовал норме. Это было обусловлено однонаправленностью изменений субпопуляций Т-лимфоцитов.

По сравнению с исходным уровнем при выписке у детей, получавших Флорин® форте, на фоне восстановления нормофлоры кишечника было выявлено статистически достоверное увеличение количества общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов, индекса иммунорегуляции, IgM, IgA и улучше-

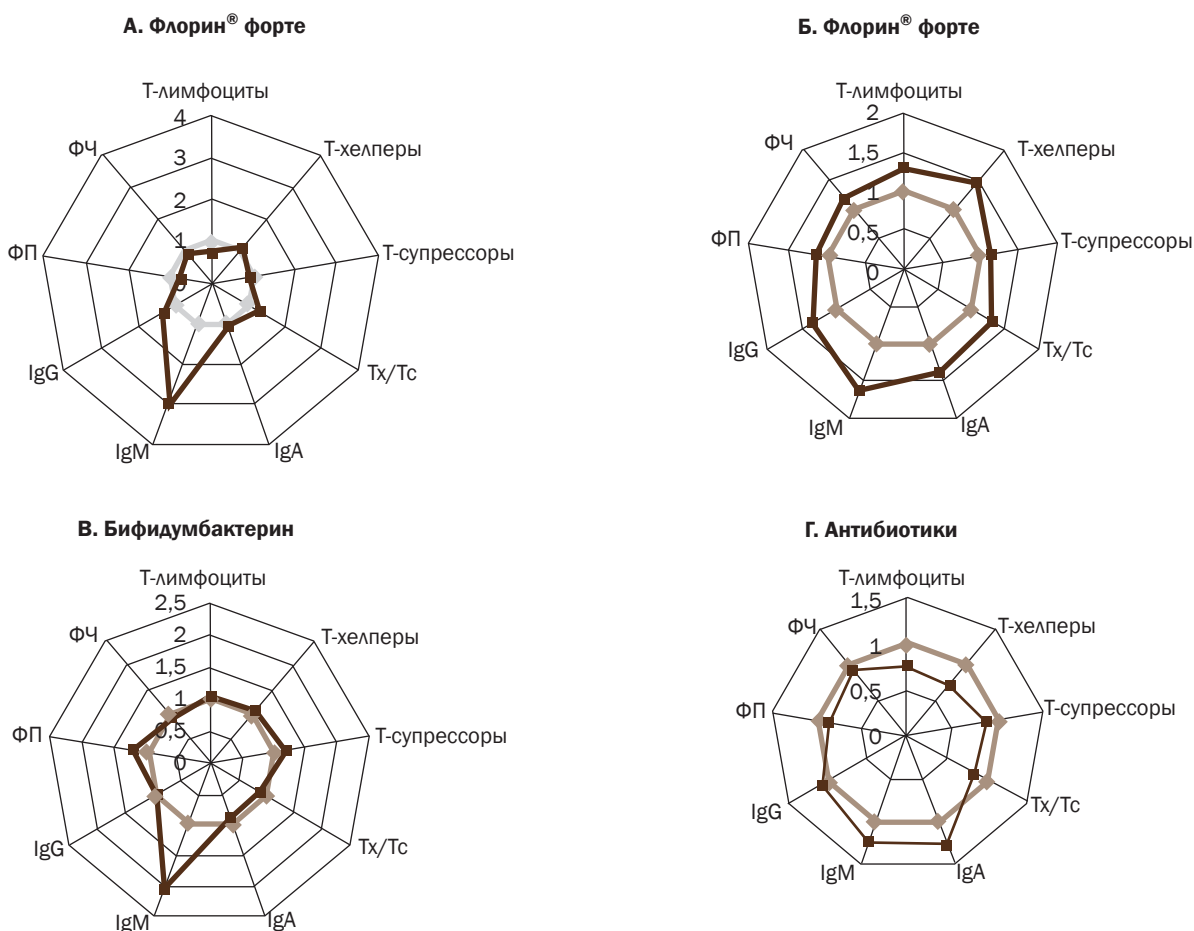


Рис. 2. Иммунологический статус больных после лечения: а) средние показатели против референсных значений, взятых за 1, в группе, получавшей Флорин® форте; б–г) средние показатели против результатов обследования в начальном периоде, взятые за 1, в группах, получавших: б) Флорин® форте, в) Бифидумбактерин, г) антибиотики
 ФП – фагоцитарный показатель; ФЧ – фагоцитарное число; Тх – Т-хелперы; Тс – Т-супрессоры.

ние показателей фагоцитоза с достоверным ростом числа фагоцитирующих клеток и тенденцией к повышению поглотительной способности фагоцитов. При использовании Бифидумбактерина восстановление нормофлоры происходило менее интенсивно и достоверно увеличился только фагоцитарный показатель. На фоне проведения антибиотикотерапии усугублялись дисбиотические расстройства и ухудшались показатели выявленного ранее иммунодефицитного состояния (снизилось содержание Т-хелперов и фагоцитарный показатель) (рис. 2) [16].

Данные копроцитограмм во всех проведенных исследованиях подтверждали, что после применения Флорина® форте выявлялись статистически значимая нормализация пищеварительной функции ЖКТ и устранение признаков воспаления [16, 17, 20, 22–24].

В целом можно заключить, что использование Флорина® форте способствовало восстановлению численности микробных популяций у детей как с вирусными (преимущественно ротавирусными), так и с бактериальными ОКИ (преобладал сальмонеллез). Флорин® форте обеспечивал ускоренное восстановление популяций облигатных бактерий в толстой кишке (бифидобактерии, лактобактерии, типичная кишечная палочка), снижение уровня условно-патогенных микроорганизмов (УПМ), в том числе стафилококков и грибов рода *Candida*, а также транзитной гемолизирующей микрофлоры, поддерживающей воспалительный процесс в кишечнике. Клиническому эффекту препарата сопутствовало снижение показателей дисбиотических нарушений [16, 17, 20, 22–24].

В результате углубленного клинико-лабораторного исследования, включающего определение КЖК в кале, свидетельствующих о метаболической активности анаэробной микрофлоры кишечника, была установлена связь с наличием фоновой патологии, к которой относились такие анамнестические факторы риска, как ОРЗ и ОКИ (перенесенные за 2 мес до госпитализации), частые повторные ОРЗ, кишечные дисфункции в анамнезе, хроническая патология ЖКТ и ЛОР-органов. Разнообразные факторы риска способствуют формированию особенностей симптомокомплекса ОКИ (выраженности

воспалительной реакции, осмотического компонента, болевого и диарейного синдромов), а также развитию структурного дисбиоза с дефицитом сахаролитической и преобладанием протеолитической активности анаэробной микрофлоры. На рис. 3 представлены результаты сравнения данных групп пациентов, получавших Флорин® форте и Аципол®: средние абсолютные значения концентрации уровня КЖК после лечения. Результаты проведенного исследования позволили сделать вывод о том, что Флорин® форте является наиболее эффективным препаратом выбора для лечения любых категорий пациентов с ОКИ [22, 24, 31].

Взрослым пациентам Флорин® форте назначали в период реконвалесценции ОКИ (60 пациентов) [18]. Проведено сравнение клинической эффективности различных лекарственных форм – капсулы и порошок для приема внутрь (60 человек) [32].

После перенесенной ОКИ у ряда пациентов сохраняются статистически значимые микробиологические нарушения, требующие пролонгации курса пробиотической терапии. Неполное восстановление микрофлоры кишечника отмечается даже спустя 1–2 года после перенесенной ОКИ [33]. Доминирующими клиническими признаками у взрослых через 1–2 нед после нормализации стула являлись снижение уровня бифидобактерий ($98,80 \pm 1,2\%$), количественное и/или качественное изменение состава *E. coli* ($89,02 \pm 3,45$). Величина дисбиотических сдвигов от этиологии ОКИ не зависела. Назначение Флорина® форте в период реконвалесценции, особенно при приеме антибиотиков в остром периоде ОКИ, способствовало ускорению процессов реабилитации. Установлено клинико-микробиологическое преимущество назначения 10-дневного курса Флорина® форте по сравнению с моноштаммовым пробиотиком Бифидумбактерин. Клинический эффект соответствовал более интенсивному росту содержания бифидобактерий, коли-флоры, лактобацилл и исчезновению УПМ, что способствовало улучшению или нормализации состава микрофлоры кишечника через 2 нед приема у 96,7% пациентов против 70% в группе сравнения ($p < 0,01$) [18].

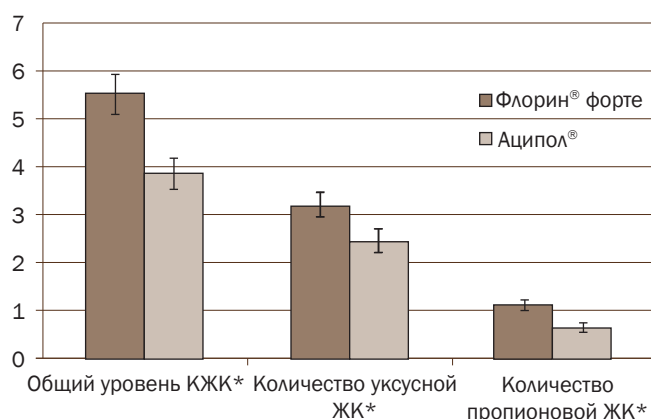


Рис. 3. Средняя абсолютная концентрация уровня короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) после лечения у больных, получавших Флорин® форте и Аципол®

* Статистически достоверные различия между группами, $p < 0,05$.

Считается, что капсула – более удобная форма приема препарата для взрослых и подростков.

Исследование назначения капсульной (1-я группа) и порошковой (2-я группа) лекарственных форм препарата Флорин® для приема внутрь проводили при его включении в комплексное лечение среднетяжелой формы ОКИ неустановленной этиологии [32]. В обеих группах было по 30 пациентов (средний возраст $27,9 \pm 0,8$ и $29,6 \pm 0,7$ года соответственно). Статистически значимых отличий в исходной клинической картине заболевания между группами не наблюдалось. Пациентам не назначали антибактериальные препараты, сорбенты и другие пробиотические микроорганизмы. Выявлено однотипное положительное влияние обеих лекарственных форм препарата Флорин® форте как на динамику клинических симптомов, так и на динамику количественно-качественного состава микрофлоры кишечника. При применении препарата отмечался достаточно быстрый клинический эффект: продолжительность лихорадки составила $1,07 \pm 0,02$ дня у пациентов, получавших капсулы, и $1,23 \pm 0,03$ дня – у пациентов, получавших порошок. Сроки интоксикации составили $2,33 \pm 0,04$ и $2,30 \pm 0,06$ дня, болевого синдрома – $2,37 \pm 0,05$ и $2,33 \pm 0,05$ дня, метеоризма – $2,87 \pm 0,05$ и $2,97 \pm 0,06$ дня, водянистой диареи – $1,20 \pm 0,03$ и $1,27 \pm 0,03$ дня соответственно ($p > 0,05$). Нормализация стула характеризовалась не только появлением однократного оформленного стула, но и отсутствием всех симптомов ОКИ и наступила на $3,83 \pm 0,05$ дня в 1-й группе и $3,90 \pm 0,06$ дня во 2-й. В начальном периоде ОКИ до начала лечения (по сравнению с референсными значениями) было выявлено снижение уровня основных облигатных микроорганизмов – бифидо- и лактобактерий, повышение количества типичных кишечных палочек, наличие ассоциаций УПМ. После лечения обеими лекарственными формами препарата у всех пациентов отмечалась положительная динамика количественного и качественного состава микрофлоры кишечника: достоверно повышалось количество бифидобактерий ($8,0 \pm 0,02$ lg КОЕ/г у пациентов, получавших капсулы, и $7,9 \pm 0,03$ lg КОЕ/г у пациентов, получавших порошок) и лактобактерий ($7,1 \pm 0,03$ и $7,0 \pm 0,03$ lg КОЕ/г соответственно), снижалось и приближалось к референсным значениям количество типичных кишечных палочек ($8,4 \pm 0,03$ и $8,3 \pm 0,04$ lg КОЕ/г), достоверно снижалось количество факультативных микроорганизмов – лактозонегативных кишечных палочек, клебсиелл пневмонии, энтеробактерий, коагулазонегативных и золотистых стафилококков, исчезали ассоциации УПМ. Результаты анализа копрограмм в динамике свидетельствовали о снижении уровня воспалительного процесса в кишечнике и улучшении пищеварения на фоне проводимого лечения.

Таким образом, обе лекарственные формы препарата Флорин® форте продемонстрировали высокую эффективность. Статистически значимых отличий результатов приема обеих лекарственных форм (капсулы и порошок для приема внутрь) не выявлено. Побочного действия и нежелательных явлений при приеме обеих лекарственных форм препарата Флорин® форте не отмечено.

Оценка эффективности включения Флорина® форте в терапию 471 ребенка в возрасте от 3 мес до 14 лет (стационарных пациентов с респираторной патологией) основана на результатах клинического наблюдения за 5 группами пациентов: при острых респираторных инфекциях – с определением клинической (135 пациентов) и клинико-микробиологической (111 пациентов) эффективности, при остром тонзиллите – оценка клинической (89 пациентов) и клинико-микробиологической эффективности (82 пациента). Отдельное исследование было посвящено респираторной микоплазменной инфекции (54 пациента) [21, 24, 34].

Всем детям при поступлении назначали патогенетическую и симптоматическую терапию, по показаниям – антибактериальное лечение. Флорин® форте применяли с первого дня поступления в стационар в возрастной дозировке курсом 5–7–10 дней.

На момент госпитализации у всех больных регистрировались катаральные явления, у большинства – симптомы интоксикации. На фоне лечения Флорином® форте у пациентов с ОРЗ достоверно ($p < 0,05$) быстрее купировались катаральные признаки (ринит, гиперемия зева, кашель) и признаки интоксикации (рис. 4).

С учетом клинической эффективности Флорина® форте пациенты с ОРЗ реже нуждались в антибактериальной терапии (70,3% против 83,3%). Отмечено также достоверное сокращение сроков стационарного лечения – $4,43 \pm 0,19$ против $6,03 \pm 0,25$ дня ($p < 0,001$).

Заболевание у детей с острым тонзиллитом начиналось внезапно и протекало в среднетяжелой форме. Обращали на себя внимание высокая частота отягощенности преморбидного состояния (52,4%) и наличие множественных гнойно-воспалительных очагов (паратонзиллит, паратонзиллярный абсцесс, стоматит, синусит, отит). Воспалительные изменения со стороны ротоглотки характеризовались яркой гиперемией слизистой оболочки, увеличением размеров небных миндалин с гнойными наложениями. Воспалительный процесс в ротоглотке у большинства детей (63,4%) сопровождался болезненностью при глотании. Реакция со стороны регионарных лимфатических узлов регистрировалась у 97,6% больных в виде их увеличения.

Анализ полученных данных показал, что в основной группе больных, получавших Флорин® форте, достоверно короче, чем в группе сравнения ($p < 0,05$), были продолжительность лихорадки, явлений интоксикации и таких воспалительных симптомов со стороны ротоглотки, как гиперемия слизистой оболочки и наложения на миндалины (рис. 5).

Применение Флорина® форте не вызывало у наблюдавшихся больных побочных реакций, отмечена хорошая переносимость препарата.

Можно полагать, что значительную роль в облегчении течения болезни играют более быстрые темпы восстановления, прежде всего микробиоценоза слизистых оболочек ротоглотки, и четкая тенденция к нормализации микрофлоры кишечника.

Только у получавших Флорин® форте пациентов с ОРЗ отмечалась тенденция к росту ассоциаций облигатных

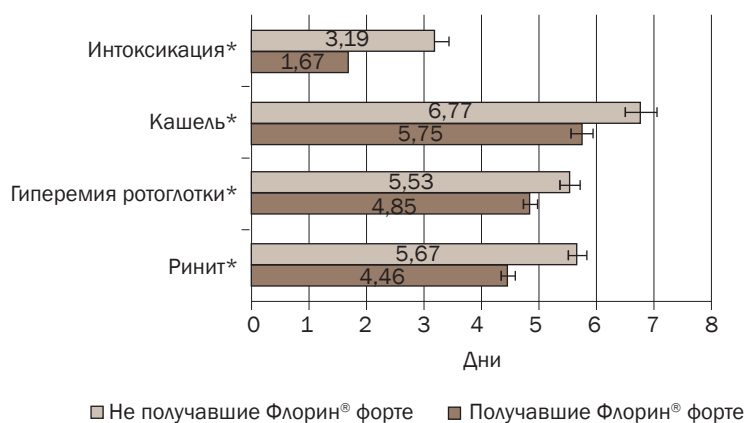


Рис. 4. Средняя продолжительность основных клинических проявлений острых респираторных заболеваний у больных, получавших и не получавших Флорин® форте
 *Статистически достоверные различия между группами, $p < 0,05$.

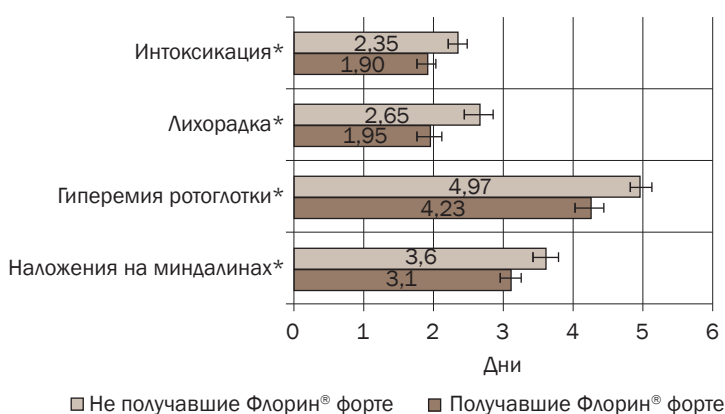


Рис. 5. Средняя продолжительность основных клинических проявлений острого тонзиллита у больных, получавших и не получавших Флорин® форте
 *Статистически достоверные различия между группами, $p < 0,05$.

микроорганизмов, снижению ассоциаций представителей добавочной микобиоты и снижению уровней золотистого стафилококка и энтеробактерий на слизистых оболочках ротоглотки (рис. 6).

Сдвиги в микробиоценозе кишечника, выявленные у $1/3$ больных обеих групп в начальном периоде, к выписке (5–10-й день) уменьшались только у получавших Флорин® форте. Отрицательная динамика наблюдалась только у лиц, не получавших пробиотик. Важно отметить, что была выявлена статистически достоверная разница между группами в отношении выявления грибов рода *Candida* после проведенного лечения (18,9% против 53,3%, $p < 0,01$).

При остром тонзиллите у всех больных не только значительно чаще, чем при ОРЗ, выявлялось нарушение качественно-количественного состава микрофлоры ротоглотки и кишечника, но и темпы восстановления микробиоценоза были более медленными, чем у больных с ОРЗ. Однако так же, как и при ОРЗ, положительная динамика восстановления микробиоценоза ротоглотки и кишечника отмечалась только после применения Флорина® форте (по сравнению с регистрацией отрицательных тенденций микробиологических данных в группе сравнения).

Результаты сравнительного анализа, проведенного в группах пациентов, получавших и не получавших Флорин® форте, свидетельствовали в пользу клинкомикробиологического преимущества назначения пробиотика в остром периоде респираторной патологии (у пациентов с ОРЗ, осложненным течением ОРЗ и острым тонзиллитом) [21, 24, 34].

В силу своей новизны особый интерес представляли положительные результаты оценки эффективности назначения Флорина® форте пациентам с респираторным микоплазмозом [21].

Известно, что возбудитель *M. pneumoniae*, используя различные механизмы адаптации для своей жизнедеятельности, способен влиять на состояние иммунной защиты, поэтому в терапевтических подходах необходимо решение таких вопросов, как длительность клинических проявлений, сроки персистенции. Клинико-лабораторные исследования, выполненные у 54 детей в возрасте от 1 года до 7 лет, больных респираторным микоплазмозом, включали проспективные наблюдения (3 мес после выписки из стационара), а также микробиологический и иммунологический анализ (показатели иммунного ответа характеризовали фагоцитарную активность и уровни иммуноглобулинов в слюне).

Пробиотик Флорин® форте получили 27 пациентов. 27 больных, не получавших препарат, составили группу сравнения. Флорин® форте назначали с первого дня поступления в стационар по 1 пакету 3 раза в день до еды. Курс лечения составил 10 дней.

Отягощенное преморбидное состояние отмечалось у 70,4% пациентов, в том числе отягощенный аллергоанамнез – у 46,3%. Наблюдался высокий удельный вес часто болеющих детей (70,4%). У 11,1% пациентов при поступлении выявлялась сопутствующая патология (анемия, инфекция мочевыводящих путей, бронхиальная астма), у 27,8% – осложненное ЛОР-патологией течение ОРЗ (отит, синусит, гайморит).

У пациентов, получавших Флорин® форте, достоверно ($p < 0,05$) быстрее купировались катаральные симптомы: ринит, кашель, гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, признаки интоксикации, в том числе лихорадка (рис. 7).

Через 1 мес после выписки из стационара антиген *M. pneumoniae* в пробах крови часто обнаруживали у пациентов обеих групп. Но у пациентов группы сравнения, в отличие от лечившихся Флорином® форте, обнаруживалось увеличение количества антигена. Через 3 мес после выписки из стационара в основной группе антиген выявлялся у 2 из 6 пациентов, а в группе сравнения – у 4 из 5.

У пациентов, получавших Флорин® форте, наблюдалась ускоренная нормализация микрофлоры ротоглотки. Отмечено нарастание содержания нейссерий (от $4,93 \pm 0,51$ до $5,86 \pm 0,65$ lg КОЕ/мл, $p < 0,05$). При этом в группе сравнения отмечен существенный рост транзиторных микроорганизмов (90% против 47,8%, $p < 0,01$) и формирования монокультур (20% против 4,3% соответственно).

У получавших Флорин® форте пациентов отмечено повышение содержания бифидобактерий ($p < 0,05$), лактобактерий ($p < 0,05$) в кишечнике, снижение уровня УПМ. У 100% пациентов, не получавших пробиотик, высеивались УПМ: *Kl. pneumoniae* (50%), *P. aeruginosa* (16,7%), *Enterobacter* spp. (33,3%).

Об улучшении состояния защитных механизмов свидетельствовали показатели фагоцитоза и содержания иммуноглобулинов в слюне. Так, у пациентов, получавших Флорин® форте, фагоцитарный индекс снизился ($p < 0,05$), а индекс переваривания, наоборот, вырос ($p < 0,01$), что свидетельствовало о завершенности фагоцитоза. Кроме того, отмечалось повышение уровня секреторного IgA в слюне от $0,05 \pm 0,03$ до $0,125 \pm 0,03$ мкг/мл ($p < 0,05$). В группе сравнения эта тенденция не наблюдалась (от $0,06 \pm 0,04$ до $0,08 \pm 0,03$ мкг/мл, $p > 0,05$).

Результаты целого комплекса исследований свидетельствуют в пользу эффективности применения Флори-

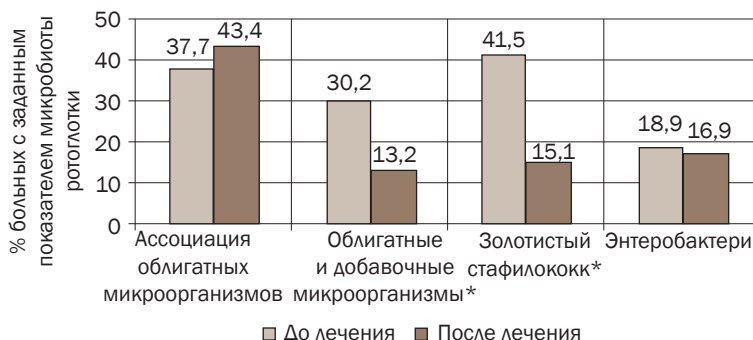


Рис. 6. Клинические показатели микрофлоры ротоглотки у больных острыми респираторными заболеваниями, получавших Флорин® форте

*Статистически достоверные различия до и после лечения, $p < 0,05$.

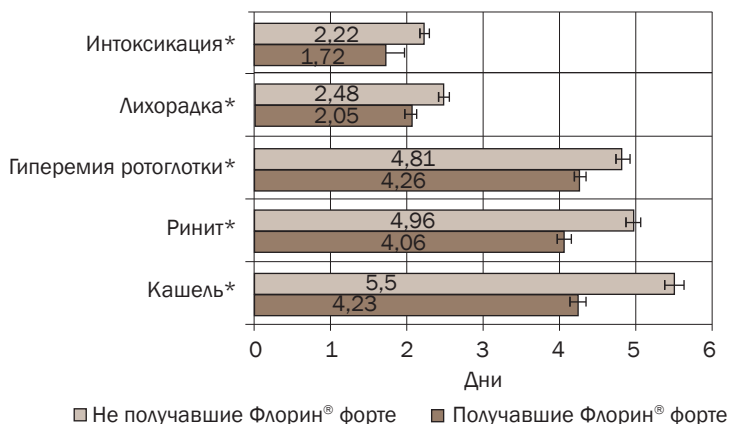


Рис. 7. Средняя продолжительность основных клинических проявлений у больных микоплазмозом, получавших и не получавших Флорин® форте

* $p < 0,05$.

на® форте при условии включения его в терапию с момента поступления больного в стационар, что приводит к корригированию показателей микробиологического и иммунологического дисбаланса, обуславливая элиминацию возбудителя и сокращение длительности клинических проявлений респираторного микоплазмоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты обобщающего анализа многолетних многоцентровых исследований по оценке применения сорбированного поликомпонентного пробиотика Флорин® форте подтвердили эффективность его назначения пациентам с инфекционной кишечной и респираторной патологией, отсутствие каких-либо нежелательных реакций и побочных действий.

В данной работе показана целесообразность включения Флорина® форте в терапию больных на ранних сроках кишечных инфекций, респираторных инфекций и острого тонзиллита для облегчения тяжести клинических проявлений и санации организма от возбудителя. Кроме того, обосновано назначение Флорина® форте детям с отягощенным преморбидным состоянием.

При кишечных инфекциях Флорин® форте сокращает сроки интоксикации и диарейного синдрома. Возможно его назначение как этиопатогенетического средства при ротавирусной инфекции пациентам с развившейся лактазной недостаточностью.

При респираторной патологии Флорин® форте снижает длительность лихорадочной реакции, интоксика-

ции и катаральных симптомов в верхних дыхательных путях.

Флорин® форте способствует нормализации показателей микробиоты кишечника, ротоглотки, местной иммунной защиты и формированию адаптивного иммунного ответа у детей при ОКИ и ОРЗ.

Выявлено преимущество использования Флорина® форте перед одновидовыми и несорбированными пробиотиками в отношении восстановления процессов метаболизма и пищеварения (состава КЖК и изоферментов) у больных ОКИ. Особенно это касается детей раннего возраста и больных с отягощенным преморбидным состоянием.

Выявлен положительный эффект Флорина® форте на течение респираторного микоплазмоза у детей, выраженный в снижении длительности клинических проявлений, усилении функционирования защитных механизмов (фагоцитарная активность, уровень секреторного IgA в слюне) и наблюдаемой тенденции к сокращению времени персистенции возбудителя в крови.

Назначение Флорина® форте взрослым лицам в период реконвалесценции после ОКИ оказывает положительный эффект на сроки выздоровления, способствует восстановлению показателей микрофлоры кишечника, предупреждает обострение кишечного синдрома.

Установлена клинико-лабораторная эффективность препарата Флорин® форте в виде капсул, которая по эффективности не отличается от многократно применяемой лекарственной формы препарата в виде порошка для приема внутрь.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Феклисова Людмила Владимировна – доктор медицинских наук, профессор курса детских инфекционных болезней ФУВ ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Ющук Николай Дмитриевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, президент ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

E-mail: prof.uyshuk@gmail.com

Аликеева Гайний Каппасовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

ЛИТЕРАТУРА

1. Поиск по запросу «probiotic» [доступ 19 декабря 2014 г.]: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=probiotic>
2. World Gastroenterology Organisation Practice Guideline – Probiotics and Prebiotics – May 2008. URL : <http://www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html>
3. Allen S.J., Martinez E.G., Gregorio G.V., Dans L.F. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – Is. 11:CD003048. doi: 10.1002/14651858.CD003048.pub3.
4. Guandalini S. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea // J. Clin. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 45, suppl. – P. S149–S153.
5. Vandenas Y., Huys G, Daube G. Probiotics: an update // J. Pediatr. (Rio J). – 2014. [http:// dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.08.005](http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.08.005).
6. Floch M.H. Recommendations for probiotic use in humans-a 2014 update // Pharmaceuticals (Basel). – 2014. – Vol. 10, N 7. – P. 999–1007. doi: 10.3390/ph7100999.
7. Осипова И.Г., Евлашкина В.Ф., Сакаева И.В., Сакаева Е.И. К вопросу разработки стандартов качества на иммунобиологические лекарственные средства – пробиотики // Ведомости НЦ ЭСМП. – 2013. – № 3. – С. 55–59.
8. Феклисова Л.В., Мескина Е.Р. Новое поколение сорбированных бифидосодержащих пробиотиков в педиатрической практике // Альманах клин. мед. – 2005. – № 8. – С. 329–338.
9. Белова И.В., Точилина А.Г., Соловьева И.В. и др. Использование цеолитов в составе иммобилизованных мультипробиотиков // Мед. альманах. – 2014. – № 2. – С. 74–77.

10. *Tojo R., Suárez A., Clemente M.G. et al.* Intestinal microbiota in health and disease: Role of bifidobacteria in gut homeostasis // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 7, N 20(41). – P. 15163–15176.
11. *Корвякова Е.Р., Болотов В.Д., Дорошенко Е.О., Караганова О.В.* Сорбированные пробиотики // *Современные технологии в диагностике, лечении и профилактике инфекционных болезней у детей: Материалы научно-практической конференции, посвященной 50-летию детского инфекционного отделения МОНКИИ.* – М., 2008. – С. 187–191.
12. *Tsapieva A., Duplik N., Suvorov A.* Structure of plantaricin locus of *Lactobacillus plantarum* 8P-A3 // *Benef. Microbes.* – 2011 Dec 1. – N 2(4). – P. 255–261. doi: 10.3920/BM2011.0030.
13. *Григорьев А.В., Бондаренко В.М., Абрамов Н.А. и др.* Разработка и клиническая оценка пробиотика «Бифидумбактерин форте» // *Журн. микробиол.* – 1997. – № 3. – С. 92–96.
14. *Ющук Н.Д., Аликеева Г.К.* Опыт клинического применения «Пробифора» у больных с пищевыми токсикоинфекциями в условиях стационара // *Новые лекарственные препараты.* – 2004. – Вып. 1. – С. 17–20.
15. *Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В.* Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 177–199.
16. *Середина Е.Ю.* Иммунологические аспекты при лечении детей, больных острыми кишечными инфекциями, пробиотиками // *Новые лекарственные препараты.* – 2005. – Вып. 12. – С. 28–39.
17. *Антоненко А.Н.* Лактазная недостаточность у детей раннего возраста, больных острыми кишечными инфекциями, основные методы ее коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 17 с.
18. *Караганова О.В.* Дисбиоз кишечника у реконвалесцентов острых кишечных инфекций и способы его коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 24 с.
19. *Савицкая Н.А.* Диагностика и характеристика оппортунистических инфекций у часто болеющих детей при острых респираторных заболеваниях и в периоде ремиссии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 24 с.
20. *Буланова И.А.* Обоснование применения лактосодержащих пробиотиков при острых водянистых диареях у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Архангельск, 2008. – 24 с.
21. *Хадисова М.К.* Клинико-лабораторные особенности, вопросы терапии микоплазменной инфекции (*Mycoplasma pneumoniae*) у детей с респираторной патологией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2013. – 24 с.
22. *Мескина Е.Р.* Оптимизация тактики применения иммунобиологических препаратов в лечении острых кишечных инфекций у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2013. – 48 с.
23. *Феклисова Л.В., Мескина Е.Р., Мацулевич Т.В. и др.* Эффективность комбинированного пробиотика «Флорин форте» при острых кишечных инфекциях // *Дет. инфекции.* – 2007. – № 1. – С. 65–69.
24. *Феклисова Л.В., Целипанова Е.Е., Мескина Е.Р. и др.* Клинико-лабораторная эффективность применения отечественного комбинированного пробиотика «Флорин форте» в комплексном лечении детей с инфекционной респираторной патологией и при острых кишечных инфекциях: Учебное пособие ГУ МОНКИИ им. М.Ф. Владимирского. – М., 2011. – 35 с.
25. *Тарасов И.Г.* Ротавирусная инфекция у детей, особенности диагностики и лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1992. – 24 с.
26. *Васильев Б.Я., Васильева Р.И., Лобзин Ю.В.* Острые кишечные заболевания. Ротавирусы и ротавирусная инфекция. – СПб.: Лань, 2000. – С. 154–155.
27. *Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г.* Современные рекомендации по лечению острого гастроэнтерита у детей // *Фарматека.* – 2014 – № 6. – С. 68–73.
28. *Бондаренко В.М., Рубакова Э.И., Лаврова В.А.* Иммуностимулирующее действие лактобактерий, используемых в качестве основы препаратов пробиотиков // *Журн. микробиол.* – 1998. – № 5. – С. 107–112.
29. *Quigley E.M.* Gut bacteria in health and disease // *Gastroenterol. Hepatol. (N.Y.).* – 2013 Sep. — Vol. 9, N 9. – P. 560–569.
30. *de Kivit S., Tobin M.C., Forsyth C.B. et al.* Regulation of Intestinal Immune Responses through TLR Activation: Implications for Pro- and Prebiotics // *Front. Immunol.* – 2014. – Feb 18. — Vol. 5. — P. 60; doi: 10.3389/fimmu.2014.00060. eCollection 2014.
31. *Феклисова Л.В., Мескина Е.Р., Ушакова А.Ю. и др.* Эффективность комбинированного препарата-пробиотика в стартовой терапии острых кишечных инфекций у детей // *Дет. инфекции.* – 2010. – № 2. – С. 42–46.
32. Эффективность препарата Флорин® форте при острых кишечных инфекциях у взрослых пациентов / Аликеева Г.К., Дорошенко Е.О., Цветкова Н.А., Мясникова М.А. // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: «Актуальные вопросы инфекционной патологии», посвященная 200-летию Казанского государственного медицинского университета и 90-летию кафедры инфекционных болезней КГМУ.* Казань, 8–10 окт. 2014 г. – Казань, 2014. – С. 10
33. *Лобзин Ю.В., Макарова В.Г., Корвякова Е.Р., Захаренко С.М.* Дисбактериоз кишечника (клиника, диагностика, лечение): Руководство для врачей. – СПб.: Фолиант, 2003. – С. 160–164.
34. *Феклисова Л.В., Целипанова Е.Е., Галкина Л.А. и др.* Эффективность комбинированного препарата-пробиотика в стартовой терапии острых кишечных инфекций у детей // *Дет. инфекции.* – 2010. – № 3. – С. 53–57.
35. *Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К.* Инфекционные болезни и эпидемиология: Учебник. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 375–379.
36. *Савенкова М.С., Савенков М.П.* Респираторный микоплазмоз у детей // *Лечебное дело.* – 2008. – № 1. – С. 9–14.
37. *Савенкова М.С., Савенков М.П., Самитова Э.Р. и др.* Микоплазменная инфекция: клинические формы, особенности течения, ошибки диагностики // *Вопр. совр. педиатрии.* – 2013. – № 6. – С. 108–114.