

Эффективность комбинированного сорбированного пробиотика у часто болеющих детей при острых респираторных заболеваниях

Е.Е. Целипанова

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Повышенная восприимчивость к острым респираторным заболеваниям (ОРЗ) и микроэкологические нарушения у детей являются причинами, обуславливающими повторную заболеваемость респираторными инфекциями, которые формируют категорию часто болеющих детей (ЧБД). Одним из перспективных направлений в комплексном лечении ЧБД, больных ОРЗ, является использование пробиотиков.

Цель. Оценка эффективности и безопасности комбинированного сорбированного пробиотика при лечении ОРЗ у детей, в том числе у ЧБД. Определение состояния микробиоценоза кишечника в динамике.

Материалы и методы. Обследовано 170 детей, в том числе 63,5% часто болеющих детей, в возрасте от 3-х мес. до 14 лет, больных ОРЗ, протекавшими в 79,4% случаев с обструкцией дыхательных путей. Изучено состояние микробиоценоза кишечника в динамике лечения.

Результаты и обсуждение. У детей, больных ОРЗ, в том числе у ЧБД, имели место дисбиотические нарушения кишечника, характеризовавшиеся сниженным содержанием бифидобактерий и лактобацилл, ростом лактозонегативных энтеробактерий, гемолизующей кишечной палочки и грибов рода *Candida*.

Заключение. Применение комбинированного сорбированного пробиотика в комплексной терапии детей, больных ОРЗ, способствовало клинической и микробиологической эффективности на фоне безопасности препарата.

Ключевые слова: дети, ОРЗ, микробиоценоз, дисбиоз, пробиотик.

Efficacy of combined sorbed probiotic in frequently ill children in cases of acute respiratory infections

E.E. Tselipanova

Increased susceptibility to acute respiratory infections (ARI) and microecological disorders in children are reasons for the re-incidence of respiratory infections and form the category of often ill children (FIC). One of the promising directions in the complex treatment of FIC, suffering acute respiratory infections is the use of probiotics.

The objective. Assess the efficacy and safety of combined probiotic in the treatment of acute respiratory infections in children, the determination of the state of intestine microbiocenosis in dynamics, including FIC.

Materials and methods. the study involved 170 children, including 63.5% of frequently ill children aged from 3 months. to 14 years, patients with acute respiratory infections, which occurred in 79.4% of cases with airway obstruction. The state of microbiocenosis of intestine in the dynamics of treatment.

Results and discussion. In children with acute respiratory infections, including the FIC took place dysbiotic disorders of the intestine, characterized by reduced content of bifidobacteria and lactobacilli growth lactosonegative enterobacteria, hemolyzing *E. coli* and *Candida*.

Conclusion. Use of combined probiotic sorbed in the complex therapy of children suffering from acute respiratory infections contributed to the clinical and microbiological efficiency against the background of the drug's safety.

Keywords: children, acute respiratory infections, microbiota, dysbiosis, probiotic.

В структуре инфекционной патологии острые респираторные заболевания (ОРЗ) продолжают занимать лидирующую позицию, вне зависимости от возраста, и составляют до 90% у

детей. До 85% от всех ОРЗ наблюдаются именно у часто болеющих детей (ЧБД) [1, 2]. Известно, что повышенная восприимчивость к ОРЗ регистрируется в раннем и дошкольном возрасте и от 15 до 30%

Целипанова Елена Евгеньевна, к.м.н.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2
e-mail: elena-tselip@yandex.ru

детей данной возрастной группы формируют категорию ЧБД. Частота повторных эпизодов респираторных заболеваний у ЧБД в среднем в 2,5-5 раз выше, чем у эпизодически болеющих детей (ЭБД). Несмотря на многочисленные исследования, посвященные проблемам ОРЗ у ЧБД, их профилактика и лечение остаются крайне сложной задачей и в настоящее время [3–5].

Повторные респираторные заболевания чаще регистрируются у детей с дисбиозом кишечника. При возникновении дисбиотических расстройств в биотопе кишечника нарушается его барьерная функция, отмечается снижение колонизационной резистентности, что приводит к снижению местного иммунитета в других биотопах организма. По данным многих авторов, дисбиотические нарушения в кишечнике регистрируются от 88,1% до 92–94% часто болеющих детей [6, 7].

С учетом роста в последние годы распространенности в детской популяции, в том числе у ЧБД, хронической патологии, способствующей ухудшению течения ОРЗ, особенно остро в педиатрической практике стоит проблема выбора лекарственного препарата, сочетающего многофункциональное действие, возможность применения совместно с другими препаратами и высокую безопасность [8].

Представляется перспективным направлением в комплексном лечении больных ОРЗ использование пробиотиков, механизм действия которых направлен на восстановление качественного и количественного состава нормальной микрофлоры, обладающей антагонистической активностью в отношении патогенов и условно-патогенных микроорганизмов [9]. Сорбированные пробиотики – современная группа медицинских иммунобиологических препаратов, разработанных на базе фундаментальных исследований по адгезии микроорганизмов и знаний о многогранном значении нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта для жизнедеятельности человека. Отличительной особенностью сорбированных пробиотиков является наличие в препаратах микроколоний бактерий нормофлоры на специально подобранных носителях. Структура сорбированного пробиотика позволяет ускоренными темпами восстанавливать микробиоценоз кишечника при различной патологии [10]. При нормально функционирующем микробиоценозе создаются условия для выполнения физиологических функций, способствующих стимуляции неспецифической резистентности макроорганизма и уменьшению продолжительности заболевания [11].

Цель исследования

Оценка эффективности и безопасности комбинированного сорбированного пробиотика при лечении ОРЗ у детей, в том числе у ЧБД. Определение состояния микробиоценоза кишечника в динамике.

Материалы и методы

Наблюдались 170 детей, больных острым респираторным заболеванием, установленным на основании клинических данных, при этом продолжительность катаральных явлений на момент включения не превышала 48 часов. Возрастной состав: от 3-х мес. до 3-х лет – 52,9%, от 3-х лет 1 мес. до 7 лет – 31,2% и старше 7 лет – 15,9% детей. В 35,3% случаев ОРЗ сопровождалось острым стенозирующим ларинготрахеитом и в 44,1% – обструктивным бронхитом. К группе ЧБД относилось 63,5% больных. Заболевание протекало в 92,9% случаев в среднетяжелой форме.

Критериями исключения из исследования были: установленная пневмония любой этиологии; наличие любых сопутствующих заболеваний, которые могли оказывать влияние на течение ОРЗ и/или оценку результатов лечения; гиперчувствительность к компонентам комбинированного пробиотика; использование каких-либо пробиотиков в течение 1 месяца, предшествовавшего включению в исследование; одновременное участие в других клинических исследованиях. До включения в исследование законными представителями пациента было подписано информированное согласие.

Комбинированный пробиотик – порошок для приема внутрь, представляет собой смесь микробной массы бактерий штамма *Bifidobacterium bifidum* № 1, сорбированных на частицах активированного угля, и микробной массы штамма *Lactobacillus plantarum* 8P-A3, лиофилизированную, смешанную с лактозой. В одном пакете содержатся: живые бифидобактерии – не менее 50 млн колониеобразующих единиц (5×10^7 КОЕ); живые лактобациллы – не менее 50 млн колониеобразующих единиц (5×10^7 КОЕ); лактоза – до средней массы 0,85 г.

Препарат назначался дополнительно к патогенетической и симптоматической терапии 110 пациентам (основная группа) по 1 пакетику 3 раза в день во время еды в течение 5–7 дней. У 60 пациентов (группа сравнения) пробиотики не применялись, остальная терапия соответствовала основной группе. При наличии признаков смешанной вирусно-бактериальной инфекции допускалась антибактериальная терапия. Пациенты в обеих группах были сопоставимы по возрасту, нозологическим формам, тяжести забо-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов в сравниваемых группах

Признак	Основная группа, n=110, n (%)	Группа сравнения, n=60, n (%)
Возраст:		
от 3 месяцев до 3 лет	56 (50,9)	34 (56,7)
от 3 до 7 лет	35 (31,8)	18 (30)
старше 7 лет	19 (17,3)	8 (13,3)
Клинический диагноз:		
острое респираторное заболевание	25 (22,7)	10 (16,7)
острый стенозирующий ларинготрахеит	40 (36,4)	20 (33,3)
обструктивный бронхит	45 (40,9)	30 (50)
Категория часто болеющих детей	73 (66,4)	35 (58,3)
Среднетяжелая форма заболевания	103 (93,6)	55 (91,7)
Тяжелая форма заболевания	7 (6,4)	5 (8,3)
День болезни на момент начала лечения*	2,75 ± 0,20	2,40 ± 0,18

* Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка ($\pm t$)

лечения и срокам начала лечения ($p > 0,05$, табл. 1).

Различия не достигли уровня статистической значимости по всем сравниваемым признакам ($p > 0,05$).

Клиническую эффективность лечения оценивали на основании динамики выраженности основных симптомов ОРЗ (лихорадка, интоксикация, катаральные изменения со стороны респираторного тракта), регистрируемых при помощи специально разработанной таблицы на протяжении всего периода лечения (5–7 дней). К критериям эффективности терапии относили сроки исчезновения симптомов ОРЗ, сроки выписки из стационара, а также отсутствие осложнений.

Микробиологическое исследование содержимого толстой кишки проводилось при поступлении в стационар и при выписке из стационара. Первичный посев проб клинического материала осуществляли количественным методом, идентификацию выделенных микроорганизмов – общепринятыми методами. Результаты выражали в колониеобразующих единицах на грамм (КОЕ/г).

Статистическая обработка данных производилась с помощью программного пакета Statistica 10.0. Величины показателей представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки. Сравнение двух групп по количественному признаку в случае нормального распределения признака осуществлялось с помощью t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При поступлении в стационар у всех больных регистрировались катаральные явления, у большинства (91,2%) – симптомы интоксикации, у каждого третьего (35,2%) – инспираторная одышка и у 44,1% – экспираторная одышка.

На фоне проводимой терапии у пациентов основ-

ной группы статистически значимо быстрее купировались отдельные признаки интоксикации (бледность кожных покровов – $2,46 \pm 0,21$ против $3,19 \pm 0,23$ дня, $p < 0,05$) и катаральные явления – ринит, гиперемия слизистой ротоглотки, кашель ($4,85 \pm 0,17$ против $5,67 \pm 0,15$ дней, $p < 0,001$; $5,02 \pm 0,18$ против $5,53 \pm 0,17$ дней, $p < 0,05$; $5,29 \pm 0,26$ против $6,67 \pm 0,28$ дней, $p < 0,001$ в основной группе и группе сравнения соответственно; рис. 1).

Учитывая клиническую эффективность пробиотика, пациенты основной группы реже нуждались в назначении антибактериальной терапии (69,1% против 83,3% в группе сравнения, $p < 0,05$). Отмечено статистически значимое сокращение сроков стационарного лечения – $4,98 \pm 0,26$ против $6,03 \pm 0,25$ дней ($p < 0,01$) в группе сравнения.

В остром периоде заболевания у большинства

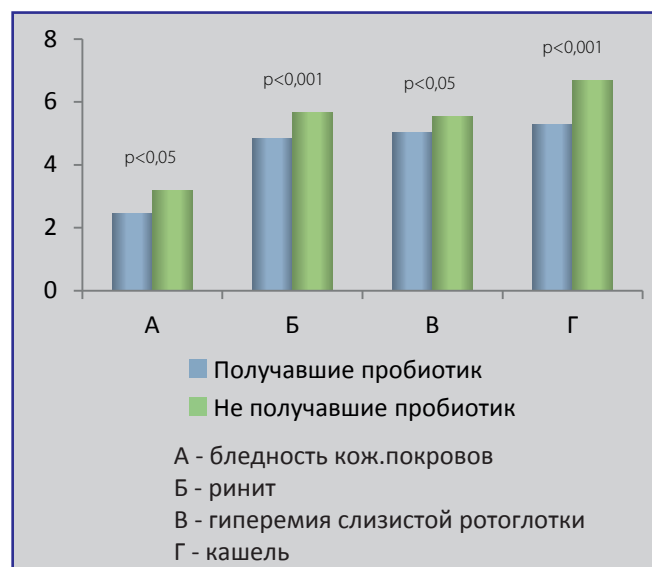


Рис. 1. Продолжительность основных клинических проявлений острого респираторного заболевания в зависимости от вида лечения

Таблица 2

Частота обнаружения и среднее количество бактерий в содержимом толстой кишки у ЧБД и ЭБД в остром периоде ОРЗ

Показатели	ЧБД		ЭБД	
	Частота обнаружения (%)	Среднее количество (lgКОЕ/г) M±m	Частота обнаружения (%)	Среднее количество (lgКОЕ/г) M±m
<i>Bifidobacterium</i> ≥ 9 lg КОЕ/г	46,4 *	9,29±0,12	71,9	9,28±0,12
<i>Lactobacillus</i> ≥ 7 lg КОЕ/г	17,9	6,71±0,11	34,4	6,75±0,12
Общее количество <i>E. coli</i>	92,9	8,07±0,09	93,8	8,19±0,11
<i>E. coli</i> со слабо выраженными ферментативными свойствами	21,4	7,12±0,36	37,5	7,76±0,18
Лактозонегативные энтеробактерии	39,3 **	7,3±0,21	9,4	6,84±0,54
Гемолизирующая <i>E. coli</i>	35,7	7,69±0,18	37,5	7,6±0,26
<i>S. aureus</i>	21,4	7,58±0,2	12,5	7,84±0,14
<i>Proteus</i> spp	10,7	7,4±0,05	0	0
<i>Klebsiella</i> spp	7,1	7,2±0,17	0	0
<i>Cytrobacter</i>	10,7	7,87±0,8	9,4	7,0±0,4
Грибы рода <i>Candida</i>	50 *	5,21±0,24	18,8	5,5±0,37

достоверное различие в сравниваемых группах: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$

больных обеих групп имели место дисбиотические нарушения кишечника, которые характеризовались снижением содержания лактобацилл (92,5% – 93,3%), бифидобактерий (73,6% – 53,3%), а также ростом лактозонегативных энтеробактерий (20,8% – 26,7%), гемолизирующей кишечной палочки (32,1% – 40%), золотистого стафилококка (18,9% – 16,7%) и грибов рода *Candida* (18,9% – 33,3%).

Наиболее глубокие нарушения регистрировались у ЧБД (табл. 2).

У ЧБД, на фоне сниженного количества бифидобактерий и лактобацилл, статистически значимо чаще встречались лактозонегативные энтеробактерии ($p < 0,01$) и грибы рода *Candida* ($p < 0,05$), по сравнению с микробиоценозом кишечника у ЭБД. Только в группе ЧБД обнаруживались условно-патогенные бактерии: *Proteus* spp, *Klebsiella* spp в высокой степени колонизации ($7,4 \pm 0,05$ и $7,2 \pm 0,17$ lg КОЕ/г), что усугубляло дисбиотические нарушения.

После лечения у больных, получавших пробиотик, в отличие от группы сравнения, отмечалась тенденция к восстановлению количественно-качественного состава микрофлоры: увеличилось число детей с нормальным содержанием бифидобактерий (26,4% против 45,3%, $p < 0,05$) и лактобацилл (7,5% против 18,1%, $p < 0,1$), в меньшем проценте случаев высевалась гемолизирующая кишечная палочка (22,6% против 32,1%, $p > 0,05$; рис. 2). Частота обнаружения лактозонегативных бактерий и грибов рода *Candida* не изменилась.

В группе сравнения наблюдалась отрицательная динамика: снизилось число детей с высевами бифидобактерий в количестве более 10^9 КОЕ/г (46,7% против 36,7%, $p > 0,05$), а лактозонегативные бактерии,

Klebsiella spp и грибы рода *Candida* в количестве более 10^5 КОЕ/г имели тенденции к росту (26,7% против 33,3%; 3,3% против 6,7%; 33,3% против 53,3%, $p > 0,05$ соответственно). По остальным показателям динамики не отмечалось.

При сравнении показателей микробиоценоза кишечника у больных, получавших и не получавших пробиотик, после лечения была выявлена достоверная разница в отношении высева грибов рода *Candida* (18,9% против 53,3%, $p < 0,01$).

Применение пробиотика у детей не вызывало каких-либо побочных и аллергических реакций, а также не наблюдалось отказов от приема препарата.

Заключение

Проведенное исследование показало, что у детей

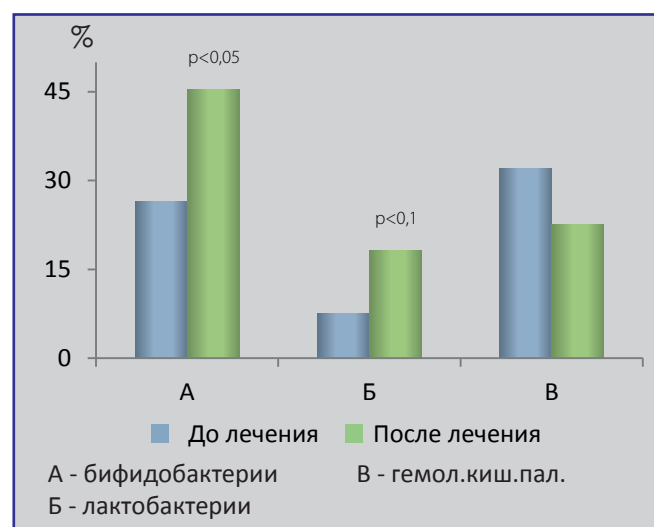


Рис. 2. Динамика показателей микробиоценоза кишечника у больных ОРЗ, получавших пробиотик

с острыми респираторными заболеваниями, протекавшими в 79,4% случаев с обструкцией верхних дыхательных путей и бронхов, в том числе у ЧБД (63,5%), имели место дисбиотические нарушения кишечника, которые характеризовались сниженным содержанием бифидобактерий и лактобацилл, ростом лактозонегативных энтеробактерий, гемолизующей кишечной палочки и грибов рода *Candida*. Наиболее выраженные дисбиотические изменения регистрировались у ЧБД.

Применение комбинированного сорбированного пробиотика в комплексной терапии детей, больных ОРЗ, на фоне улучшения показателей микробиоценоза оказало положительное влияние на уменьшение длительности основных клинических проявлений заболевания, способствовало сокращению числа больных, нуждавшихся в антибактериальной терапии, сокращению сроков выздоровления, при отсутствии нежелательных явлений при приеме препарата.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности в ходе написания данной статьи.

Литература

1. Таточенко В.К. Рациональная терапия ОРЗ. *Лечащий врач*. 2011;(8):52–7.
2. Знаменская А.А., Фомина В.Л., Учайкин В.Ф., Фетисова Л.Я., Кладова О.В., Харламова Ф.С. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у ЧБД. *Лечащий врач*. 2011;1: 13.
3. Маркова Т.П. Профилактика и лечение респираторных инфекций. *Русский медицинский журнал*. 2010;18(2):77–81.
4. Ковтун Т.А., Усенко Д.В., Тутельян А.В., Шабалина С.В. Современная терапия острых респираторных заболеваний у детей. *Инфекционные болезни*. 2012;10(1):74–9.
5. Зайцева О.В. Профилактика и лечение рецидивирующих заболеваний дыхательных путей у детей. *Российский медицинский журнал*. 2014;9:1497.
6. Шовкун В.А. Программа реабилитации часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями детей раннего возраста на основе микрoэкологического подхода. *Врач-аспирант*. 2013;59(4):24–33.
7. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Суворов А.Н., Хавкин А.И., Шендеров Б.А. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;5(117):13–50.
8. Забокрицкий Н.А. Пробиотики как новый класс современных медицинских иммунобиологических препаратов. *Электронный научно-образовательный вестник. Здоровье и образование в XXI веке*. 2015;17(5):30–8.
9. Целипанова Е.Е., Феклисова Л.В., Савицкая Н.А., Русанова Е.В., Новожилова Л.Н., Матвиевская Н.С. Микробиоценоз слизистых оболочек верхних и нижних дыхательных путей и кишечника, коррекция при использовании аципола в лечении больных острой респираторной патологией. *Журнал Биопрепараты*. 2008;2(30):22–25.
10. Рунова Г.С. Эффективность пробиотического препарата с бифидобактериями при пародонтитах. *Фармакотерапия*. 2013; 11(264):20–22.
11. Феклисова Л.В., Мескина Е.Р., Целипанова Е.Е., Савицкая Н.А., Бочкарева Н.М., Середина Е.Ю., Пожалостина Л.В., Воропаева Е.А., Галкина Л.А. Клинико-лабораторные показатели у больных инфекционными кишечными и респираторными заболеваниями при включении в терапию пробиотиков. *Инфекционные болезни*. 2011;9(4):21–8.