

С.А. Крамарев, д.м.н., профессор, О.В. Выговская, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца; В.В. Бережной, д.м.н., профессор, Р.А. Моисеенко, к.м.н., Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика; С.В. Урсуненко, Л.Д. Андреева, В.В. Сульская, З.И. Удод, А.О. Галатюк, Житомирский областной дом ребенка; Д.С. Янковский, Г.С. Дымент, компания «О.Д. Пролисок»

Катамнестическое наблюдение за детьми, получившими профилактику острых респираторных заболеваний мультипробиотиком Симбитер ацидофильный



С.А. Крамарев

Проблема острых респираторных заболеваний (ОРЗ) в педиатрической практике имеет большую актуальность, так как в структуре общей первичной заболеваемости детей на ОРЗ приходится больше случаев, чем на все остальные болезни вместе взятые. ОРЗ занимают ведущее место в структуре общей заболеваемости населения в большинстве стран мира [12].

ОРЗ являются одной из основных причин высокой заболеваемости в организованных детских коллективах. Дети любого возраста, особенно младшего, в организованных детских коллективах (домах ребенка, школах-интернатах) подвержены высокому риску возникновения ОРЗ. В период эпидемии гриппа в таком коллективе заболевают до 90% детей [7, 11].

В детском возрасте наиболее часто встречаются различные осложнения ОРЗ, в первую очередь поражения центральной нервной системы (энцефалопатия, энцефалит, менингит, полинейропатия, гипертермические судороги), дыхательной системы (бронхит, пневмония), острый средний отит, синуситы. Они регистрируются у каждого 3-го больного ребенка, и чем младше ребенок, тем выше вероятность развития у него осложнений. Установлено, что дети младшего возраста болеют ОРЗ до 8-10 раз в год, школьники – 1-2 раза в год, при этом у 20-37% из них заболевание может иметь осложнения. Дети, находящиеся в организованных детских коллективах, подвержены повторным респираторным заболеваниям. К группе часто болеющих относятся более 60% детей, которые впервые приходят в организованные детские коллективы [12].

Поиск новых оптимальных путей и средств профилактики и лечения инфекционных заболеваний респираторного тракта сегодня имеет большое значение. Совершенствование медицинской помощи детям с высоким риском заболеваемости повторными ОРЗ даст реальную возможность улучшить показатели здоровья данной популяции. Массивная лекарственная нагрузка на таких детей приводит к изменению реактивности организма и ослаблению процессов, способствующих формированию полноценного иммунного ответа.

В ряде клинических исследований была показана эффективность пробиотиков в предупреждении ОРЗ у детей и взрослых [7, 11]. Группа израильских исследователей в течение 2 лет изучала влияние детских молочных смесей с добавлением *Bifidobacterium lactis* и *Lactobacillus reuteri* на уровень заболеваемости ОРЗ здоровых детей из 14 домов по уходу за ребенком в возрасте от 4 до 10 мес. В исследовании участвовал 201 ребенок. У детей контрольной группы (n=60), получавших молочную смесь без добавления бифидо- и лактобактерий, по сравнению с основной группой (n=141) было выявлено достоверно больше случаев заболевания с повышением температуры тела, потребовавших госпитализации; выше была и частота назначения антибиотиков. Среди детей контрольной группы также зарегистрировано больше случаев диареи [11].

Проведенные многоцентровые двойные слепые плацебо контролируемые исследования по изучению влияния молока, содержащего культуру *Lactobacillus GG*, с участием 571 здорового ребенка в возрасте от 1 до 6 лет из 18 домов по уходу за ребенком в г. Хельсинки (Финляндия) в течение 7 мес показали, что курсовой прием молока, обогащенного указанным микроорганизмом, способствует повышению устойчивости детей к заболеваниям верхних дыхательных путей. Использование молока, обогащенного культурой *Lactobacillus GG*, приводило к уменьшению количества и тяжести эпизодов респираторных инфекций у этих детей и позволило снизить потребность в антибиотикотерапии [7].

С учетом вышеизложенного целью настоящего исследования было наблюдение в течение 9 мес за детьми, проживающими в доме ребенка и получавшими в осенне-зимний период 2008-2009 гг. с целью профилактики ОРЗ мультипробиотик Симбитер ацидофильный.

Мультипробиотик Симбитер ацидофильный представляет собой симбиотическую ассоциацию 14 штаммов бактерий родов *Bifidobacterium* (*B. bifidum*, *B. longum*), *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. delbrueckii ssp. bulgaricus*, *L. helveticus*), *Propionibacterium* (*P. freudenreichii ssp. shermanii*, *P. acidipropionici*), *Lactococcus* (*L. lactis*), *Streptococcus* (*S. salivarius ssp. thermophilus*) и *Acetobacter* (*A. aceti*).

Концентрация микроорганизмов в мультипробиотике Симбитер ацидофильный составляет 1×10^9 живых клеток в одной дозе.

Материалы и методы

Дети в возрасте от 3 мес до 3 лет 8 мес, находившиеся в Житомирском областном доме ребенка (Украина), были включены в открытое проспективное рандомизированное контролируемое исследование. Исследование продолжалось в течение 9 мес – с ноября 2008 по июль 2009 года. Средний возраст детей, включенных в исследование, составил 1 год 9 мес ($1,9 \pm 0,12$ года).

Все дети до начала исследования имели сопутствующие диагнозы: 34,2% (27 детей) – задержку психомоторного развития; 46,8% (37 детей) – задержку психического развития; 11,4% (9 детей) – синдром двигательных нарушений; 5,06% (4 детей) – задержку речевого развития; 2,5% (2 детей) – гипертензионно-гидроцефальный синдром (табл. 1).

Параметр	Группа сравнения, n=38	Основная группа, n=41
Возраст при отборе, лет, M±m	1,95±0,16	1,86±0,17
Пол, м/ж, п/п	19/19	21/20
Сопутствующий диагноз		
Задержка психомоторного развития	14	13
Задержка психического развития и речи	17	20
Задержка речевого развития	4	-
Синдром двигательных нарушений	3	6
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	-	2

Исследование проводилось в 2 этапа. I этап включал 3-месячное (с 11.11.2008 по 11.02.2009 г.) наблюдение за детьми в сезон подъема заболеваемости ОРЗ.

Методом рандомизации дети были разделены на 2 группы: 41 ребенок в этот период получал мультипробиотик Симбитер ацидофильный по 1 пакетику 1 раз в день в течение 3 мес; 38 детей Симбитер ацидофильный не получали. При рандомизации между группами не было значимой разницы по возрасту, полу, сопутствующему диагнозу, условиям пребывания в доме ребенка.

II этап исследования включал последующие 6 мес, с 12.02 по 12.07.2009 г., в течение которых осуществлялось дальнейшее наблюдение за детьми.

Общая продолжительность исследования составила 9 мес. Распределение пациентов на группы представлено на рисунке 1.

В ходе наблюдения в связи с переводом в образовательные учреждения или возвращением в семью исследование досрочно завершили 23 ребенка, из них 13 детей основной группы и 10 детей из группы сравнения.

Каждый участвующий в исследовании ребенок подвергался медицинскому осмотру с определением показателей на начальном этапе наблюдения, а затем ежедневно в течение всего периода исследования. Врачи ежедневно заполняли анкету, в которой отмечали состояние ребенка и фиксировали каждый новый симптом. Оценивались общее состояние, самочувствие, состояние всех органов и систем; анализировались заболевания за период наблюдения, их тяжесть, длительность, количество осложнений, дополнительное назначение любого лекарственного препарата, в том числе антибактериального.

Симптомы заболеваний дыхательных путей включали ринит, гиперемия стенок зева, наличие кашля, повышение температуры тела ($>37,0$ °C). Регистрировались побочные реакции, возможные при назначении мультипробиотика Симбитер. Температуру тела измеряли в аксиллярной области ежедневно. При ее повышении или наличии признаков острого заболевания температуру измеряли каждые 4 ч. В случае острого заболевания каждый ребенок ежедневно осматривался врачом из исследовательской группы; в ежедневной анкете отмечались выраженность симптомов заболевания и характер стула.

Показатели развития в виде массы тела измеряли в начале проведения исследования, через 3 мес и в конце исследования.

Основные итоговые измерения включали число случаев ОРЗ, случаев заболевания с повышением температуры

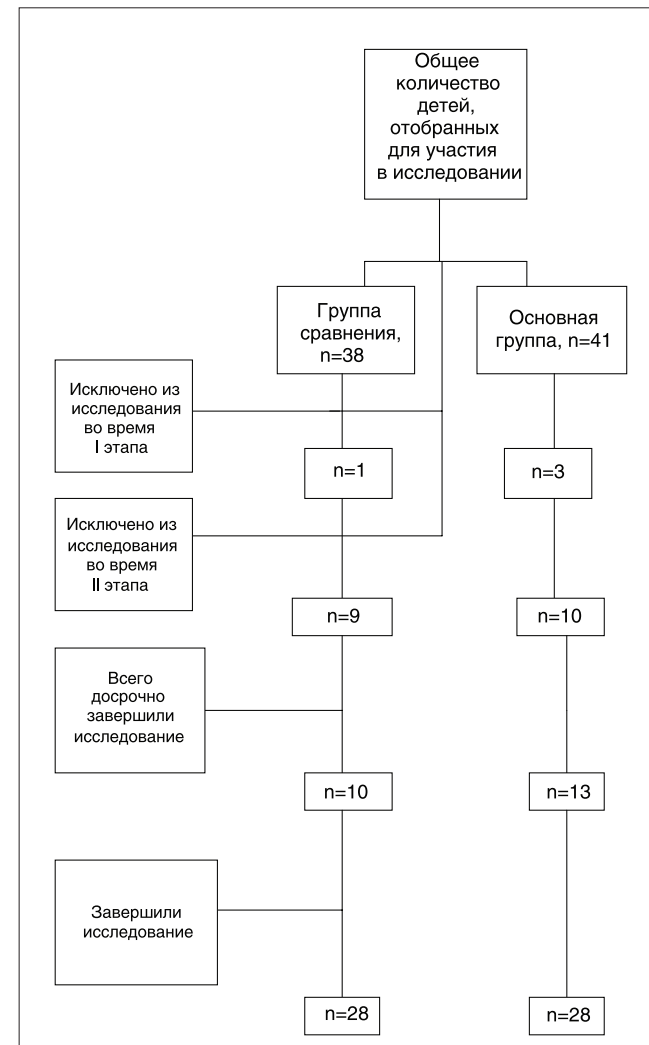


Рис. 1. Схема распределения детей по группам

тела, количество эпизодов ОРЗ в каждой группе исследования, степень тяжести ОРЗ, количество осложнений ОРЗ, число случаев назначения антибиотиков, динамику массы тела. Вспомогательными измерениями были характеристика стула и побочные эффекты лекарственной терапии.

Данные, полученные от всех пациентов, анализировались исходя из предположения наличия лечебного эффекта мультипробиотика Симбитер ацидофильный. Для сравнения итоговых измерений применялись однофакторный дисперсионный анализ и метод оценки разности между частотой появления признака в отдельных сериях наблюдений. Определяли средние показатели и стандартное отклонение ($M \pm m$). Различия полагали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Результаты I этапа исследования представлены в таблице 2.

Параметр	Группа сравнения, n=37	Основная группа, n=38	P
Количество заболевших детей в группе	20	10	<0,01
Общее количество эпизодов острых респираторных заболеваний	27	11	<0,001
Степень тяжести ОРЗ			
Легкая	12	7	>0,05
Среднетяжелая	6	3	>0,05
Тяжелая	2	0	>0,05
Наличие осложнений	7	1	>0,05
Острый средний отит			
Катаральный	0	1	
Гнойный	2	0	
Гнойный конъюнктивит	2	0	
Острый бронхит	3	0	
Назначение антибактериальных препаратов	7	0	<0,001
Случаи с повышением температуры тела	22	5	<0,05
Количество дней с повышенной температурой тела	6,1±0,4	2,8±0,3	<0,05

Через 3 мес от начала приема мультипробиотика Симбитер ацидофильный в основной группе по сравнению с группой контроля заболело ОРЗ меньшее количество детей – 10 против 20 ($p < 0,01$). В группе детей, которые принимали мультипробиотик Симбитер ацидофильный, также отмечалось меньшее число эпизодов ОРЗ – 11 против 27 в группе сравнения ($p < 0,001$).

Среди детей, которые заболели ОРЗ, в основной группе отмечалась тенденция к уменьшению тяжести заболевания: легкая степень тяжести была зарегистрирована у 70% заболевших детей, среднетяжелая – у 30%, тяжелая зарегистрирована не была. В группе сравнения легкая степень тяжести заболевания отмечалась в 60% случаев, среднетяжелая – в 30% и тяжелая – в 10% случаев ($p > 0,05$).

В группе детей, которые принимали мультипробиотик Симбитер ацидофильный, также имела место тенденция к уменьшению количества осложнений ОРЗ по сравнению с контрольной группой: отмечено осложнение лишь у 1 больного (10%) в виде острого среднего катарального отита против осложнений у 7 детей (35%) в группе сравнения

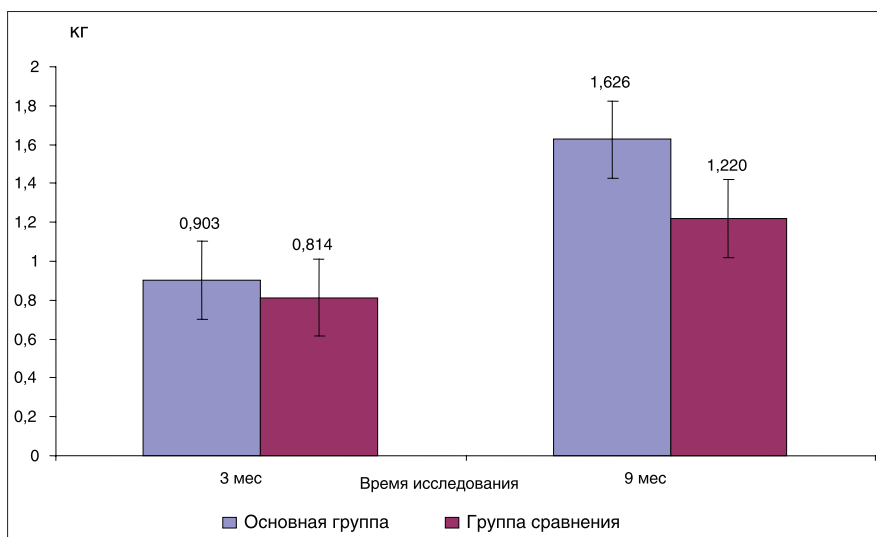


Рис. 2. Средняя прибавка массы тела в пересчете на 1 ребенка за 3 и 9 мес наблюдения у детей основной группы и детей группы сравнения

($p > 0,05$). При развитии осложнения в основной группе назначение антибактериальных препаратов не требовалось. В группе сравнения имела место необходимость в назначении детям антибиотиков ($p < 0,001$).

Результаты, касающиеся тяжести ОРЗ и возникновения осложнений при них, статистически подтвердить не удалось; возможно, это связано с малой выборкой исследования. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

В группе детей, получавших мультипробиотик Симбитер ацидофильный в течение 3 мес, средняя прибавка массы тела в пересчете на 1 ребенка за 3 мес составила $0,903 \pm 0,067$ кг, а в группе сравнения – $0,814 \pm 0,092$ кг, то есть в основной группе намечалась тенденция к большей средней прибавке массы тела в пересчете на 1 ребенка по сравнению с группой контроля ($p > 0,05$).

Параметры, полученные во время II этапа исследования (6 мес после отмены мультипробиотика Симбитер ацидофильный), представлены в таблице 3.

Параметр	Группа сравнения, n=28	Основная группа, n=28	P
Количество заболевших детей в группе	14	7	<0,05
Общее количество эпизодов ОРЗ	16	8	<0,05
Степень тяжести ОРЗ			
Легкая	3	5	>0,05
Среднетяжелая	9	2	>0,05
Тяжелая	2	0	>0,05
Наличие осложнений:	7	1	>0,05
– гнойный конъюнктивит	1	0	
– острый бронхит	6	1	
Назначение антибактериальных препаратов	8	1	<0,05
Случаи с повышением температуры тела	12	5	<0,05
Количество дней с повышенной температурой тела, $M \pm m$	4,4±0,54	2,7±0,43	<0,05

В течение последующих 6 мес после окончания I этапа исследования в группе детей, получавших мультипробиотик Симбитер ацидофильный, заболело детей в 2 раза меньше, чем в группе контроля. Также в основной группе общее количество эпизодов ОРЗ было в 2 раза меньше по сравнению с группой контроля.

Осложнение ОРЗ имело место лишь у одного ребенка в основной группе против 7 детей в группе, не получавшей пробиотика. Антибактериальные препараты были назначены лишь 1 ребенку в основной группе и 8 детям из группы сравнения ($p < 0,05$).

Анализ общей длительности ОРЗ на II этапе исследования показал, что дети основной группы болели по времени меньше. Так, продолжительность периода с повышением температуры тела у детей этой группы составляла $2,7 \pm 0,43$ дня, тогда как в группе сравнения – $4,4 \pm 0,54$ дня ($p < 0,05$).

У детей, получавших мультипробиотик Симбитер ацидофильный, средняя прибавка массы тела в пересчете на 1 ребенка за все 9 мес наблюдения составила $1,626 \pm 0,107$ кг, а в группе сравнения – $1,220 \pm 0,119$ кг ($p < 0,02$). Эти данные отображены на рисунке 2.

В ходе исследования в обеих группах не возникло необходимости в госпитализации, не было отмечено и случаев диареи. Побочные реакции не были зарегистрированы ни у одного участника исследования, получавшего мультипробиотик Симбитер ацидофильный. Все остальные вторичные исходные измерения не обнаружили существенной разницы между участниками групп исследования.

В таблице 4 показан сравнительный анализ заболеваемости ОРЗ в доме ребенка за первое полугодие 2006–2009 гг.

Из представленных данных видно, что при назначении мультипробиотика Симбитер ацидофильный наблюдалось снижение уровня заболеваемости ОРЗ детей в доме ребенка по сравнению с аналогичным периодом предыдущих годов.

Настоящее исследование является первым в Украине, в котором проведено изучение профилактической эффективности мультипробиотика Симбитер ацидофильный при ОРЗ у детей, проживающих в доме ребенка, в течение 9 мес, включая 3 мес приема мультипробиотика Симбитер

Таблица 4. Относительные показатели заболеваемости ОРЗ в первом полугодии за 2006–2009 гг.

Период наблюдения (год)	Количество эпизодов ОРЗ в пересчете на 100 детей
2006	67
2007	65
2008	45
2009*	30

* Год проведения исследований.

ацидофильный и 6 мес катamnестического наблюдения. В ходе исследования показано, что препарат может снижать заболеваемость ОРЗ у детей не только в период его применения, но и в последующие полгода. В проведенном исследовании было показано, что назначение мультипробиотика Симбитер ацидофильный может способствовать ускорению физического развития детей путем увеличения прибавки в массе тела.

Механизмы влияния пробиотической микрофлоры на заболеваемость и течение ОРЗ изучены недостаточно. Из литературы известно, что индигенная микрофлора кишечника способствует формированию общего иммунитета макроорганизма – индукции синтеза интерферонов, лизоцима, цитокинов, иммуноглобулинов, комплемента [1, 2, 4]. Нормальная микрофлора кишечника, входящая в состав пробиотиков, может влиять на частоту возникновения инфекций путем стимуляции неспецифического иммунитета или за счет усиления гуморального и клеточного иммунных механизмов [9, 10].

В проведенных ранее исследованиях было показано увеличение исходно сниженного количества Т- и В-лимфоцитов, увеличение продукции интерферона у длительно и часто болеющих детей, принимавших пробиотик, содержащий *B. bifidum* N1 [8]. Также было установлено, что у детей со сниженными показателями интерферонотенеза назначение пробиотика, содержащего *L. acidophilus*, приводит к увеличению уровня общего интерферона в крови и повышению синтеза некоторых интерлейкинов (IL-4, IL-10, TNF) [7].

Сегодня имеется недостаточно данных рандомизированных контролируемых клинических исследований, посвященных оценке профилактической эффективности различных видов пробиотических микроорганизмов при ОРЗ. Данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Выводы

- Включение в программу профилактики ОРЗ у детей в доме ребенка мультипробиотика Симбитер ацидофильный может способствовать снижению уровня заболеваемости.
- Профилактический прием мультипробиотика Симбитер может снижать тяжесть ОРЗ у детей, способствовать уменьшению числа осложнений при них.
- Назначение мультипробиотика Симбитер ацидофильный может уменьшать частоту применения антибактериальных средств при ОРЗ у детей.
- Потенциальная профилактическая эффективность мультипробиотика Симбитер ацидофильный сохраняется в течение 6 мес после его отмены.
- Назначение мультипробиотика Симбитер ацидофильного может ускорять физическое развитие детей, увеличивая прибавку массы тела.
- Мультипробиотик Симбитер ацидофильный является безопасным препаратом, что позволяет применять его в педиатрической практике.

Литература

1. Erickson KH, Hubbard NE. Probiotic immunomodulation in health and disease. *J Nutr.* 2000;130:403S–409S
2. Gill H.S. Stimulation of the immune system by lactic cultures // *Int. Dairy J.* 1998. №8. – P. 535–544.
3. Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ.* 2001;322:1327–1329
4. Modler H. W., McKellar R.C., Yaguchi M. Bifidobacteria and bifidogenic factors – review. // *Can. Inst. Food. Sci. Technol. J.* – 1990. – Vol. 23. – P. 29 – 41.
5. Weizman Z., Chaleh A., Alsheikh A/ Effect of a Probiotic Infant Formula on Infections in Child Care Centers: Comparison of Two Probiotic Agents. // *PEDIATRICS*, Vol. 115, No. 1, January 2005, 5-9.
6. Бережной В.В., Ершова И.Б., Кузнецова Е.Н. Острые респираторные вирусные заболевания у детей и подростков. – Луганск: Феникс, 2003. – 150 с.
7. Бляхер М.С., Лопатина Т.К., Жукова В.М. Влияние пробиотиков на продукцию интерферонов и лимфокинов. Пробиотические микроорганизмы – современное состояние вопроса и перспективы использования. // *Материалы конф.* – М., 2002. – С. 29.
8. Лыкова Е.А., Воробьев А.А., Боковой А.Г. и др. Нарушения интерферонового статуса у детей с острой респираторной инфекцией и его коррекция бифидумбактерином форте // *Журн. микробиол.* 2001. – № 2. – С. 62–67.
9. Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А., Майкова И.Д. Пробиотики и иммунитет (концепция иммунобиологической терапии) // *Consilium medicum. Экстра-выпуск.* 2007. – С. 16–19.
10. Цой И.Г., Сапаров А.С., Тимофеева И.К. Иммуностимулирующее действие лактобактерий на цитотоксичность естественных клеток киллеров и продукцию интерферона // *Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол.* 1994. – № 6. – С.112–113.
11. Шаханина И.Л. Грипп и острые респираторные заболевания – приоритетная социально-экономическая проблема здравоохранения. Вакцинопрофилактика гриппа. – М.: Медицина, 1998. – С. 10–16.
12. Янковский Д.С., Дымент Г.С. Микрофлора и здоровье человека. – К.: ТОВ «Червона Рута-Тур», 2008. – 552 с.