

Статья поступила в редакцию 3.09.2021 г.

Молокеев А.В., Казначеев К.С., Казначеева Л.Ф., Ишкова Н.С., Васюнин А.В., Молокеева Н.В.,
Зыкова Н.А., Соколова Т.В., Ильина Р.М.
Новосибирский государственный медицинский университет,
АО «Вектор-БиАльгам»,
г. Новосибирск, Россия

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАПСУЛЬНОЙ ФОРМЫ СИНБИОТИКА В КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

В статье рассматриваются вопросы эффективности применения нового БАД симбиотика «Пробиофлор Комплекс», содержащего 10 штаммов бифидо- и лактобактерий, витамин С, лактулозу и микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ), упакованных в кишечнорастворимую капсулу. Для подтверждения санирующей эффективности нового БАД было проведено открытое сравнительное проспективное нерандомизированное исследование у пациентов с соматической патологией кишечника и инфекционно-воспалительными заболеваниями дыхательных путей.

Результаты исследования свидетельствуют, что «Пробиофлор Комплекс» способствует уменьшению абдоминального болевого синдрома, проявлений диспепсического синдрома, нормализации моторной функции кишечника, уменьшению субъективных клинических синдромов (недомогание, слабость, нарушение аппетита). При использовании БАД «Пробиофлор Комплекс» у 96,0 % детей наблюдается нормализация основных микроскопических показателей копрограммы. Препарат способствует увеличению полостного содержания микрофлоры: бифидофлоры, лактофлоры и кишечной палочки; снижению кокковых форм, кишечной палочки со слабо выраженными ферментными свойствами, лактозонегативных энтеробактерий.

Ключевые слова: пробиотики; синбиотики; восстановление микрофлоры кишечника; нарушения кишечного пищеварения

**Molokeev A.V., Kaznacheev K.S., Kaznacheeva L.F., Ishkova N.S., Vasunin A.V., Molokeeva N.V.,
Zykova N.A., Sokolova T.V., Ilina R.M.**
Novosibirsk State Medical University,
JSC "Vector-BiAlgam", Novosibirsk, Russia

CLINICAL EFFICIENCY OF SYMBIOTICS IN CAPSULE FORMS IN CORRECTION OF FUNCTIONAL GASTRO-INTESTINAL DISORDERS IN CHILDREN

The article discusses the effectiveness of the use of a new symbiotic Nutrician Additive Supplement (BANS) – "Probioflor Complex", containing 10 strains of bifidobacteria and lactobacilli, vitamin C, lactulose and microcrystalline cellulose (MCC), packed in an enteric capsule.

The research results indicate that "Probioflor Complex" helps to reduce abdominal pain syndrome, manifestations of dyspeptic syndrome, normalize intestinal motor function, reduce subjective clinical syndromes (malaise, weakness, impaired appetite). When using dietary supplements "Probioflor Complex" in 96.0 % of children normalization of the main microscopic indices of the coprogram is observed. The drug helps to restore intestinal microflora: bifidoflora, lactoflora and Escherichia coli; reduction of coccal forms, Escherichia coli with weakly expressed enzymatic properties, lactose-negative enterobacteria.

Key words: probiotics; reinstatement of intestinal microflora; disorders of digestion in intestines

Микрофлора кишечника в организме человека представляет собой некий корпоративный орган, которому присущи важные физиологические функции: формирование местной и общей иммунной защиты, колонизационной резистентности, синтез витаминов и биологически активных соединений, регуляция перистальтики кишечника, детоксикация, участие в процессах пищеварения, влияние на регенерацию слизистой оболочки тонкой и толстой кишки. Сегодня не вызывает сомнений роль микрофлоры в инициации и патогенезе нарушений питания

и метаболического синдрома, воспалительных заболеваний кишечника, аллергических заболеваний, синдрома раздраженной кишки [1, 2].

Дисбаланс питания, стрессы, неблагоприятные экологические факторы, прием антибиотиков существенно изменяют видовой состав бактерий кишечного биота, провоцируя подавление иммунного статуса организма и развитие воспалительных заболеваний кишечника, способствуют удлинению периода реабилитации после инфекционных процессов и соматических заболеваний [2, 3]. Клинические

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2021-3-86-94

Молокеев А.В., Казначеев К.С., Казначеева Л.Ф., Ишкова Н.С., Васюнин А.В., Молокеева Н.В., Зыкова Н.А., Соколова Т.В., Ильина Р.М. Клиническая эффективность капсульной формы синбиотика в коррекции функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей // *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2021. №3(86). С. 86-94.

проявления, сопутствующие изменениям в микробном пейзаже, зависят от степени нарушений в микрофлоре (единичный патоген или их ассоциации) и от компенсаторных возможностей самого организма. Основными клиническими проявлениями, ассоциированными с нарушениями кишечной микрофлоры, являются ухудшение самочувствия и клинического течения основного заболевания, нарушения пищеварения в различных отделах желудочно-кишечного тракта, разнообразные патологические гастроинтестинальные симптомы [2, 3].

Многолетняя медицинская практика показала, что эффективная терапия основного заболевания зачастую невозможна без коррекции нарушений в составе нормофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Общепринятая тактика ведения подобных больных строится на использовании различных схем терапии, включающих фаги, пребиотики, сорбенты и пробиотики (в большинстве — на основе живых бифидо- и лактобактерий), при этом, пробиотики занимают доминирующее положение [3, 4]. Применяемые в клинической практике пробиотики регистрируются не только как лекарственные препараты, но и как биологически активные добавки или как компоненты продуктов функционального питания.

Санирующая эффективность препаратов-пробиотиков определяется видовым составом, титром и совместимостью штаммов в консорциумах, оптимальностью доз и продолжительности приема, а также взвешенной оценкой методов терапии [5, 6]. При этом комплексные пробиотики с мультштаммовым составом имеют преимущество перед монокомпонентными формулами ввиду их более высокой биологической активности [5, 6].

На современном фармацевтическом рынке представлен большой выбор пробиотических препаратов, однако бактерии, включенные в них, часто обладают низкой устойчивостью к действию желудочного сока и желчи, большая их часть погибает при прохождении через желудок, что снижает клиническую эффективность «обычного» пробиотика.

В принципиально иных, капсульных формах мультштаммовых препаратов-пробиотиков наиболее полноценно реализована защита бифидо- и лактобактерий от бактерицидного действия желудочного сока, а также увеличено количество бактерий-пробиотиков, оптимизированы их физико-химические и реологические свойства, подобраны пребиотики-олигосахариды, витамины или пищевые волокна, преодолена несовместимость ингредиентов [3, 6].

Тем не менее, чрезвычайно важно, чтобы при масштабировании апробированной в лабораторных условиях технологии (при организации серийного производства препаратов) были решены проблемы замедления роста бактерий при глубинном культивировании (из-за метаболического ингибирования), существенного падения титров в биомассе при сушке бактерий, неоднородности смешения сухих компонентов рецептуры.

Цель исследования — оценка влияния синбиотика «Пробиофлор комплекс» на функциональное состояние ЖКТ, моторно-эвакуаторную функцию и микробиоценоз толстой кишки у детей после применения антибиотиков или антипротозойных препаратов,

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использована биологически активная добавка (БАД) к пище — «Пробиофлор Комплекс» (Свидетельство о государственной регистрации RU.77.99.1.1.003.E.002091.05.18). В состав капсулы препарата входят: лиофильно высушенная биомасса живых антагонистически активных бифидобактерий видов *B. bifidum*, *B. longum* и *B. breve*, лактобактерий видов *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, термофильный стрептококк *Str. thermophilus*, микрокристаллическая целлюлоза, лактулоза, аскорбиновая кислота, желатоза. Содержание бифидобактерий — не менее $3,4 \times 10^9$ КОЕ/г, лактобактерий — не менее 2×10^8 КОЕ/г, термофильный стрептококк — не более 3×10^9 КОЕ/г.

«Пробиофлор Комплекс» не содержит генетически модифицированных микроорганизмов и компонентов, выпускается согласно международной системе качества GMP и соответствует требованиям Технических регламентов Таможенного Союза: ТР ТС 021/2011 и ТР ТС 022/2011.

В микробной рецептуре препарата использованы штаммы бифидо- и лактобактерий, выделенные из ЖКТ здоровых людей, со стабильными фенотипическими признаками, нетоксигенные, не ингибирующие рост нормофлоры ЖКТ — в полном соответствии с требованиями МУ 2.3.2.2789-10. 2.3.2. «Методические указания по санитарно-эпидемиологической оценке безопасности и функционального потенциала пробиотических микроорганизмов, утвержденных Роспотребнадзором 06.12.2010».

Сочетанное действие бифидо- и лактобактерий вытесняет условно-патогенные и патогенные бактерии из кишечника, а лактулоза и МКЦ способствуют восстановлению и поддержанию собственной микрофлоры кишечника, нормализации пассажа по кишечнику, а также нормализации процессов обмена веществ в организме [1, 3, 5].

Препарат фасуется в твердые желатиновые или целлюлозные капсулы № 1, защищающие живые бактерии-пробиотики от губительного действия желудочного сока, желчи и пищеварительных ферментов. В тонкой кишке капсулы растворяются, высвобождая содержимое без потери их биологической активности.

Все технологические процессы (поэтапная оптимизация от начальной ферментации, лиофильной сушки, равномерного смешения компонентов рецептуры, до получения капсулированного продукта, а также процедура контроля) соответствуют принципам HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points). Условия производства «Пробиофлор Комплекс» отвечают требованиям GMP-Codex

Alimentarius, что подтверждено сертификатом RU 19818419051 компании SGS (Société Générale de Surveillance).

Проведено открытое сравнительное проспективное нерандомизированное исследование у пациентов с соматической патологией, в сочетании с дисфункциями ЖКТ, получавших антибактериальную/антипротозойную терапию.

Критерии отбора детей:

- дети в возрасте от 3 до 7 лет с соматической патологией в сочетании с дисфункциями ЖКТ, получавшие антибактериальную терапию;

- отсутствие на начало исследования у детей острой патологии со стороны ЖКТ и острых проявлений аллергии (атопический дерматит в стадии обострения и др.);

- дети с острыми инфекционными заболеваниями, возникшими в период наблюдения, из дальнейшего исследования исключались.

В период исследования контролировались следующие параметры:

- общее состояние ребенка и эмоциональный тонус;

- состояние кожи и видимых слизистых оболочек;

- характер стула;

- частота и выраженность гастроинтестинальных симптомов.

Критерии оценки эффективности лечения:

- отношение к приему препарата, аппетит, состояние кожных покровов и видимых слизистых оболочек, появление или усиление диспепсических явлений (отрыжка, изжога, тошнота, рвота), метеоризма;

- изменение частоты и консистенции стула;

- изменение состава микрофлоры кала в динамике (до, во время и после исследования);

- изменение показателей копрограммы (до, во время и после исследования).

Добровольное участие в исследовании подтверждалось родителями пациентов в письменной форме (информированное согласие) в соответствии с протоколами GCP.

В исследование включены 80 детей в возрасте от 3 до 7 лет, разделенных на две группы: основную в количестве 50 детей (27 мальчиков, 23 девочки) и группу сравнения (контрольную) в количестве 30 детей (16 мальчиков, 14 девочек).

В основную группу вошли дети, непосредственно перед исследованием завершившие курс лечения по поводу острых респираторных заболеваний дыхательной системы — острого бактериального синусита (13 детей), фарингита либо тонзиллофарингита (9 детей), острой внебольничной пневмонии (3 человека). Лечение пациентов осуществлялось согласно соответствующим протоколам МЗ РФ. Кроме того, 25 детей прошли курс лечения по поводу лямблиоза кишечника с применением как основного антипротозойного препарата нифуратела. Лечение осуществлялось по рабочему протоколу диагностики и лечения лямблиоза у детей, приня-

тому на XX Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ в 2013 г. У всех пациентов данной группы отмечались повторные респираторные заболевания (5-8 раз в год) верхних дыхательных путей, неоднократно были отмечены эпизоды верхней и нижней диспепсии, преимущественно в период выздоровления после очередной респираторной инфекции.

У 25 (50,0 %) пациентов основной группы наблюдались аллергические заболевания: у 15 — атопический дерматит средней тяжести в сочетании с персистирующим аллергическим ринитом; у 10 — бронхиальная астма легкой и средней тяжести с сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом. Лечение данных пациентов также осуществлялось по утвержденным протоколам РФ.

Группа сравнения (контрольная) состояла из 30 детей. Из них, 5 человек с легким течением бронхиальной астмы, 11 детей с атопическим дерматитом средней степени тяжести, которые получали антибиотикотерапию (9 детей — по поводу бактериального тонзиллофарингита, 7 — по поводу острого бактериального синусита) и 14 пациентов контрольной группы получали лечение по поводу лямблиоза кишечника.

Основная группа пациентов получала БАД «Пробиофлор Комплекс» в рекомендуемой дозе 1 капсула один раз в день в течение 8 недель. Пациенты группы сравнения не получали в период проведения исследования каких-либо пре- и пробиотических препаратов, а также продуктов, содержащих указанные ингредиенты.

В обеих группах проводилось обучение родителей принципам рационального питания при соответствующей патологии. Коррекция рациона питания проводилась как в основной, так и в контрольной группе коллегиально лечащим врачом, с привлечением гастроэнтеролога и аллерголога.

Всем пациентам, принимавшим участие в исследованиях, проводился еженедельный врачебный осмотр и последующее наблюдение в течение двух месяцев с регистрацией местных и общих реакций. Исследуемые параметры включали: еженедельную оценку состояния кожных покровов, ежедневную фиксацию характера стула, частоту и выраженность гастроинтестинальных симптомов, изучение бактериального состава просветной микрофлоры дистальных отделов толстой кишки и копрологическое исследование фекалий на 1, 30 и 60 дни. Ежедневный учет характера и частоты стула родители пациентов осуществляли самостоятельно.

Копрологическое исследование проводили по методике Козловской Л.В. и Мартынова М.А. с оценкой по Буновой С.С., Рыбкиной Л.Б. и Усачевой Е.В. (Омск) [3]. Состояние микробиоценоза толстой кишки оценивали в соответствии ОСТ 91500.11.0004-2003 от 9 июня 2003 г. № 231 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника. Отраслевой стандарт».

Протокол исследования составлен в соответствии с принципами добросовестной клинической практи-

ки, действующими в странах ЕС с 1991 г. (European Good Clinical Practice Guidelines, 1991), директивными указаниями МЗ РФ и практикой проведения исследований в лечебных и лечебно-профилактических учреждениях РФ.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением программных комплексов MS Excel 2016, Statistica for Windows 5.0. Категориальные переменные проанализированы с помощью критерия Мак-Немара (при сравнении двух связанных совокупностей) с введением поправки Йейтса (если хотя бы в одной ячейке ожидаемое явление принимало значение от 5 до 9).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Необходимо отметить, что до момента включения в исследование у подавляющего большинства детей: 41 ребенок – в основной (80,0 %) и 27 (90,0 %) – в контрольной группе были выявлены разнообразные нарушения в ритме и рационе питания: длительные перерывы в приеме пищи, избыточное содержание углеводов и недостаток овощей и фруктов в рационе, избыточное употребление консервированных продуктов, а также продуктов, содержащих большое количество пищевых добавок, стабилизаторов и эмульгаторов.

В основной группе на момент начала исследования был зарегистрирован абдоминальный болевой синдром низкой интенсивности в виде тупых разлитых болей в животе у 19 детей (38,0 %). Боли в

эпигастральной области были у 12 пациентов (24,0 % от общего числа детей), околопупочные – у 15 (30,0 %), в правом подреберье – у 12 (24,0 %), по ходу толстой кишки – у 6 (12,0 %). Сочетание двух и более локаций боли отмечено у 15 пациентов (30,0 %), преимущественно в эпигастральной области и в правом подреберье (6 человек) либо в околопупочной области и в правом подреберье одновременно (4 человека).

В числе прочих симптомов со стороны органов пищеварения у пациентов основной группы были выявлены различные сочетания нарушений аппетита, жалобы на раннее насыщение у 43 детей (86,0 %); чувство переполнения в подложечной области после еды у 38 (76,0 %); метеоризм, флатуленция – у 36 (72,0 %); тошнота – у 15 (30,0 %); запоры – у 13 (26,0 %), разжиженный стул – у 9 (18,0 %) (табл. 1).

В группе контроля синдром боли в животе зарегистрирован у 11 больных (36,6 %), преимущественная локализация – околопупочная область (9 человек) и правое подреберье (6 человек). Как и в основной группе, у 30 % детей отмечались боли в животе одновременно в нескольких областях. Большинство родителей пациентов данной группы жаловались на нарушение аппетита, раннее насыщение, частые отказы от еды (23 ребенка - 76,6 %). Другие диспепсические жалобы отмечались у 18 (60,0 %) детей (табл. 1).

При клиническом осмотре бледность, сероватый колорит кожных покровов, «параорбитальные» тени

Таблица 1
Гастроинтестинальные симптомы у обследованных детей
Table 1
Gastrointestinal symptoms in the examined children

Клинические симптомы	Основная группа*			Контрольная группа			(p)
	1	30	60	1	30	60	
День наблюдения	1	2	3	4	5	6	
Боли в животе	19	2	0	11	8	6	p ¹⁻⁴ > 0,05
	38,0 %	4,0 %	0	36,6 %	26,6 %	20,0 %	p ²⁻⁵ < 0,001 p ³⁻⁶ < 0,001
Нарушение аппетита раннее насыщение	43	7	0	23	18	7	p ¹⁻⁴ > 0,05
	86,0 %	7	0	76,6 %	60,0 %	23,3 %	p ²⁻⁵ < 0,001 p ³⁻⁶ < 0,001
Чувство переполнения после еды	38	6	0	18	10	4	p ¹⁻⁴ > 0,05
	76,0 %	8,0 %	0	60,0 %	33,3 %	13,3 %	p ²⁻⁵ < 0,001 p ³⁻⁶ < 0,001
Тошнота	15	1	0	9	4	0	p ¹⁻⁴ > 0,05
	30,0 %	1	0	30 %	13,3 %	0	p ²⁻⁵ < 0,001 p ³⁻⁶ < 0,001
Метеоризм, флатуленция	36	8	1	18	12	3	p ¹⁻⁴ > 0,05
	72,0 %	16,0 %	1	60,0 %	40,0 %	10,0 %	p ²⁻⁵ < 0,05 p ³⁻⁶ < 0,05
Разжиженный стул	9	6	3	5	5	2	p ¹⁻⁴ > 0,05
	18,0 %	8,0 %	3	16,6 %	16,6 %	6,66 %	p ²⁻⁵ < 0,05 p ³⁻⁶ < 0,05
Запоры	13	8	3	11	10	6	p ¹⁻⁴ > 0,05
	26,0 %	16,0 %	3	36,6 %	33,3 %	20,0 %	p ²⁻⁵ < 0,05 p ³⁻⁶ < 0,05

отмечены у всех пациентов как основной, так и контрольной групп.

Результаты копрологического исследования выявили изменения разных параметров у всех детей (100,0 %) как основной группы, так и контрольной. В большинстве случаев отклонения от нормы носили сочетанный характер, а частота встречаемости копрологических симптомов в двух группах не имела статистически значимых различий ($p > 0,05$) (табл. 2).

Микробиологический анализ состава просветной микрофлоры толстой кишки, проведенный до начала исследования, свидетельствовал о наличии дисбиотических нарушений кишечника у всех (80-100,0 %) пациентов, включенных в исследование.

Изменения нормофлоры кишечника были представлены патологическими сдвигами в соотношении разных категорий нормальных симбионтов и расширенной биологической нишей условно-патогенных бактерий. Среди выявленных изменений наиболее часто встречались: снижение общего количества кишечной палочки, снижение количества бифидобактерий, увеличение доли кишечной палочки со слабовыраженными ферментативными свойствами, увеличение количества лактозонегативных энтеробактерий и кокковых микроорганизмов (*E. coli* hly-, *St. Aureus*, *Citrobacterdiversus*, *Pseudomonasaeruginosa*, *Candidaalbicans*, *Candidacrusei*). В группе сравнения бактериальный состав просветной микрофлоры дистальных отделов толстой кишки достоверно не отличался от основной группы (табл. 3).

В течение первого месяца наблюдения первая положительная клиническая динамика была отмечена родителями основной группы уже в конце первой недели (5-7 сутки) от начала приема БАД «Пробиофлор Комплекс»: у всех (25 наблюдений) детей основной группы (100,0 %) субъективно уменьшилась выраженность абдоминального болевого синдрома, проявлений диспепсического синдрома.

Наблюдение в динамике показало статистически достоверное уменьшение числа детей с нарушениями аппетита (24 ребенка – 68,0 %; χ^2 МакНемара с поправкой Йейтса = 14,063, $P < 0,001$) также к концу первой недели приема пробиотика.

К концу второй недели (11-13 день) приема препарата болевой синдром в основной группе был полностью купирован у 17 (34,0 %) больных, у остальных – значительно снизилась интенсивность болевых ощущений, уменьшились жалобы диспепсического характера. К концу 4-й недели приема зарегистрировано достоверное снижение частоты и выраженности эпизодов боли в животе у детей основной группы (χ^2 МакНемара с поправкой Йейтса = 14,063, $P < 0,001$).

Полное купирование как болевого синдрома, так и диспепсических проявлений было достигнуто на 5-й неделе приема синбиотика и сохранялось до конца исследования (χ^2 МакНемара с поправкой Йейтса = 69,722, $P < 0,001$).

В контрольной группе родители отмечали снижение интенсивности и распространенности болевого синдрома у 5 детей из 11, на 60-е сутки другие признаки диспепсии сохранялись у 7 детей, а у

Таблица 2
Изменения в копрограмме у обследованных детей в динамике наблюдения
Table 2
Changes in the coprogram in the examined children in the dynamics of observation

Клинические симптомы	Основная группа*			Контрольная группа			(p)
	1	30	60	1	30	60	
День наблюдения	1	2	3	4	5	6	
Повышение содержания							
Переваримая клетчатка и крахмала	6	0	0	3	0	0	p1-4 > 0,05 p2-5 < 0,05 p3-6 < 0,05
	12 %			10,0 %			
Жирные кислоты с переваримой клетчаткой	18	0	0	10	4	1	p1-4 > 0,05 p2-5 < 0,05 p3-6 < 0,05
	36,0 %			33,0 %	13,3 %	3,33 %	
Переваримая клетчатка и мышечные волокна	14	2	0	9	4	0	p1-4 > 0,05 p2-5 < 0,05 p3-6 < 0,05
	28,0 %	4,0 %		10,0 %	13,3 %		
Мышечные волокна без исчерченности, крахмал и стеаторея 3 типа	34	0	0	16	7	1	p1-4 > 0,05 p2-5 < 0,05 p3-6 < 0,05
	68,0 %			53,0 %	23,3 %	3,33 %	
Слизь, переваримая клетчатка, крахмал, мышечные волокна	6	0	0	5	2	0	p1-4 > 0,05 p2-5 < 0,05 p3-6 < 0,05
	12,0 %			17,0 %	6,66 %		
Наличие йодофильной флоры	28	2	0	17	7	2	p1-4 > 0,05 p2-5 < 0,05 p3-6 < 0,05
	56,0 %	4,0 %		57,0 %	23,3 %	6,66 %	

Таблица 3
Изменения просветной микрофлоры толстой кишки у обследованных детей
Table 3
Changes in the luminal microflora of the colon in the examined children

День наблюдения	Основная группа*			Контрольная группа			(p)
	1	30	60	1	30	60	
	1	2	3	4	5	6	
Снижение количества <i>E. coli</i>	25	4	0	16	12	10	$p^{1-4} > 0,05$
	50,0 %	8,0 %		53,0 %	40,0 %	33,3 %	$p^{2-5} < 0,05$ $p^{3-6} < 0,05$
Снижение количества бифидобактерий	24	2	0	16	12	8	$p^{1-4} > 0,05$
	48 %	4,0 %		53,0 %	40,0 %	26,6 %	$p^{2-5} < 0,05$ $p^{3-6} < 0,05$
Увеличение количества <i>E. coli</i> enz-	19	2	0	16	11	9	$p^{1-4} > 0,05$
	38,0 %	4,0 %		53,0 %	36,6 %	30,0 %	$p^{2-5} < 0,05$ $p^{3-6} < 0,05$
Увеличение количества <i>E. coli</i> lac-	6	0	0	9	8	8	$p^{1-4} > 0,05$
	12,0 %			10,0 %	26,6 %	26,6 %	$p^{2-5} < 0,05$ $p^{3-6} < 0,05$
Увеличение количества кокковых форм	8	1	0	16	10	6	$p^{1-4} > 0,05$
	16,0 %	2,0 %		53,0 %	33,3 %	20,0 %	$p^{2-5} < 0,05$ $p^{3-6} < 0,05$
Увеличение условно-патогенных бактерий	22	5	0	17	15	13	$p^{1-4} > 0,05$
	44,0 %	10,0 %		57,0 %	50,0 %	43,3 %	$p^{2-5} < 0,05$ $p^{3-6} < 0,05$

3 детей родители не отмечали снижения выраженности и частоты гастроинтестинальных симптомов в течение всего периода наблюдения.

К концу первого месяца приема «Пробиофлор комплекс» стул у большей части детей основной группы (36 детей; 72 %) приобрел нормальную консистенцию, соответствующую возрасту. У 49 (98 %) пациентов полностью исчезли патологические консистенции стула (1 и 2) по Бристольской шкале кала (χ^2 МакНемара с поправкой Йейтса = 9.922, $P = 0.002$). Следует подчеркнуть, что нормализация стула была характерна для всех детей основной группы наблюдения и не зависела от исходного состава кишечной микрофлоры.

У большинства пациентов (48 из 50 детей; 96,0 %) основной группы после месяца приема пробиотика отмечалась нормализация параметров копрограммы: отсутствие зарегистрированных ранее непереваримых мышечных волокон и крахмала, растительной клетчатки, стеатореи, йодофильной флоры.

В двух случаях отмечено сохранение повышенного содержания переваримой клетчатки и крахмала, а также наличие йодофильной флоры и дрожжевых грибов.

Анализ результатов бактериологического исследования кала основной группы показал, что по истечении 4 недель от начала приема пробиотика происходит уменьшение числа пациентов, в испражнениях которых была выявлена кишечная палочка со слабовыраженными ферментными свойствами (из 19 человек произошло восстановление у 17 (89,6 %)). Кроме того, у 17 из 22 детей было отмечено отсутствие титра условно-патогенных бактерий.

Повышение содержания бифидофлоры до нормальных значений зафиксировано у 22 из 24 детей (95,9 %), у 1 из 24 детей (4,1 %) отмечено значимое повышение титра, не достигшее, впрочем, нормальных значений. По завершении исследования у всех детей основной группы на фоне использования синбиотика отмечено улучшение состава кишечной микрофлоры, которое выражалось повышением изначально сниженных уровней бифидо- и лактобактерий до нормальных показателей, исчезновением *E. coli*enz- и *E. coli*lac-, гемолизирующей кишечной палочки с уровня 10^{6-8} до 0, лактозонегативной кишечной палочки – с 10^{5-6} до 0

В контрольной группе на фоне коррекции диеты была зарегистрирована положительная динамика по сокращению числа и интенсивности диспепсических проявлений. Но следует отметить более длительный период восстановления: даже по прошествии 2 месяцев от начала наблюдения сохранялись жалобы на раннее насыщение, чувство переполнения, метеоризм у 7 (38,8 %) из 18 пациентов. Слабо выраженный болевой синдром был купирован у 6 из 11 (54,5 %) пациентов, остальные дети редко предъявляли жалобы на летучие боли в животе низкой интенсивности, которые проходили самостоятельно. На втором месяце наблюдения отмечено, что нормализация количества бифидобактерий, как и кишечной палочки, было выявлено всего у 4 человек из 16 (25,0 %), что достоверно отличалось от основной группы ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что даже у пациентов, имеющих явное улучшение функционального состояния кишечника, состав кишечной микрофлоры оставался без значимых улучшений.

Ни у кого из детей с аллергической патологией, получавших БАД «Пробиофлор комплекс», не было зарегистрировано ухудшения по основному заболеванию.

За весь период наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая непереносимости препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования демонстрируют высокую распространенность клинических симптомов неблагополучия со стороны органов пищеварительного тракта у детей, получавших лечение антибиотиками. Очевидно, что они могут быть первыми признаками формирующейся патологии органов желудочно-кишечного тракта, сначала функциональной, а затем и органической природы. Чрезвычайно важным является то обстоятельство, что значительная часть детей могла уже иметь патологию органов пищеварения, обусловленную основным заболеванием, еще до начала лечения. Имеются обширные литературные данные, указывающие на высокую степень коморбидности хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта и аллергических болезней, а также вызываемых паразитарной инвазией поражений кишечника и билиарного тракта [7-9]. Таким образом, антибиотикотерапию можно рассматривать не только как инициирующий фактор, но и как причину, усугубляющую течение гастроэнтерологической патологии.

Помимо клинических симптомов, у всех пациентов имелись патологические изменения в копрограмме. Анализ данных копроскопии демонстрирует достаточно разнонаправленные изменения, на основании которых можно предполагать нарушения процессов пищеварения в желудочно-кишечном тракте, имеющие в своей основе снижение внутрижелудочной протеолитической активности, снижение экзокринной функции поджелудочной железы, всасывательной функции слизистой тонкой кишки, нарушение ритма желчеотделения, скорости транзита кишечного содержимого и, как следствие, усиление процессов гниения и брожения в просвете кишечника. Считаю необходимым подчеркнуть, что копрологическое исследование, несмотря на рутинность метода, при условии качественного выполнения может предоставить большой объем информации для врача-клинициста относительно уровня и характера поражения пищеварительного тракта. Это тем более важно, что данный метод доступен на любом уровне оказания медицинской помощи [10].

С учетом вышесказанного, представляется вполне ожидаемым выявленное изменение состава просветной микрофлоры толстой кишки у всех пациентов в возрасте от 3 до 7 лет. Данная категория детей, согласно данным литературы, является наиболее уязвимой по развитию дисбиоза кишечника после проведенной антибиотикотерапии [10, 11, 13]. Как одна из причин подобной уязвимости рассматривается процесс продолжающегося становления

нормофлоры кишечника в этом возрасте. Изменение бактериальной флоры в разных нишах желудочно-кишечного тракта представляет собой неотъемлемый компонент нарушения мукозального гомеостаза, который, в свою очередь, рассматривается сегодня как одна из ключевых составляющих модели заболеваний органов пищеварения [11, 12, 14].

Новый отечественный синбиотик «Пробиофлор комплекс» продемонстрировал в исследовании высокие показатели по профилю переносимости, клинической эффективности и способности оказывать положительное влияние на состав микрофлоры толстой кишки. Очевидно, что бактериальный консорциум, входящий в препарат, обладает большим биологическим потенциалом, который основан на приемлемой адекватности видового состава кишечному биому, высокой биодоступности, относительно оптимальном синергическом влиянии выбранных симбионтов, адекватном составе компонентов – пребиотиков, способствующих сохранению и функционированию микробной основы препарата. Позитивное воздействие БАД «Пробиофлор» на клинические, копрологические и микробиологические параметры состояния органов пищеварительного тракта представляется основанием для использования входящего в его состав бактериального консорциума для производства продуктов функционального питания для детей и взрослых.

Наблюдения показали, что более длительный прием «Пробиофлор комплекс» оказывает более выраженное позитивное воздействие на микробиом кишечника и показатели функции желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, применение современных пробиотических препаратов позволяет ускорить процессы восстановления измененных функций и состава нормофлоры ЖКТ после перенесенных заболеваний и проведения антибиотической/антипротозойной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Биологическая активная добавка «Пробиофлор Комплекс» может быть использована при ведении больных с выявленными отклонениями как состава микробиома, так и функционального состояния пищеварительной системы.

2. «Пробиофлор Комплекс» способствует уменьшению (вплоть до полного купирования) нарушений аппетита, абдоминального болевого синдрома, проявлений диспепсического синдрома, нормализации моторно-эвакуаторной функции толстой кишки.

3. У большинства детей, получавших исследуемый пробиотик (96 %), в течение 4 недель после завершения курса антибиотиков или антипротозойной терапии наблюдается нормализация основных показателей копрограммы, нормализация видового состава кишечной микрофлоры: повышение изначально сниженных уровней бифидо- и лактобактерий до нормальных показателей, снижение количества гемолизующей и лактозонегативной кишечной

палочки практически до их полного исчезновения, энтерококков — снижение на 2 порядка.

4. При приеме препарата не выявлены аллергические реакции и другие побочные эффекты.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Авторы заявляют, что А.В. Молокеев, Н.А. Зыкова, Р.М. Ильина, Н.В. Молокеева, Т.В. Соколова являются сотрудниками АО «Вектор-БиАльгам», которому принадлежат права на выпуск препарата «Пробиофлор Комплекс».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Zakharenko SM. Role of microbiota in human life and the prospects for the preventive use of probiotics. *Medical Council*. 2017; 15: 61-67. Russian (Захаренко С.М. Роль микробиоты в жизни человека и перспективы профилактического применения пробиотиков // Медицинский совет. 2017. № 15. С. 61-67.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-15-61-67
- Privorotsky VF, Luppova NE. Clinical approach to the correction of disturbed intestinal microbiocenosis in children. *Pediatric gastroenterology of Siberia*. 2006; 2(4): 19-23. Russian (Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Клинический подход к коррекции нарушенного микробиоценоза кишечника у детей // Детская гастроэнтерология Сибири. 2006. Т. 2, № 4. С. 19-23.)
- Bunova SS, Rybkina LB, Usacheva EV. Laboratory and instrumental methods for diagnosing diseases of the gastrointestinal tract. Omsk, 2014. 57 p. Russian (Бунова С.С., Рыбкина Л.Б., Усачева Е.В. Лабораторные и инструментальные методы диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта. Омск, 2014. 57 с.)
- Sitkin SI, Tkachenko EI, Vakhitov TY. Metabolic dysbiosis of the gut microbiota and its biomarkers. *Experimental & clinical gastroenterology*. 2015; 12(124): 6-29. Russian (Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Метаболический дисбиоз и его биомаркеры // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 12(124). С. 6-29.)
- Khizhnyak OS. Development of a complex probiotic preparation for therapeutic and prophylactic purposes. *Belgorod state university scientific bulletin. Medicine. Pharmacy*. 2016; 5(226): 165-169. Russian (Хижняк О.С. Разработка комплексного пробиотического препарата для лечебно-профилактических целей // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. 2016. № 5(226). С. 165-169.)
- Kharitonova LA, Kucheria TV. The multicultural probiotic in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016; 1(125): 95-101. Russian (Харитоновна Л.А., Кучеря Т.В. Мультиштаммовый пробиотик в педиатрической практике // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. № 1(125). С. 95-101.)
- Zaitseva YuG, Khaleva EG, Zhdanova MV, Novik GA. Non-IgE dependent food allergy in children. *Lechaschi Vrach Journal*. 2018; 4: 31-33. Russian (Зайцева Ю.Г., Халева Е.Г., Жданова М.В., Новик Г.А. Не-IgE зависимая пищевая аллергия у детей // Лечащий врач. 2018. № 4. С. 31-33.)
- Bodnya E, Kadelnik L, Bodnya I, Al NA. Helminthiasis and giardiasis: optimization of diagnostics and treatment. *Paediatrics. Eastern Europe*. 2018; 6(2): 322-334. Russian (Бодня Е.И., Кадельник Л.А., Бодня И.П., Аль Х.А. Гельминтозы и лямблиоз: оптимизация диагностики и лечения // Педиатрия. Восточная Европа. 2018. Т. 6, № 2. С. 322-334.)
- Pechkurov DV, Tyazheva AA. Chronic diarrhea in children: causes, mechanisms, primary diagnostics and management. *Current Pediatrics*. 2019; 18(6): 416-423. Russian (Печкуров Д.В., Тяжева А.А. Хроническая диарея у детей: основные причины и механизмы, первичная диагностика, подходы к лечению // Вопросы современной педиатрии. 2019. Т. 18, № 6. С. 416-423.)
- Zakharenko SM, Andreeva IV, Stetsiuk OU. Gastrointestinal adverse drug reactions and antibiotic-associated diarrhea during antibiotic therapy in outpatient practice: prevention and treatment. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019; 21(3): 196-206. Russian (Захаренко С.М., Андреева И.В., Стецюк О.У. Нежелательные лекарственные реакции со стороны ЖКТ и антибиотикоассоциированная диарея при применении антибиотиков в амбулаторной практике: профилактика и лечение // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019. Т. 21, № 3. С. 196-206.)
- Belmer SV, Khavkin AI, Pechkurov DV. Functional disorders of the digestive system in children. Principles of diagnosis and treatment (In light of Roman IV criteria). M., 2018. 160 p. Russian (Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Принципы диагностики и лечения (В свете Римских критериев IV). М, 2018. 160 с.)
- Gorbunov SG. Probiotics in rehabilitation of children after acute intestinal infections. *Pediatric Nutrition*. 2020; 18(5): 30-35. Russian (Горбунов С.Г. Пробиотики как средство реабилитации детей, перенесших острые кишечные инфекции // Вопросы детской диетологии. 2020. Т. 18, № 5. С. 30-35.)
- Giannelli FR. Antibiotic-associated diarrhea. *JAAPA*. 2017; 30(10): 46-47.
- Kanner EV, Gorelov AV, Maksimov ML, Ermolayeva AS, Bulgakova IS. What methods are currently available to prevent and treat antibiotic-associated diarrhoea in children? *Medical Council*. 2020; 1: 177-184. Russian (Каннер Е.В., Горелов А.В., Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Булгакова И.С. Какие способы профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи у детей существуют в настоящее время // Медицинский совет. 2020. № 1. С. 177-184.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

КАЗНАЧЕЕВ Константин Сергеевич, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52. ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.

E-mail: kaznacheev@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

МОЛОКЕЕВ Алексей Владимирович, доктор биол. наук, зам. директора по науке, АО «Вектор-БиАльгам», г. Новосибирск, Россия. ORCID 0000-0002-8456-4799	MOLOKEEV Alexey Vladimirovich, doctor of biological sciences, deputy director for science, JSC «Vector-BiAlgam», Novosibirsk, Russia. ORCID 0000-0002-8456-4799
КАЗНАЧЕЕВ Константин Сергеевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии лечебного факультета, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия. E-mail: kaznacheev@mail.ru ORCID 0000-0002-5399-4200	KAZNACHEEV Konstantin Sergeevich, candidate of medical sciences, docent, department of pediatrics, faculty of general medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: kaznacheev@mail.ru ORCID 0000-0002-5399-4200
КАЗНАЧЕЕВА Лариса Федоровна, доктор мед. наук, профессор, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия. E-mail: l-f-k@yandex.ru ORCID 0000-0003-1899-0199	KAZNACHEEVA Larisa Fedorovna, doctor of medical sciences, professor, department of pediatrics and neonatology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: l-f-k@yandex.ru ORCID 0000-0003-1899-0199
ИШКОВА Наталья Семеновна, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия. E-mail: natalya.ishkova@mail.ru ORCID 0000-0002-3651-8851	ISHKOVA Natalia Semyonovna, candidate of medical sciences, docent, department of pediatrics and neonatology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: natalya.ishkova@mail.ru ORCID 0000-0002-3651-8851
ВАСЮНИН Александр Васильевич, доктор мед. наук, профессор, кафедра инфекционных болезней (педиатрического факультета), ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия. E-mail: aleksandr.vasyunin1949@mail.ru	VASYUNIN Alexander Vasilievich, doctor of medical sciences, professor, department of infectious diseases (faculty of pediatrics), Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: aleksandr.vasyunin1949@mail.ru
МОЛОКЕЕВА Наталья Валентиновна, АО «Вектор-БиАльгам», г. Новосибирск, Россия. ORCID 0000-0002-3116-7589	MOLOKEEVA Natalia Valentinovna, JSC "Vector-BiAlgam", Novosibirsk, Russia. ORCID 0000-0002-3116-7589
ЗЫКОВА Наталья Альгимантасовна, АО «Вектор-БиАльгам», г. Новосибирск, Россия. ORCID 0000-0002-0750-1532	ZYKOVA Natalia Algimantasovna, JSC "Vector-BiAlgam", Novosibirsk, Russia. ORCID 0000-0002-0750-1532
СОКОЛОВА Татьяна Васильевна, АО «Вектор-БиАльгам», г. Новосибирск, Россия. ORCID 0000-0003-1122-3536	SOKOLOVA Tatiana Vasilievna, JSC "Vector-BiAlgam", Novosibirsk, Russia. ORCID 0000-0003-1122-3536
ИЛЬИНА Рома Мирославовна АО «Вектор-БиАльгам», г. Новосибирск, Россия. ORCID 0000-0002-2873-3316	ILYINA Roma Miroslavovna, JSC "Vector-BiAlgam", Novosibirsk, Russia. ORCID 0000-0002-2873-3316