

Эффективность использования пробиотика «Линекс для детей» при острых респираторно-вирусных заболеваниях в раннем возрасте

М.В. Кушнарева, Е.С. Кешишян, М.В. Прыткина

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Efficiency of using the probiotic «Linex for children» in infants with acute respiratory viral diseases

M.V. Kushnareva, E.S. Keshishyan, M.V. Prytkina

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Исследовали эффективность пробиотика «Линекс для детей», содержащего бифидобактерии, для поддержания микрофлоры и местного иммунитета кишечника у детей раннего возраста с острой респираторно-вирусной инфекцией. Все дети получали антибактериальную терапию в связи с развитием бактериальных осложнений; 20 детям основной группы наряду с антибиотиками назначали пробиотик «Линекс для детей»; 20 детям с той же патологией из группы сравнения пробиотик не назначался. На фоне лечения пробиотиком ни в одном случае не было ухудшения состояния микрофлоры кишечника. У $2/3$ обследованных детей было улучшение состава микробиоценоза, в том числе с достижением нормобиоценоза. В группе сравнения микрофлора кишечника ухудшилась у большинства (у 15) детей и не менялась только у трех. В динамике лечения ОРВИ концентрация sIgA в фекалиях увеличивалась в обеих группах, но после курса пробиотика она была существенно выше, чем в группе сравнения ($145,1 \pm 5,49$ и $107,1 \pm 4,5$ мг на 1 г фекалий соответственно; $p < 0,05$). Наблюдалось также шестикратное увеличение концентрации лизоцима в копрофильтратах — до $33,8 \pm 2,30$ мкг/мл при назначении пробиотика и отсутствие изменения этого показателя в группе сравнения. Пробиотик «Линекс для детей» целесообразно назначать детям раннего возраста с ОРВИ для профилактики нарушений микрофлоры и местного иммунитета кишечника на фоне антибактериальной терапии.

Ключевые слова: дети, острая респираторно-вирусная инфекция, пробиотик, антибиотики.

The efficacy of the probiotic "Linex for children" containing bifidobacteria to maintain the intestinal microflora and local intestinal immunity was studied in infants with acute respiratory viral infection (ARVI). All children received antibiotic therapy for evolving bacterial complications; 20 children from a study group were given the probiotic "Linex for children" along with antibiotics; 20 comparison group children with the same disease did not take the probiotic. Treatment with the probiotic did not deteriorate the intestinal microflora. Two thirds of the examined children showed improvement in the microflora composition, including normal biocenosis achievement. In the comparison group, the intestinal microflora was deteriorated in most children ($n=15$) and unchanged only in three. During the treatment of ARVI, the fecal sIgA concentration increased in both groups, but after a probiotic cycle, it was significantly higher than in the comparison group ($145,1 \pm 5,49$ and $107,1 \pm 4,5$ mg/g feces, respectively; $p < 0,05$). The use of the probiotics also caused a six-fold increase in lysozyme concentrations in the coprofiltrate up to $33,8 \pm 2,30$ µg/ml and no change in this indicator in the comparison group. It is expedient to use the probiotic "Linex for children" in infants with ARVI to prevent impairments in the intestinal microflora and local intestinal immunity during antibacterial therapy.

Key words: infants, acute respiratory viral infection, probiotic, antibiotics.

Одним из серьезных осложнений применения антибиотиков у детей раннего возраста с респираторной инфекцией является развитие дисфункций пищеварительной системы, которые проявляются диареей, изменением стула, метеоризмом, срыгиванием, рвотой, болевым синдромом в виде «кишечных колик». Эти нарушения связаны с развитием дисбиотических изменений в составе микрофлоры кишеч-

ника в результате негативного воздействия на нее антибиотиков. В этой связи встает вопрос о поиске подходов для предупреждения изменений в кишечном микробиоценозе и иммунологической толерантности пищеварительной системы, которые развиваются на фоне приема антибактериальных препаратов и приводят к кишечным расстройствам.

Для профилактики и коррекции нарушений со стороны кишечника у детей раннего возраста с острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ), получающих антибактериальную терапию, перспективным является применение нового пробиотика «Линекс для детей». Исследуемый пробиотик зарегистрирован в Российской Федерации в качестве биологически активной добавки (БАД). Получателем свидетельства о государственной ре-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 5:109–114

Адрес для корреспонденции: Кушнарева Мария Васильевна — д.б.н., проф., гл.н.с. отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста НИКИ педиатрии

Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., рук. того же отделения

Прыткина Марина Владимировна — зав. тем же отделением

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

гистрации является фирма-изготовитель «Сандоз» (Словения).

В состав пробиотика «Линекс для детей» входит основной компонент — лиофилизированный порошок бифидобактерий (штамм *Bifidobacterium animalis* DSM No15954). Вспомогательным компонентом служит мальтодекстрин. Живые бифидобактерии, входящие в состав пробиотика, являются нормальной составляющей естественной микрофлоры кишечника, участвуют в синтезе витаминов группы В, К, аскорбиновой кислоты, повышая тем самым резистентность организма к неблагоприятным факторам внешней среды; участвуют в метаболизме желчных кислот и желчных пигментов; синтезируют бактерицины — вещества с антибактериальной активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

Цель исследования: изучить влияние пробиотика «Линекс для детей» на поддержание микрофлоры и местного иммунитета кишечника у детей раннего возраста с ОРВИ на фоне антибактериальной терапии.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 40 детей в возрасте от 4 мес до 1,5 лет (доношенных — 29, недоношенных — 11) с ОРВИ. Дети были разделены на две группы. В основную группу вошли 20 детей (14 доношенных и 6 недоношенных), которые получали БАД «Линекс для детей» на фоне и после приема антибиотика. БАД «Линекс для детей» назначали по 1 пакету в день в течение 30 дней. Группу сравнения составили 20 детей (15 доношенных и 5 недоношенных) с той же патологией, которые не получали никаких пробиотиков во время и после приема антибиотиков.

Причиной назначения антибиотиков в большинстве случаев являлась ОРВИ, осложнившаяся бронхитом у детей с тяжелой фоновой патологией, в частности неврологической. У 4 детей отмечалась острая инфекция мочевыводящих путей, у 3 детей — обострение бронхолегочной дисплазии. Во всех случаях назначение антибиотиков было обосновано. Длительность антибактериальной терапии у всех детей не превышала 7–10 дней с улучшением или выздоровлением от острой инфекции. Для лечения использовали антибиотики трех групп — полусинтетические пенициллины с клавулановой кислотой, цефалоспорины II–III поколения и макролиды. В основной группе пробиотик «Линекс для детей» назначался с первого дня приема антибиотика.

Микробиологический посев фекалий на содержание широкого спектра аэробных, анаэробных и факультативных микроорганизмов осуществляли общепринятыми методами. Количество микроорганизмов обозначали в виде десятичного логарифма колониеобразующих

единиц в 1 г фекалий (lg КОЕ/г) или в % от общего содержания исследуемых микроорганизмов [1]. Состояние микробиоценоза оценивали по соотношению содержания защитной и условно-патогенной микрофлоры [2]. Уровень секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в копрофильтратах определяли методом твердофазного «сэндвич» — варианта иммуноферментного анализа с использованием стандартной тест-системы «ИФА-БЕСТ» (производство ЗАО «Вектор-БЕСТ», Новосибирск) с пероксидазой хрена в качестве индикаторного фермента. Концентрацию лизоцима в исследуемых образцах копрофильтратов определяли модифицированным методом К.А. Каграмановой и З.В. Ермольевой, основанном на диффузии в агар лизоцима и интенсивности лизиса ацетонового порошка клеточных стенок *Micrococcus lysodeikticus*, штамм 2665 [3].

Микробиологические и иммунологические исследования проводили до назначения антибиотиков и пробиотика, а также после окончания курса антибактериальной терапии. Клиническое наблюдение детей продолжалось в течение всего периода заболевания и через 28–35 дней после выздоровления.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 и 2 представлены результаты исследования состояния микробиоценоза кишечника у обследованных детей. Как видно из табл. 1, у всех детей основной группы и у подавляющего большинства детей группы сравнения (у 19 из 20; $p=0,95$) выявлены нарушения в составе микрофлоры кишечника. Как правило, это были выраженные изменения в биоценозе, соответствующие II и III степени дисбиоза. Увеличение количества условно-патогенной микрофлоры обнаружено у всех детей. Следует отметить, что деление на группы проходило рандомизировано и решение о назначении или неназначении пробиотика «Линекс для детей» принималось после взятия материала на исследование, но до получения его результата. Среди детей основной группы нарушение микробиоценоза оказалось более выраженным (необходимо учитывать, что все дети имели тяжелые фоновые патологии, также влияющие, хотя и опосредованно, на состояние микробиоценоза кишечника). Так, увеличение титра энтеробактерий (*Klebsiella pneumoniae*, гемолизирующая *E.coli* со сниженными ферментативными свойствами) имело место у 4 детей основной и 9 детей группы сравнения, наличие кокковых микроорганизмов с гемолизирующими свойствами — у 5 и 4 детей соответственно, высокие титры клостридий — у 2 детей и 1 ребенка, грибов рода *Candida* (lg6–9) — у 12 и 15 детей, низкое содержание лактобактерий (lg4 и менее) у 14 и 10 детей, а бифидобактерий (lg7–8) — у 10 и 15 детей, отсутствие бифидобактерий — у 5 и 3 детей, подавление роста *E.coli* (lg6 и менее) — у 5 и 3 детей в указанных группах соответственно.

Таблица 1. Степень нарушения микробиоценоза кишечника у детей с ОРВИ до и после лечения антибиотиками и пробиотиком «Линекс для детей»

Группа детей и период обследования	Нормобиоценоз		Степень нарушения микробиоценоза кишечника					
	<i>n</i>	<i>P</i>	I степень		II степень		III степень	
			<i>n</i>	<i>P</i>	<i>n</i>	<i>P</i>	<i>n</i>	<i>P</i>
Основная группа (<i>n</i> =20):								
до лечения «Линекс для детей» и антибиотиками	0		0		12	0,6	8	0,4
после лечения «Линекс для детей» и антибиотиками	1	0,05	5	0,25	14	0,7	0	
Группа сравнения (<i>n</i> =20):								
до лечения антибиотиками	1	0,05	1	0,05	15	0,75	3	0,15
после лечения антибиотиками	0		1	0,05	11	0,55	8	0,4

Примечание. Здесь и в табл. 2: *n* — число детей в группе с признаком; *P* — частота встречаемости признака.

Таблица 2. Особенности изменения микробиоценоза кишечника у детей на фоне лечения антибиотиками в сочетании с пробиотиком «Линекс для детей» или без него

Характер изменения в микробиоценозе кишечника	Основная группа		Группа сравнения	
	<i>n</i>	<i>P</i>	<i>n</i>	<i>P</i>
Нормобиоценоз	1	0,05	0	
Повышение степени нарушений биоценоза	0		5	0,25
Понижение степени нарушений биоценоза	12	0,6	0	
Улучшение в пределах прежней степени нарушений биоценоза	3	0,15	2	0,1
Ухудшение в пределах прежней степени нарушений биоценоза	0		10	0,5
Отсутствие изменений в биоценозе	4	0,2	3	0,15

На фоне течения ОРВИ и лечения антибиотиками динамика изменения состава микрофлоры у детей в исследуемых группах существенно различалась (см. табл. 2). Так, у детей основной группы, которым наряду с антибиотиками назначали пробиотик «Линекс для детей», отмечалась, как правило, положительная динамика в составе микрофлоры. Так, понижение степени дисбиоза было у 12 из 20 детей, у одного ребенка был достигнут нормобиоценоз, а положительная динамика в пределах II степени дисбиоза была у 3 пациентов. У 4 детей со II степенью дисбиоза было незначительное увеличение содержания грибов рода *Candida* без отрицательной динамики в составе бактериальной микрофлоры, поэтому в целом микробный пейзаж практически оставался без изменения. Повышение степени дисбиоза не наблюдалось ни в одном случае. Таким образом, у $2/3$ обследованных пациентов отмечалась нормализация микробного пейзажа или понижение степени дисбактериоза. Улучшение состава микрофлоры кишечника характеризовалось повышением титров защитной микрофлоры — лактобактерий у всех детей этой группы, бифидобактерий — у 10 детей, кишечной палочки с полноценными ферментативными свойствами — у 8 детей. При этом последние микроорганизмы были обнаружены у большинства (у 14) детей в высоких титрах — 10^6 – 10^8 . У 10 детей имело место снижение титра грибов рода *Candida*, у 3 — их количество не изменилось, а у 4 — незначительно увеличилось, не превышая нор-

мальный показатель, о чем упоминалось выше. Таким образом, прием пробиотика «Линекс для детей» детьми на фоне антибактериальной терапии защищал микробиоценоз кишечника от негативного влияния на него антибиотиков и достоверно улучшал состав микрофлоры.

В противоположность этому в группе сравнения, в которой дети не получали «Линекс для детей», антибактериальная терапия в большинстве случаев (у 15 из 20) сопровождалась выраженным ухудшением состояния микробиоценоза кишечника. Так, повышение степени дисбиоза с резким угнетением роста бифидо- и лактобактерий имело место у 7 детей, а углубление дисбиотических нарушений в пределах прежней степени дисбиоза — у 8 пациентов. Отсутствие изменений в биоценозе было у 3 детей, при этом сохранялась прежняя II степень дисбиоза. Наличие у 2 детей группы сравнения положительной динамики в составе микрофлоры кишечника характеризовалось снижением содержания грибов рода *Candida* с 10^9 до 10^4 КОЕ/г в результате лечения дифлюканом. Остальные показатели не менялись и соответствовали II степени нарушений микробиоценоза.

Таким образом, назначение пробиотика БАД «Линекс для детей» на фоне антибактериальной терапии детям с острыми бактериально-вирусными заболеваниями защищало кишечный микробиоценоз от негативного действия антибиотиков.

Наше исследование включало также изучение влияния пробиотика «Линекс для детей» на состояние местного иммунитета кишечника у детей с ОРВИ. В табл. 3 представлены результаты определения sIgA и лизоцима в фекалиях у детей.

В начале заболевания у большинства детей обеих групп в копрофильтратах отмечалось сниженное содержание sIgA: от 27,4 до 93,8 мг/100 г, норма — 127,4±9,32 (от 70 до 155 мг/100 г) [4]. В динамике лечения у всех детей концентрация иммуноглобулина увеличивалась, причем в основной группе после курса пробиотиком «Линекс для детей» она у всех пациентов достигла средних или высоких значений нормы. В группе сравнения в периоде выздоровления у большинства (у 17 из 20) детей уровень sIgA также достигал нормы, но, как правило, оставался на нижней ее границе. Средний же показатель sIgA в этой группе был достоверно ниже, чем у детей, получавших пробиотик ($p<0,05$).

Содержание лизоцима в фекалиях у детей в начале заболевания не отличалось от нормы. Однако в динамике лечения у пациентов, получавших антибиотики в сочетании с БАД «Линекс для детей», происходило шестикратное увеличение концентрации лизоцима, в то время как в группе сравнения этот показатель практически не менялся. Возрастаение уровня лизоцима, обладающего иммуномодулирующей, противовоспалительной и антибактериальной активностью, могло происходить за счет усиления синтеза эндогенного лизоцима клетками слизистой кишечника под воздействием как бифидобактерий пробиотика «Линекс для детей», так и инфекционного агента.

Таким образом, в группе детей, получавших в сочетании с антибиотиком пробиотик «Линекс для детей», имела место более активная иммунная реакция организма на развитие вирусно-бактериального заболевания, чем в группе сравнения; она характеризовалась значительным увеличением в кишечнике уровня таких защитных факторов, как sIgA и лизоцим.

В клинической картине мы не отметили значимого различия симптомов ОРВИ, хотя в группе детей, не получавших пробиотик, несколько дольше

сохранялись такие проявления кишечных дисфункций, как снижение аппетита, срыгивание и неустойчивость стула, отмечалось также увеличение слизи и непереваренных фрагментов пищи в фекалиях. Не установлены различия в длительности инфекционно-воспалительного заболевания и потребности в пролонгации антибактериальной терапии.

Не обнаружено также различий в течении респираторного инфекционно-воспалительного заболевания, проявлениях дисфункции желудочно-кишечного тракта на фоне и после приема антибиотика у детей, родившихся доношенными и недоношенными. Это указывает на то, что в постнеонатальном периоде функциональные различия у недоношенных детей нивелируются.

У всех пациентов установлена хорошая переносимость пробиотика «Линекс для детей». Побочные и нежелательные явления не были обнаружены ни в одном случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пробиотик «Линекс для детей» способствует активации иммунных реакций организма детей при вирусно-бактериальном заболевании за счет увеличения в кишечнике уровня таких защитных факторов, как sIgA и лизоцим. В связи с положительным влиянием на иммунные реакции пробиотик «Линекс для детей» может быть полезен для формирования и правильного функционирования иммунной системы ребенка. Применение БАД «Линекс для детей» способствует также защите кишечного микробиоценоза от негативного действия антибиотиков.

Хотя не установлено заметных клинических различий в течении заболевания и скорости выздоровления, однако на основании полученных микробиологических и иммунологических данных можно сделать вывод, что совместное применение антибиотика с БАД «Линекс для детей» способствует большей устойчивости организма ребенка и снижению риска декомпенсации при респираторной вирусно-бактериальной инфекции.

Таблица 3. Содержание sIgA и лизоцима в фекалиях у детей до и после лечения антибиотиками в сочетании с пробиотиком «Линекс для детей» или без него ($M\pm m$)

Иммунологические показатели и период обследования	Основная группа ($n=20$)	Группа сравнения ($n=20$)
sIgA, мг на 100 г фекалий:		
до антибиотикотерапии	54,2±7,51*	62,2±8,61
после лечения	145,1±5,49*^	107,1±4,5^
Лизоцим, мкг на 1 мл копрофильтрата:		
до антибиотикотерапии	5,1±0,27**	6,4±0,71
после лечения	33,8±2,30***^	6,5±0,31^

Примечание. * и ** — различия показателей достоверны в пределах группы до и после лечения ($p<0,001$); ^ — различия показателей между группами (после лечения) достоверны ($p<0,05-0,001$).

ЧТОБЫ ЖИВОТИК
ОСТАВАЛСЯ В ПОРЯДКЕ



ДЕТСКИЕ БАКТЕРИИ*

Линекс для детей®
содержит детские бактерии,
которые так необходимы
малышу, чтобы животик
оставался в порядке¹.

Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB12¹

- наиболее изученный и часто применяемый штамм
- хорошая переносимость
- клиническая эффективность
- безопасность применения у детей с периода новорожденности

Линекс для детей® содержит бифидобактерии BB12, которые способствуют нормализации пищеварительной микрофлоры при коликах, образовании газа, диарее, запоре, атопическом дерматите.^{1, 2}

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Рекомендуется в качестве БАД к пище — источника пробиотических микроорганизмов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Индивидуальная непереносимость компонентов БАД. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** детям с рождения до 2 лет — по 1 пакетик 1 раз в день во время еды; детям с 2 до 7 лет — по 1 пакетик, детям с 7 до 12 лет — по 2 пакетика в день во время еды. Откройте пакетик и смешайте его содержимое с молоком, соком или другим видом детского питания. Не смешивать содержимое пакетика с горячими напитками — температура продукта должна быть не выше 35 °С. Рекомендуемая продолжительность приема — 30 дней. При необходимости курс можно повторить через 1 месяц.

Материал предназначен для медицинских/фармацевтических работников

RU1402178607

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3,
тел.: +7 (495) 660-75-09 • www.sandoz.ru



* Информация о BB12: № RU.77.99.11.003.E.004913.03.12. РЕКЛАМА.

** Стандартный подход к качеству.

† Первичная характеристика 14/2013. Педиатрия №2, стр. 42–46; Вопросы детской диетологии 2013, том 11, № 2, стр. 36–43.

 **SANDOZ**
a Novartis company

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

ЛИТЕРАТУРА

1. Кушнарева М.В. Дисбактериоз кишечника у новорожденных и детей первого года жизни. Материалы II Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М 2003; 181–185. (Kushnareva M.V. Intestine dysbacteriosis in newborns and infants of the first year of life. Proceedings of the II Russian Congress of "Modern technologies in Pediatrics and pediatric surgery". М 2003; 185–185.)
2. Смолянская А.З., Марко О.П. Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника у онкологических больных. Методические рекомендации. М 1983; 26. (Smolyanskaya A.S., Marco O.P. Bacteriological diagnostics of the intestinal dysbacteriosis in cancer patients. Methodical recommendations. Moscow 1983; 26.)
3. Лабинская А.С. Микробиология с техникой микробиологических исследований. Справочник. М: Медицина 1978; 164–166. (Labinsky A.S. Microbiology of the equipment for microbiological studies. Handbook. Moscow: Medicine 1978; 164–166.)
4. Гаджиева Х.Х., Кушнарева М.В., Кешишян Е.С. и др. Характеристика местного иммунитета кишечника у недоношенных новорожденных детей при различных видах вскармливания. Рос вестн перинатол и педиат 2012; 1: 8–12. (Gadzhieva Kh.Kh., Kushnareva M.V., Keshishyan E.S. et al. Characteristic the local immunity of the intestine in premature infants and children with different types of feeding. Ros vestn perinatol i pediat 2012; 1: 8–12).

Поступила 07.04.14