© Коллектив авторов, 2010

Т.Э. Боровик, Н.Н. Семенова, Е.К. Кутафина, С.П. Яцык, Л.К. Катосова, И.А. Дюсекеев

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ К ПИЩЕ СИНБИОТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ «НОРМОБАКТ» У ДЕТЕЙ С ХИРУРГИЧЕСКОЙ И СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Авторы оценивали переносимость и безопасность использования биологически активной добавки к пище «Нормобакт» и изучали влияние препарата на моторно-эвакуаторную функцию кишечника и состав кишечной микробиоты (КМБ) у 38 детей в возрасте от 6 мес до 9 лет с различной хирургической и соматической патологией. Группу А составили 4 ребенка с урологической патологией в послеоперационном периоде после открытых хирургических вмешательств, группу Б – 15 пациентов с урологической патологией после эндоскопических операций и группу В – 19 детей с соматической патологией (пищевая аллергия – ПА – с кожными и интестинальными проявлениями, лактазная недостаточность, гипотрофия, анемия, перинатальное поражение ЦНС). В статье приведены ингредиентный и химический состав, возрастные дозировки и схема применения «Нормобакта». Результаты исследования свидетельствуют о нормализующем влиянии «Нормобакта» на моторно-эвакуаторную функцию толстой кишки и позитивной динамике состава КМБ у наблюдаемых пациентов. У ряда детей с ПА отмечались снижение уровня индигенной флоры и возрастание количества условно-патогенных микроорганизмов.

Ключевые слова: *дети, хирургическая и соматическая патология, моторно-эвакуаторная функция кишечника, кишечная микробиота, «Нормобакт».*

Authors estimated tolerance and safety of biologically active food supplement «Normobact» and studied influence of this preparation upon intestinal motility and evacuatory function and spectrum of intestinal microbiota (IMB) in 38 children aged 6 months – 9 years with different surgical and somatic diseases. Group A included 4 children with urological diseases after open surgical intervention, group B included 15 urological patients after endoscopic surgery, group C – 19 patients with somatic pathology (food allergy –FA – with dermatological and intestinal signs, lactase insufficiency, malnutrition, anemia, perinatal CNS damage). Authors present «Normobact» s ingredient and chemical composition, age dosage and protocol of its usage . Results of study testify to normalizing influence of «Normobact»: upon intestinal motility and evacuatory function and positive dynamic of IMB in examined patients. Some patients with FA demonstrated decreasing of indigenous microflora level and increasing of opportunistic pathogenic microorganisms number.

Key words: *children, surgical and somatic pathology, intestinal motility and evacuatory function, intestinal microbiota, «Normobact».*

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) представляет собой открытую экологическую систему, взаимосвязанными составляющими которой являются структуры макроорганизма, его микрофлора и окружающая среда. Эта система характеризуется единством и способностью к саморегуляции [1].

Контактная информация:
Боровик Татьяна Эдуардовна – д.м.н., проф., зав. отделением питания здорового и больного ребенка НЦЗД РАМН
Адрес: 119991 г. Москва, Ломоносовский пр-т, 2
Тел.: (499) 132-26-00, **E-mail:** nutrborovik@nczd.ru
Статья поступила 1.07.10, принята к печати 13.08.10.

Кишечная микробиота (КМБ) – эволюционно сложившееся сообщество разнообразных микроорганизмов, населяющих ЖКТ человека, определяющее биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие организма человека. Микрофлора ЖКТ человека насчитывает более 500 видов различных микроорганизмов, содержание которых в различных его отделах колеблется от 10^3 до 10^{14} КОЕ/г. Наиболее хорошо изучена микробиота толстой кишки, в которой обитает 10^{10}–10^{13} КОЕ/г микроорганизмов: *Bifidobacterium sp., Lactobacillus sp., E. coli, Bacterioides sp., Enterococcum sp., Eubacterium sp., C. perfringens, Veillonella sp.* и др. [2, 3].

В последние годы широкое применение в практической медицине находят препараты-синбиотики (сочетание про- и пребиотиков), учитывая их комплексный механизм воздействия на работу ЖКТ, однако влияние такого рода препаратов на организм ребенка требует дальнейшего изучения [4–8].

Исследование клинической эффективности биологически активной добавки (БАД) к пище «Нормобакт» производства «Chr. Hansen A/S», Дания (расфасовка «Медана Фарма А.О.», Польша) проводилось в Научном центре здоровья детей (НЦЗД) РАМН в соответствии с принципами надлежащей клинической практики, действующими в странах ЕС с 1991 г. (Europen Good Clinical Practis Guidelines, 1991), директивными указаниями МЗ РФ и практикой проведения апробаций в Институте питания РАМН, НЦЗД РАМН и других лечебных и лечебно-профилактических учреждениях РФ.

БАД к пище «Нормобакт» предназначена для детей с 6 месяцев и старше для коррекции дисбактериоза при острых и хронических инфекциях, аллергических заболеваниях и иммунодефицитных состояниях, хронических заболеваниях ЖКТ, воспалительных заболеваниях полости рта и носоглотки и др.

Клинические исследования проводились по разработанной схеме обследования, включавшей оценку переносимости синбиотической добавки, наличие аллергических и диспепсических расстройств, динамику лабораторных данных.

Исследование представляло собой открытое продольное, проспективное медицинское наблюдение.

Целью работы явились изучение возможности использования БАД к пище «Нормобакт» в педиатрической практике, оценка переносимости и безопасности и изучение влияния препарата на моторно-эвакуаторную функцию кишечника и состав КМБ.

Критерии отбора детей в клинические исследования:

– дети в возрасте от 6 месяцев до 9 лет с соматической или хирургической патологией в сочетании с дисфункциями ЖКТ и желчевыводящей системы, дисбактериозом кишечника, а также получающие антибактериальную терапию;

– отсутствие на момент начала исследования у детей выраженных нарушений со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, боли в животе, диарея) и острых проявлений аллергии (атопический дерматит в стадии обострения и др.);

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

Общеклиническая оценка состояния здоровья детей включала оценку:

– общего состояния ребенка и эмоционального тонуса;

– состояния кожи и видимых слизистых оболочек, данных физикального обследования;

– физического развития (измерение массы тела с использованием стандартизированных весов).

Критерии оценки эффективности лечения:

– оценка переносимости БАД к пище «Нормобакт»: 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;

– исследование микрофлоры кала в динамике (до и после апробации);

– копрограмма (до и после апробации).

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

Исследуемая БАД к пище «Нормобакт» представляет собой порошок с приятным сладковатым вкусом. В ее состав входят лиофилизированные штаммы *Lactobacillus acidophilus* (La-5) и *Bifidobacterium animalis* (Bb-12), пребиотические вещества – фруктоолигосахарид, полученный из инулина (рафтилоза), а также вспомогательные вещества: декстроза, кремния двуокись (табл. 1).

Входящие в состав «Нормобакта» вспомогательные вещества – наполнитель декстроза безводная (Е1400) и разрыхлитель двуокись кремния (Е551) – отнесены к «пищевым добавкам, не оказывающим вредного воздействия на здоровье человека при использовании, для изготовления пищевых продуктов» (СанПиН 2.3.2., 1078-01, «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов», М., 2002, Приложение 7). БАД к пище «Нормобакт» прошла государственную регистрацию (свидетельство о государственной регистрации № 77.99.23.3.У.11015.12.08 от 22.12.2008 г.) и имеет сертификат соответствия № РОСС PL. АЮ85.НО9250. Химический состав синбиотической добавки «Нормобакт» представлен в табл. 2.

БАД к пище «Нормобакт» получали 38 детей в возрасте от 6 мес до 9 лет. 19 (50%) детей имели врожденные и хронические воспалительные заболевания мочевыделительной системы, требующие оперативного вмешательства: группу

Таблица 1

Ингредиентный состав БАД к пище «Нормобакт»*

Компоненты	Содержание	
Общее содержание молочнокислых бактерий, КОЕ/г	Мин. $1,5 \cdot 10^9$	
Активное вещество		
Lactobacillus acidophilus (La-5) , % КОЕ	50	
Bifidobacterium (Bb-12) , % КОЕ	50	
Общая масса колоний, %	1,4	
Рафтилоза , % от сухого вещества	50	
Вспомогательные вещества		**Функция**
Декстроза безводная, % от сухого вещества	46,9	Наполнитель
Двуокись кремния, % от сухого вещества	1,9	Разрыхлитель

* не содержит белков коровьего молока.

Таблица 2

Химический состав БАД к пище «Нормобакт»

Пищевая ценность	В 100 г порошка	В 1 пакетике
Белки, г	13,7	0,4
Жиры, г	0,4	0,01
Углеводы, г	71,1	2,1
Энергетическая ценность, ккал	343	10

А составили 4 ребенка, которым было проведено открытое хирургическое вмешательство, группу Б – 15 пациентов, перенесших эндоскопические операции (табл. 3).

Среди детей с заболеваниями мочевыделительной системы у 4 пациентов имела место сопутствующая пищевая аллергия (ПА), которая у 3 детей грудного возраста была смешанной формы и протекала как атопический дерматит (АД) в сочетании с гастроинтестинальными проявлениями в виде разжиженного учащенного до 3–4 раз в день стула, метеоризма, увеличения размеров поджелудочной железы при ультразвуковом исследовании. У одного ребенка 9 лет с поликистозом почек отмечались эпизодически кожные аллергические высыпания после употребления цитрусовых и томатов.

Важно отметить, что всем детям с урологической патологией (группы А и Б) длительное время проводилась антибактериальная терапия (антибиотики и/или уросептики) по поводу вторичного пиелонефрита. В период наблюдения антибактериальное лечение получали 6 (32%) из 19 урологических больных.

Пациентам группы А были проведены большие открытые реконструктивно-пластические операции с последующей деривацией мочи при помощи катетеров в раннем послеоперационном периоде (методики Хайнц–Андерсена, Полиетано–Леатбеттера, Коэна). Учитывая непрерывно-рецидивирующее течение заболевания, им проводилась антибиотиотерапия с учетом наличия нозокомиальной инфекции на основе результатов посевов мочи как в до-, так и в послеоперационном периоде. При этом применялись препараты широкого спектра действия, в том числе карбапенемы.

Дети группы Б перенесли эндоскопические операции и не все нуждались в антибактериальном лечении, среди них антибиотики получали только 6 детей.

Все больные с урологической патологией получали БАД к пище «Нормобакт» в послеоперационный период.

19 (50%) пациентов с различными соматическими заболеваниями были включены в группу В. Это были в основном дети грудного и раннего возраста. Почти половина из них (9 пациентов – 47%) страдали ПА в виде АД (6 человек) или имели гастроинтестинальные нарушения (3 ребенка): упорные срыгивания, метеоризм, неустойчивый стул (чередование учащенного и разжиженного стула с запорами), увеличения ультразвуковых параметров поджелудочной железы. Дети получали лечение в соответствии с возрастом и характером заболевания. Антибактериальная терапия в период клинической апробации в данной группе больных не проводилась.

Среди всех наблюдаемых больных преимущественно (23 ребенка – 61%) отмечалась дисфункция толстой кишки в виде склонности к запорам (урежение стула, плотная его консистенция) или неустойчивого стула (чередование запоров с учащенной до 3–4 раз в день дефекацией, кашицеобразным и разжиженным стулом, иногда с примесью зелени и непереваренными комочками). Склонность к запорам встречалась у 14 (61%)

Таблица 3

Клиническая характеристика наблюдавшихся детей

Заболевания	Число детей, получавших «Нормобакт»					
	Возраст					
	6–12 мес	1–3 года	4–6 лет	7–9 лет	Всего	%*
Группа А Урологические больные (открытое хирургическое вмешательство)						
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	1	–	–	–	1	2,6
Мегауретер	1	–	–	–	1	2,6
Гидронефроз	1			1	2	5,3
Всего	3			1	4	10,5
Группа Б Урологические больные (эндоскопические операции)						
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	6	3	–	1	10	26,3
Мегауретер	1		2		3	8
Гидронефроз	1				1	2,6
Поликистоз почек				1	1	2,6
Всего	8	3	2	2	15	39,5
Группа В Больные с соматической патологией						
Пищевая аллергия (период ремиссии), в т. ч. формы: • кожная • гастроинтестинальная	4 4	4 2 2	1 1		9 6 3	24
Перинатальное поражение ЦНС	6				6	15,8
Частичная лактазная недостаточность	2				2	5
Гипотрофия	1				1	2,6
Анемия	1				1	2,6
Всего	14	4	1	–	19	50
Итого	26	6	2	3	38	100

* процент от общего числа наблюдений.

детей, учащенный или разжиженный стул – у 9 (39%) больных.

БАД к пище «Нормобакт» в зависимости от возраста назначалась детям от 6 мес до 3 лет по 1 саше в день, детям 3–9 лет – по 2 саше в день однократно, во время еды в течение 14 дней. Порошки разводили в воде, молочных смесях, молоке или кисломолочных напитках.

В период клинических испытаний синбиотика «Нормобакт» наблюдаемые дети не получали других пре- и пробиотических препаратов, а также продуктов, содержащих указанные ингредиенты.

При проведении клинических исследований установлено, что все дети охотно принимали «Нормобакт», при этом у кого-либо из пациентов не отмечено ухудшения аппетита, появления или усиления диспепсических расстройств и аллергических реакций.

Данные, приведенные в табл. 4, свидетельствуют о том, что на фоне приема синбиотической добавки «Нормобакт» у большинства (21 ребенок – 91%) детей с дисфункцией толстой кишки к концу клинической апробации отмечалась нормализация стула. Так, у всех 14 детей с задержкой опорожнения кишечника на 1–3 дня к 5–7-му дню от начала апробации стул становился регулярным, ежедневным, мягкой консистенции. Разжиженный стул к концу клинического исследования (10–14-й день наблюдения) приобретал кашицеобразную или оформленную консистенцию: исчезали слизь, зелень, непереваренные комочки, уменьшалась его кратность до 1–2 раз в сутки. Важно отметить, что у 7 детей с неустойчивым разжиженным стулом к 14-му дню отмечена его полная нормализация.

Следует подчеркнуть, что нормализация стула на фоне приема «Нормобакта» была характерна для детей всех трех групп наблюдения, не зависела от исходного состава кишечной микрофлоры и ее динамики к концу клинической апробации, а также лечения антибиотиками (группа урологических больных).

По данным копрограммы, которая назначалась всем детям с неустойчивым стулом, отмечено исчезновение присутствовавших ранее непереваренных мышечных волокон и крахмала, растительной клетчатки, йодофильной флоры, что сви-

Таблица 4

Динамика нарушений функций толстой кишки на фоне приема БАД к пище «Нормобакт»

Характер стула	Начало клинического исследования		Через 2 недели от начала исследования	
	количество детей	%	количество детей	%
Регулярный стул	15	39	36	95
Дисфункция толстой кишки, в т.ч.	23	61	2	5
• склонность к запорам	14	37	–	–
• учащенный или разжиженный стул	9	24	2	5
Итого	38	100	38	100

детельствовало об улучшении процессов пищеварения.

У всех наблюдаемых детей до назначения «Нормобакта» исследовали состав микрофлоры кишечника. Дисбактериоз кишечника I–III степени был установлен у 26 (68,4%) наблюдаемых детей. У остальных 12 (31,6%) пациентов отклонений в составе КМБ выявлено не было.

Анализ состава КМБ у детей с установленным дисбактериозом выявил снижение на 1–2 порядка уровня бифидо- и лактобактерий, лактозопозитивной кишечной палочки, повышение на 1–3 порядка и более количества условно патогенной флоры (гемолизирующей и лактозонегативной кишечной палочки, микроорганизмов рода клебсиелла, энтеро- и цитробактер, псевдомонады, неферментирующих бактерий, золотистого стафилококка).

Этим больным после курса лечения БАД «Нормобакт» были проведены повторные исследования КМБ. Сравнительный анализ результатов микробиологического исследования фекалий показал, что у всех 4 детей группы А на фоне использования синбиотика «Нормобакт» и антибиотикотерапии отмечено улучшение состава кишечной микрофлоры, которое выражалось повышением изначально сниженных уровней бифидо- и лактобактерий до нормальных показателей, снижением гемолизирующей кишечной палочки с lg^6–lg^8 до 0, лактозонегативной кишечной палочки – с lg^5–lg^6 до 0 и энтерококков – на 1–2 порядка (рис. 1).

Важно, что параллельно с улучшением состава кишечной микрофлоры у всех больных данной группы отмечалась нормализация стула. Так, изначально неустойчивый разжиженный стул до 3–4 раз в день, имевший место у пациентов этой группы, к концу исследования стал оформленным или кашицеобразной консистенции, меньшей кратности.

В группе Б у 5 (50%) из 10 пациентов с исходным микробиологически подтвержденным дисбиозом кишечника было отмечено повышение уровня бифидо- и/или лактобактерий на 1–2 порядка, лактозопозитивной кишечной палочки – на 2 порядка, причем у 3 из них параллельно нормализовалось содержание условно-патогенной флоры:

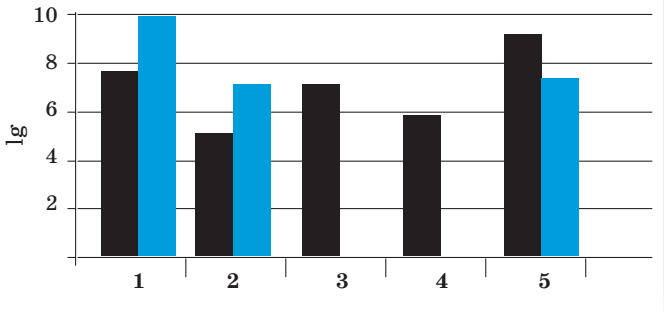

Рис. 1. Динамика состава микрофлоры кишечника на фоне использования «Нормобакт» у детей группы А. Здесь и на рис. 2 и 3: ■ – до лечения, ■ – после лечения; 1 – бифидобактерии, 2 – лактобактерии, 3 – гемолизирующая *E. coli*, 4 – золотистый стафилоккок, 5 – клебсиелла.

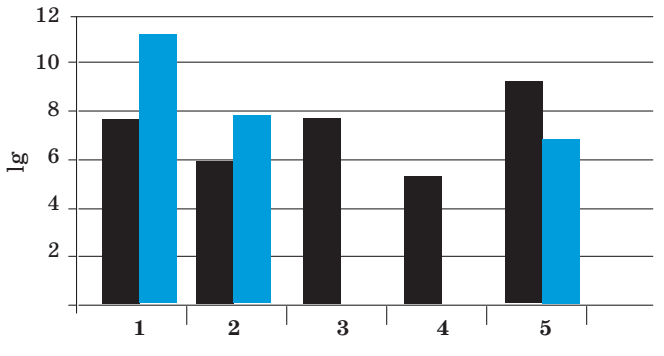

Рис. 2. Динамика состава микрофлоры на фоне использования «Нормобакт» у детей группы Б.

снижался уровень гемолизирующей кишечной палочки с lg^8 до 0, золотистого стафилококка – с lg^5 и более до 0, энтерококка – на 1–2 порядка (рис. 2).

В группе В у 6 (50%) из 12 детей с дисбиозом кишечника на фоне приема БАД к пище «Нормобакт» отмечено повышение роста бифидофлоры на 1–2 порядка, в том числе у 3 пациентов с исходным низким уровнем бифидобактерий последний нормализовался к концу исследования. Количество лактобактерий в 3 случаях повысилось с уровня ниже lg^5–lg^6 до возрастных величин – lg^7–lg^8. У детей этой группы с исходным нормальным ростом лактобактерий (9 пациентов) содер-

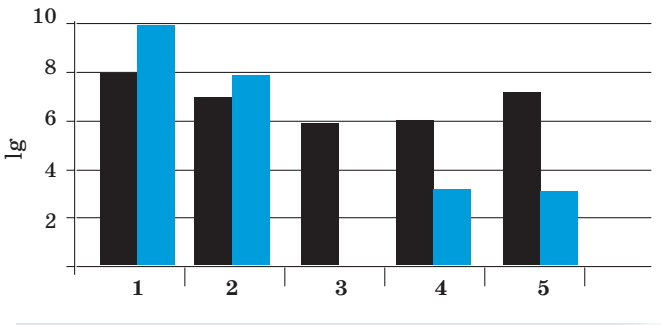

Рис. 3. Динамика состава микрофлоры на фоне использования «Нормобакт» у детей группы В.

жание последних к концу клинической апробации практически не изменялось. Лактозопозитивная флора повысилась у 3 (25%) обследованных детей группы В с $<lg^5$ до нормы (lg^7–lg^8), у остальных 9 детей она не менялась и оставалась в пределах возрастной нормы, что можно рассматривать как положительный фактор. Нормализация содержания условно-патогенной микрофлоры отмечена в 7 (58%) случаях: уровень лактозонегативной флоры снизился с lg^7 до $<lg^5$, гемолизирующей кишечной палочки – с lg^6 до 0 и клебсиеллы – с lg^7 до $<lg^4$, золотистого стафилококка – с lg^5–lg^6 до уровня ниже lg^4 (рис. 3).

В 3 наблюдениях из группы Б и 2 – из группы В отмечено нежелательное снижение бифидофлоры с lg^9–lg^{10} до показателя $< lg^9$ и лактобактерий – с lg^6 до уровня $< lg^6$. Обращает на себя внимание, что отрицательная динамика индигенной флоры имела место у детей с гастроинтестинальными проявлениями ПА. При этом у всех больных были выявлены положительные изменения в составе условно-патогенных микроорганизмов, о чем свидетельствовало снижение лактозонегативной флоры с lg^7 до $<lg^5$, клебсиеллы – с lg^6 до уровня $<lg^4$, исчезновение энтерококка и золотистого стафилококка.

Такие колебания индигенной и условно-патогенной микрофлоры могут быть связаны с изменением привычного характера питания детей, страдающих ПА, а также стрессовым фактором в ответ на пребывание в стационаре и оперативное вмешательство.

В остальных 6 (23%) случаях (2 детей из группы Б и 4 больных из группы В), несмотря на явное улучшение функционального состояния кишечника, состав кишечной микрофлоры практически не менялся.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о нормализующем влиянии БАД к пище «Нормобакт» на функциональную деятельность ЖКТ и положительном воздействии на состав кишечной микрофлоры у большинства больных, в том числе получавших антибиотикотерапию, что позволяет применять указанную БАД для коррекции дисфункций и дисбактериоза кишечника у детей с 6 месяцев и старше с хирургической и соматической патологией. Приятные вкусовые качества и удобство применения «Нормобакта» облегчают использование его у детей различных возрастных групп, в том числе раннего возраста.

Выводы

1. Клинические исследования установили нормализующее влияние БАД к пище «Нормобакт» на моторно-эвакуаторную функцию толстой кишки у наблюдаемых пациентов.

2. У большинства детей (77%) отмечены положительные изменения в составе КМБ (в том числе получавших антибиотикотерапию) в виде сохранения возрастного или повышения ранее сниженного уровня индигенной микрофлоры (бифидо- и лактобактерий), а также снижения количества условно-патогенных микроорганизмов (лактозонегативной и гемолизирующей кишечной палочки, золотистого стафилококка, клебсиеллы и энтерококка).

3. Снижение у ряда больных уровней индигенных микроорганизмов и возрастание количества условно-патогенной микрофлоры можно рассматривать как следствие нарушения пищеварения (на всех уровнях ЖКТ) и иммунологической защиты кишечника, свойственных пациентам с ПА, а также связать с изменениями привычного пищевого фона и стрессовыми реакциями в ответ на пребывание детей в стационаре и проведение оперативного вмешательства. Возможно, чтобы добиться коррекции дисбиотических сдвигов в составе кишечной микрофлоры, эти дети нуждаются в более длительном приеме БАД к пище «Нормобакт».

ЛИТЕРАТУРА

1. *Куваева И.Б., Лададо К.С.* Микроэкологические и иммунные нарушения у детей. М.: Медицина, 1991: 440.

2. Микрофлора пищеварительного тракта. Под ред. А.И. Хавкина. М.: Фонд социальной педиатрии. 2006: 416.

3. *Урсова Н.И.* Дисбактериоз кишечника у детей: руководство для практических врачей. Под ред. Г.В. Римарчук. М.: «Компания БОРГЕС», 2006.

4. *Бельмер С.В., Гасилина Т.В.* Пребиотики, инулин и детское питание. Вопр. совр. пед. 2010; 9 (3): 121–125.

5. «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» Отраслевой стандарт (ОСТ 91500.11.0004-2003), Приказ Минздрава РФ от 09.06.2003 № 231.

6. *Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T et al.* Long-Term Safety and Impact on Infection Rates of Postnatal Probiotic and Prebiotic (Synbiotic) Treatment: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Pediatrics. 2008; 122: 8–12.

7. *Picard C, Fioramonti J, Francois A et al.* Review article: bifidobacteria as probiotic agents – physiological effects and clinical benefits Aliment. Pharmacol. Ther. 2005; 22 (6): 495–512.

8. *Хавкин А.И.* Пробиотические продукты питания и естественная защитная система организма. Рус. мед. журнал, 2009; 17 (4): 241–245.