

И.А. Снимщикова, А.В. Молчанова, И.А. Шманева, М.Д. Снимщикова

Орловский государственный университет

Опыт применения витаминно-минерального комплекса с пребиотиками у часто болеющих детей

Contacts:

Irina Snimshchikova, Doctor of Medical Science, professor, director of medical institute of Federal State Budgetary Educational Institution of the higher vocational education "Oryol State University"

Address: Oktyabr'skaya St., 25, Oryol, 302028, **Tel.:** (4862) 43-21-82, **e-mail:** snimshikova@mail.ru

Article received: 06.04.2012, **Accepted for publication:** 03.08.2012

Число детей, отнесенных к группе диспансерного наблюдения «часто болеющие», составляет, по данным разных авторов, от 20 до 75% детской популяции. Данные клинических исследований свидетельствуют о перспективности применения у таких детей витаминно-минеральных комплексов. Особый интерес вызывает включение в их состав пребиотиков, применение которых способствует не только повышению иммунного ответа, но и улучшению состояния микрофлоры кишечника, снижению числа респираторных инфекций и эпизодов лихорадки, улучшению состояния детей с отягощенным аллергическим анамнезом. Авторами изложен собственный опыт применения витаминно-минерального комплекса с пребиотиками «АЛФАВИТ В сезон простуд для детей» у часто болеющих детей в возрасте от 3 до 7 лет.

Ключевые слова: пребиотики, часто болеющие дети, витаминно-минеральный комплекс, «АЛФАВИТ В сезон простуд для детей».

ВВЕДЕНИЕ

За последнее десятилетие большую клиническую и социально-экономическую значимость приобрела проблема лечения часто болеющих детей, к которым, по данным различных авторов, относится от 20 до 75% детской популяции [1–6]. Вместе с тем статус «часто болеющие дети» опасен тем, что в эту группу могут быть включены как практически здоровые, так и недообследованные дети с хроническими болезнями [3, 7]. В первом случае ребенку, как правило, назначается необоснованная иммунотерапия по принципу «хуже не будет, иммунитета много не бывает», во втором — дети не получают необходимой патогенетической терапии из-за отсутствия адекватного диагноза [3, 7–9].

В исследованиях, выполненных под руководством С.О. Ключникова (2007–2009), показано, что дети дошкольного возраста в амбулаторных условиях подвергаются чрезмерной и часто нерациональной лекарственной нагрузке, а популярность различных иммуностропных средств сравнима с антибиотиками и антигистаминными препаратами [10, 11].

Данные некоторых многоцентровых исследований свидетельствуют о перспективности использования у часто болеющих детей витаминно-минеральных комплексов [4, 10–13]. За последние два десятилетия накоплены убедительные сведения о том, что комплексы витаминов и минералов проявляют иммуномодулирующую и антиоксидантную активность, оказы-

I.A. Snimchshikova, A.V. Moltchanova, I.A. Shmaneva, M.D. Snimchshikova

FSFEI HPE «Orel State University»

Vitamin-mineral complex with prebiotics in frequently ill children

The group of «frequently ill children» according to different authors accounts for 20–75% of children population. Results of clinical researches suggest that use of vitamin-mineral complexes in such children is a perspective method of prophylaxis. Including into these complexes prebiotic components is of a particular interest. Such complexes with prebiotics not only contribute to immune response intensification, but improve intestinal microflora, decrease the rate of respiratory infections and fevers and improve the general condition of children with compromised allergic history. The authors share their own experience of vitamin-mineral complex with prebiotics «ALFAVIT In chills season for children» usage in frequently ill children at the age of 3–7 years.

Key words: prebiotics, frequently ill children, vitamin-mineral complex, ALFAVIT In chills season for children.

вают противовоспалительное, адаптогенное и другие действия [12, 13]. Особый интерес вызывает возможность использования в составе витаминно-минеральных комплексов пребиотиков, способных изменять состав микрофлоры путем селективной стимуляции роста и/или активности одного или ограниченного числа штаммов бифидобактерий, заселяющих толстый кишечник [14]. Свойства пребиотиков наиболее выражены во фруктозо-олигосахаридах, инулине, галактоолигосахаридах, лактулозе, лактитоле и др. [14–17]. Значительный прогресс в изучении действия пребиотиков обусловлен установлением их иммуномодулирующей активности [16–19]. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали иммуностимулирующий эффект олиго- и полисахаридных пребиотиков. Так, применение у здоровых волонтеров арабиногалактана, выделенного из *Larix occidentalis*, приводило к усилению пролиферации лимфоцитов и увеличению числа CD8+ лимфоцитов, а также к повышению продукции иммуноглобулинов (Ig) G в ответ на вакцинацию пневмококком [19, 20]. Несмотря на то, что действие лактулозы (изомер лактозы) в основном рассматривается как пребиотическое [21], в последнее время также появились данные о ее прямом иммуномодулирующем эффекте [15, 22]. В специальных исследованиях O. Martinez-Augustin с соавт. (1997, 2008) показано, что дополнительное использование лактулозы в питании недоношенных детей приводило у них к усилению антителопродукции (IgA и IgM) [22].

Добавление пребиотиков в рацион питания детей в течение 1,5 мес способствует изменению видового состава микрофлоры кишечника в сторону увеличения числа бифидобактерий, что обнаружено при исследовании кала [23].

Также отмечено, что длительный (в течение 12 мес) прием пребиотических препаратов часто болеющими детьми уменьшил число случаев инфекций дыхательных путей, эпизодов лихорадки [24, 25].

Исследования показывают, что дополнительный прием пребиотиков детьми сотягощенным аллергическим анамнезом (страдающих атопическим дерматитом, бронхиальной астмой) снижает частоту обострений основного заболевания и облегчает их течение [26].

Итоги двухлетнего рандомизированного клинического исследования, в котором участвовали 132 ребенка с высоким риском развития атопии, обусловленным наличием атопии у их родителей, получавших в течение 6 мес пищу, обогащенную пребиотиками, показали их положительный эффект: частота случаев атопического дерматита была ниже в группе, где дети получали дополнительно пребиотики [27].

Цель исследования: изучить возможность и целесообразность использования витаминно-минерального комплекса с пребиотиками «АЛФАВИТ В сезон простуд для детей» у часто болеющих детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

В исследование было включено 45 детей (25 девочек, 20 мальчиков) в возрасте от 3 до 7 лет (средний возраст $4,8 \pm 1,4$ лет). Дети были рандомизированы на 2 группы: основная (1-я группа) — 25 пациентов, получавшие

«АЛФАВИТ В сезон простуд для детей», и группа сравнения (2-я) — 20 пациентов, у которых он не применялся. Дети обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, частоте и характеру патологических процессов; распределение по группам было случайным.

Апробируемый препарат содержит 13 витаминов (группы B, C, D и др.), 10 минералов (цинк, селен, марганец, кальций и др.) и пребиотики (лактозу и растворимые пищевые волокна, в т.ч. арабиногалактан).

Период наблюдения составил 1,5 мес. Пациенты получали исследуемый витаминно-минеральный комплекс ежедневно в течение 1 мес по 1 жевательной таблетке 3 раза в день с интервалом 4–6 ч.

Оценка состояния проводилась до приема витаминно-минерального комплекса, во время приема (на 14-й день) и после приема (в 1-й день по окончании приема).

Критерии включения в исследование:

- возраст от 3 до 7 лет;
- группа диспансерного наблюдения «часто болеющие дети»;
- подписанное родителем или законным представителем информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- повышенная чувствительность к любому из компонентов витаминно-минерального комплекса;
- наличие острого соматического или инфекционного заболевания (кроме ОРВИ) или обострение хронического заболевания;
- болезни соединительной ткани или аутоиммунные болезни, болезни желудочно-кишечного тракта в стадии субкомпенсации и декомпенсации, злокачественные новообразования, а также патологические состояния, требующие госпитализации или ограничивающие оптимальное участие в исследовании;
- рецидивирующие инфекции, связанные с анатомическими дефектами органов;
- психические болезни;
- планируемые длительные поездки;
- участие в другом клиническом исследовании за последние 3 мес;
- прием иммуномодулирующих препаратов, других витаминно-минеральных комплексов или витаминов.

В исследуемые группы вошли дети с рецидивирующими респираторными болезнями, протекающими преимущественно в виде ринофарингитов, тонзиллитов, отитов, бронхитов, пневмонии и др. Эпизоды ОРВИ от 8 до 10 раз в год регистрировались у 23 (51%) детей. Возраст возникновения синдрома инфекционно-воспалительных заболеваний варьировал от рождения до 3,5 лет, составив в среднем $1,99 \pm 0,3$ года для мальчиков и $1,8 \pm 0,4$ года для девочек. Увеличение лимфатических узлов (передне- и заднешейных, подчелюстных, подмышечных и др.) регистрировалось у 60% детей. Обращали на себя внимание данные о высокой частоте выявления (57,8%) патологии перинатального периода у детей обеих групп, а также курение родителей (55,6%). Нарушения видового состава

Таблица. Структура хронических болезней у обследованных детей, %

Вид патологии	1-я группа	2-я группа
Аденоиды	20	20
Патология желудочно-кишечного тракта (ДЖВП, хронический гастрит, реактивные изменения поджелудочной железы)	32	30
Нарушения видового состава микрофлоры кишечника	40	40
Гипертрофия миндалин 1–2 степени	40	40
Гипертрофия миндалин 3 степени	13	10
Патология мочевыводящей системы (хронический цистит, дисметаболическая нефропатия)	8	10
Аллергические болезни и аллергические реакции в анамнезе	28	30

Примечание. ДЖВП — дискинезия желчевыводящих путей.

микрофлоры кишечника регистрировались у 40% детей каждой группы (табл.).

Аллергические реакции в анамнезе наблюдались у 28–30% детей, что определило тактику дальнейшего планового обследования этих пациентов для исключения сенсибилизации к различным неинфекционным аллергенам. Так, обострение аллергического ринита и/или бронхиальной астмы нередко протекало под маской «частых ОРЗ».

У большинства пациентов имело место сочетание различных форм патологии ряда органов и систем. При этом на диспансерном учете у специалистов состояло менее 65% детей. Структура хронических болезней обследованных детей представлена в табл.

Методы исследования

Клинико-анамнестический анализ показал, что большинство детей относилось ко 2-й группе здоровья. Практически здоровых детей, относящихся к 1-й диспансерной группе здоровья, не было.

Исследование проводилось по единому плану, включающему анализ данных анамнеза (дебют клинических проявлений, частота, характер заболеваний, наследственный и перинатальный анамнез и др.), анализ клинических симптомов на момент начала обследования

и в динамике проводимой терапии, комплексное лабораторное обследование пациентов. Особое внимание при сборе анамнеза и клиническом обследовании обращали на возможность появления аллергических реакций, частоту эпизодов респираторных и др. инфекций, состояние стула у ребенка.

Всем пациентам проводилось комплексное иммунологическое обследование. Концентрацию иммуноглобулинов А, М, G, секреторного IgA в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Фенотипирование лимфоцитов выполнялось методом проточной цитометрии на цитофлюориметре «BD FACSCalibur» согласно инструкции производителя. При этом определяли число CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ и CD16+CD56+ лимфоцитов.

Выполнено также исследование кала с целью обнаружения изменений видового состава микрофлоры кишечника.

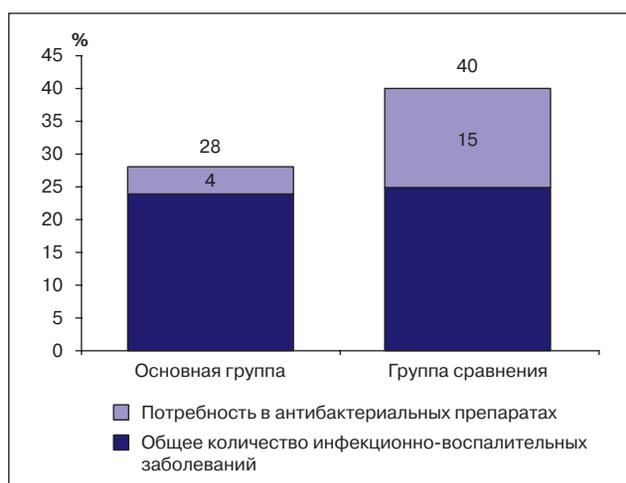
Статистическая обработка данных

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программного комплекса Microsoft Excel XP на компьютере Pentium IV.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По итогам проведенного исследования установлено, что в основной группе на фоне терапии положительная динамика клинических проявлений регистрировалась у большинства детей (88%), зафиксирована также минимизация астенических признаков. Так, улучшение стула отмечали родители 48% детей. Инфекционно-воспалительные заболевания в период приема витаминно-минерального комплекса с пребиотиками наблюдались лишь у 7 (28%) детей, из них у 6 (86%) протекали легко и не требовали для своего разрешения применения антибактериальных препаратов. В группе сравнения за время наблюдения инфекционно-воспалительные заболевания были зарегистрированы у 8 (40%) детей, из них у 3 (37,5%) на фоне рецидива острого бронхита возникла необходимость назначения антибиотиков (рис.). У детей группы сравнения положительной динамики состояния стула не наблюдалось.

Рис. Число случаев инфекционно-воспалительных заболеваний у детей обеих групп и число детей, которым при этом потребовался прием антибактериальных препаратов (в %)



Улучшение самочувствия пациентов основной группы, снижение частоты жалоб родителей и детей обосновывают целесообразность применения витаминно-минерального комплекса «АЛФАВИТ В сезон простуд для детей» у часто болеющих пациентов. Продолжение наблюдения позволит сделать окончательный вывод о влиянии данного препарата на частоту инфекционно-воспалительных болезней у часто болеющих детей.

Как правило, в педиатрической практике при подборе поливитаминных комплексов обсуждается вопрос переносимости, минимизации развития аллергических реакций у детей. В связи с этим был изучен профиль безопасности апробируемого препарата. При его курсовом приеме в основной группе детей не выявлено ни одного случая развития аллергических реакций или отказа от приема (все дети отмечали приятный вкус препарата), что кроме безопасности гарантировало выполнение пациентом требований врача.

Оценка исходного состояния системного иммунитета по результатам фенотипирования клеток свидетельствует об отсутствии среди обследованных детей обеих групп пациентов с выраженными нарушениями числа CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ и CD16+CD56+ лимфоцитов. Статистически значимых различий в показателях у пациентов первой и второй групп не установлено. Отмечена тенденция к снижению числа CD16+CD56+ NK-клеток, которые регистрировались на нижней границе нормы у 67% пациентов.

При анализе индивидуальных показателей CD16+CD56+ лимфоцитов после применения витаминно-минерального комплекса с пребиотиками у некоторых детей было установлено повышение числа NK-клеток на 25–50%.

С учетом данных литературы о возможном снижении числа Т (CD3+, CD4+ клетки) и В (CD19+) лимфоцитов у часто болеющих детей в зависимости от возраста, частоты обострений острых респираторных вирусных инфекций, наличия очагов хронической инфекции необходимость проведения фенотипирования клеток очевидна для исключения первичных и приобретенных дефектов иммунитета, в первую очередь Т-системы.

По данным некоторых авторов, у часто болеющих детей в 20–90% случаев могут выявляться различные варианты дисиммуноглобулинемий, в т. ч. транзиторного характера. Анализ результатов показал, что у детей обеих групп исходно отсутствовали статистически значимые различия в динамике уровня иммуноглобулинов, что объясняется, главным образом, достаточно широким диапазоном индивидуальных колебаний.

Из общего числа обследованных пациентов исходное изолированное снижение IgG определено у 6,7% детей, снижение IgA — у 11,1%, снижение IgM — у 6,7%. Одновременное снижение Ig классов G, M, A зарегистрировано у 4,4% детей, еще у 4,4% — снижение уровня Ig классов G и A.

При повторном обследовании выявлено повышение уровня IgA на фоне применения витаминно-минераль-

ного комплекса с пребиотиками у 24% детей (в среднем в 2 раза), в т. ч. исходно сниженного у 16% детей основной группы. У 32% детей этой же группы снижения вышеуказанных показателей не выявлено. В группе сравнения уровень IgA остался неизменным у 25% детей, у остальных (75%) — снизился, повышения показателя зарегистрировано не было.

При копрологическом исследовании у 38% детей обеих групп в кале обнаружили слизь и более 3 лейкоцитов в поле зрения при микроскопии. Кроме того, как уже отмечалось, у 40% детей регистрировалось снижение числа лакто- и бифидобактерий (в 1,2–1,8 раза).

Учитывая, что пребиотики, входящие в состав витаминно-минерального комплекса, могут стимулировать рост нормальной микрофлоры кишечника и оптимизировать состояние кишечного микробиоценоза за счет избирательной стимуляции эндогенной микрофлоры, особого внимания заслуживают данные об улучшении на фоне применения апробируемого препарата показателей копрограммы у 40% детей основной группы. Аналогичная зависимость была характерна и для видового состава микрофлоры кишечника, что сочеталось, как отмечено выше, с нормализацией стула у 48% детей. У пациентов группы сравнения положительной динамики указанных показателей установлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Детальные выводы об эффективности витаминно-минерального комплекса с пребиотиками можно будет сделать по итогам катamnестического наблюдения за группой детей в возрасте от 3 мес до 1 года, а также при проведении дополнительных исследований с большим числом участников. Однако уже на данном этапе результаты клинико-иммунологических исследований свидетельствуют, что «АЛФАВИТ В сезон простуд для детей» в комплексной терапии инфекционно-воспалительных болезней облегчает их течение, уменьшает число рецидивов. Исследуемый витаминно-минеральный комплекс повышает неспецифическую резистентность детей в возрасте от 3 до 7 лет:

- за счет избирательной стимуляции роста эндогенной пробиотической микрофлоры кишечника, приводящей к оптимизации состояния кишечного микробиоценоза, что оказывает влияние на ассоциированную с кишечником лимфоидную ткань;
- иммуностимулирующих и антиоксидантных свойств входящих в его состав компонентов (витаминов группы В, С, D, бета-каротина, цинка, марганца и др.).

При этом длительное (1 мес) применение витаминно-минерального комплекса с пребиотиками характеризуется высоким уровнем комплаентности и благоприятным профилем безопасности (переносимости), что целесообразно учитывать при выборе средств комплексной реабилитации адаптационных возможностей у часто болеющих детей.

REFERENCES

1. Zaytseva O.V. *Consilium Medicum*. 2004; App. 3: 3–6.
2. Klyuchnikov S.O., Boldyrev V.B., Kantimirova Ye.A. and coauth. *Chasto boleyushchiye deti. Lektsii po pediatrii. Bolezni organov dykhaniya* [RRI Children. Lectures on Pediatrics. Diseases of Respiratory Organs]/Ed. Demin V.F., Klyuchnikov S.O., Samsygina G.A. and Zaytseva O.V. 2005. Pp. 250–269.
3. Markova T.P., Chuvirov D.G. *RMZh — Russian Medical Journal*. 2002; 10 (3): 125–127.
4. Samsygina G.A., Koval' G.S. *Pediatrija — Pediatrics*. 2010; 89 (2): 137–145.
5. Bossuyt X., Moens L. et al. Coexistence of Immune Defects and Risk Recurrent Respiratory Infections. *Clinical Chemistry*. 2007; 53: 124–130.
6. Don M. Recurrent Respiratory Infections and phagocytosis in childhood. *Pediatr. Int*. 2007; 49: 40–47.
7. Yartsev M.I. and coauth. *Pediatrija — Pediatrics. Consilium Medicum*. 2006; 8 (1).
8. Korovina N.A. and coauth. *Defitsit vitaminov i mikroelementov u detey: sovremennyye podkhody k korrektsii. Rukovodstvo dlya vracha-pediatra* [Malnutrition of Vitamins and Microelements in Children: Modern Approaches to Correction. Guidance for Pediatrician]. *M.: Medpraktika*. 2004.
9. Sentsova T.B. *Pediatrija — Pediatrics. Consilium Medicum*. 2006; 8: 10.
10. Klyuchnikov S.O., Snimshchikova I.A., Prodeus A.P. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2010; 1: 32–36.
11. Klyuchnikov S.O., Prodeus A.P., Snimshchikova I.A. *Praktika pediatrii — Pediatrician experience*. 2009; Sept.: 14–18.
12. Klyuchnikov S.O. *Vitaminno-mineral'nyye komplekсы dlya detey. Teoriya i praktika. Lektsii po pediatrii* [Vitamin-Mineral Complexes for Children. Theory and Practice. Lectures on Pediatrics]/Ed. Demin V.F., Klyuchnikov S.O., Samsygina G.A. and Zaytseva O.V. 2007; 7: 360–382.
13. Korovina N.A. and coauth. *Defitsit vitaminov i mikroelementov u detey: sovremennyye podkhody k korrektsii. Rukovodstvo dlya vracha-pediatra* [Malnutrition of Vitamins and Microelements in Children: Modern Approaches to Correction. Guidance for Pediatrician]. *M.: Medpraktika*. 2004.
14. Kashirskaya N.Yu. *RMZh — Russian Medical Journal*. 2000; 13–14.
15. Fleige S., Preibinger W., Meyer H.H.D. et al. The immunomodulatory effect of lactulose on *Enterococcus faecium* fed prurulent calves. *J. of Animal Science*. 2009; 87: 1731–1738.
16. Ramberg J.E., Nelson E.D., Sinnott R.A. Immunomodulatory dietary polysaccharides: a systematic review of the literature. *Nutrition Journal*. 2010; 9 (54): 22.
17. Roller M., Rechkemmer G., Watzl B. Prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* modulates intestinal immune functions in rats. *Nutrition Journal*. 2004; 134: 153–156.
18. Tamboli S., Arora S., Bhatnagar U. et al. Reproductive and developmental toxicity evaluation of a purified Arabinogalactan-Protein (AGP) composition in Wistar rats. *Fitoterapia*. 2010; 81: 276–283.
19. Udani J.K., Singh B.B., Barrett M.L. et al. Immunomodulatory effects of a proprietary arabinogalactan extract: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study. Presented at the 50th Annual American College of Nutrition Meeting. *Florida*. 2009.
20. Nantz M.P., Parker A.R., McGill C. et al. Evaluation of arabinogalactan's effect on human immunity. *FASEB Journal*. 2001; 15 (4): A633.
21. Scheumann C. Medical, nutritional and technological properties of lactulose. *An. Update. Eur. J. Nutr.* 2002; 41: 117–125.
22. Martinez-Augustin O., Boza J.J., Navarro J. et al. Dietary Nucleotides May Influence the Humoral Immunity in Immunocompromised Children. *Nutrition*. 1997; 13 (5): 465–469.
23. Scholtens P.A., Alles M.S., Bindels J.G. Bifidogenic effects of solid weaning foods with added prebiotic oligosaccharides: a randomised controlled clinical trial. *J. Pediatr Gastroenterol. Nutr.* 2006; 42: 553–559.
24. Bruzzese E., Volpicelli M., Salvini F. et al. Early administration of GOS/FOS prevents intestinal and respiratory infections in infants. *J. Pediatr Gastroenterol. Nutr.* 2006; 42: 2–18.
25. Veereman G. Pediatric applications of inulin and oligofructose. *J. Nutr.* 2007; 137 (11): 2585S–2589S.
26. Prescott S., Nowak-Wegrzyn A. Strategies to Prevent or Reduce Allergic Disease. *Annals of nutrition and metabolism*. 2011; 59 (Suppl. 1): 28–42.
27. Arslanoglu S., Moro G.E., Schmitt J. et al. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J. Nutr.* 2008; 138 (6): 1091–1095.