

## ООО «ЦЕНТР СЕМЕЙНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ»

**«Утверждаю»**

Генеральный директор

АО "Вектор-БиАльгам"

Никулин Л. Г.

«\_\_\_»\_\_\_\_\_2019 г.

**«Утверждаю»**

Генеральный директор

ООО «Центр семейной  
реабилитации»

Конев В.Т.

«\_\_\_»\_\_\_\_\_2019 г.

**ОТЧЕТ****О проведении открытого проспективного исследования  
безопасности и эффективности  
биологически активной добавки «ПРОБИОФЛОР комплекс»****Новосибирск 2019**

## Список условных сокращений

Перечень сокращений, условных обозначений

БАД –	Биологически активная добавка
ОРВИ –	Острая респираторно-вирусная инфекция
ЛИИ –	Лейкоцитарный индекс интоксикации
ГПИ –	Гематологический показатель интоксикации
СОЭ –	Скорость оседания эритроцитов
Кс –	Коэффициент СОЭ
Кл –	Коэффициент лейкоцитоза
мл –	Миелоциты
ю –	Юные лейкоциты
п –	Палочкоядерные лейкоциты
пл –	Плазматические клетки
м –	Моноциты
л –	Лимфоциты
э –	Эозинофилы
АЛТ -	Аланинаминотрансфераза
АСТ -	Аспартатаминотрансфераза
у.е. –	Условные единицы
УПФ –	Условно-патогенная флора
МКЦ	Микрокристаллическая целлюлоза
<i>B. bifidum</i> -	<i>Bifidumbacterium bifidum</i>
<i>B. longum</i> -	<i>Bifidumbacterium longum</i>
<i>B. breve</i> -	<i>Bifidumbacterium breve</i>
<i>L. casei</i> -	<i>Lactobacillus casei</i>
<i>L. plantarum</i> -	<i>Lactobacillus plantarum</i>
<i>L. acidophilus</i> -	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
<i>L.rhamnosus</i> –	<i>Lactobacillus Rhamnosus</i>

Перечень медицинских терминов и синдромов

Метеоризм, флотуляция – повышенное газообразование в кишечнике

Гепатомегалия – увеличение печени

Синдром цитолиза – по результатам биохимического анализа крови (увеличение содержания ферментов АЛТ, АСТ)

Мочевой синдром – по результатам общего анализа мочи (определение в моче белка, повышенного содержания лейкоцитов (свыше 4 в поле зрения), слизи, бактерий))

Пузырные симптомы:

Синдром Кера – болезненность при пальпации в правом подреберье в проекции желчного пузыря, т.е. в углу, образованном наружным краем правой прямой мышцы живота и правой реберной дугой

□ Симптом Мэрфи – в положении лежа больного на спине – врач располагает руку по краю реберной дуги, большой палец осторожно вводится под правую реберную дугу в проекции желчного пузыря. На вдохе возникает боль и вдох рефлекторно прекращается.

□ Симптом Ортнера-Грекова – болезненность при сравнительном поколачивании ребром ладони по правой реберной дуге.

Положительные пузырьные симптомы свидетельствуют о наличии патологических изменений со стороны желчевыводящих путей.

Копрологические синдромы:

□ Синдром бродильной диспепсии – кислая рН кала, появление крахмала внутри- и внеклеточного, перевариваемой и неперевариваемой клетчатки

□ Синдром гнилостной диспепсии – нейтральная или слабокислая рН кала, жирные кислоты в большом количестве

□ Синдром недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы – нейтральная рН, появление в кале нейтрального жира в большом количестве

□ Синдром нарушения переваривания и всасывания в тонком кишечнике – нейтральная, слабокислая или кислая рН кала, появление в кале мышечных волокон, клетчатки, жирных кислот, крахмала

□ Колитический синдром – щелочная рН, лейкоциты, слизь, эпителий цилиндрический

## ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

- Название исследования: «Открытое проспективное исследование безопасности и эффективности биологически активной добавки «ПРОБИОФЛОР комплекс»»
- Код протокола
- Дата
- Название спонсора: АО «Вектор-Биальгам»
- Адрес спонсора: 630559, Россия, Новосибирская область, Новосибирский район, пос. Кольцово.
- Телефон/Факс: 8-(383)-3367-367, 8-(383)-3367-501
- e-mail: molokeev@ngs.ru
- Фамилия и должность лица, подписывающего протокол со стороны спонсора:  
Молокеев А.В – директор по науке АО «Вектор-Биальгам» , д.б.н.
- Фамилия и должность исследователя, ответственного за проведение КИ. Адрес и телефон ИС (исследовательского центра):
- Казначеев К.С., доцент, к.м.н., главный врач ООО «Центр семейной реабилитации», Новосибирск, ул.Дуси Ковальчук 268/2, 8-(383)-225-34-09
- Фамилия, должность, телефон квалифицированного врача, несущего ответственность за принятие всех решений медицинского характера со стороны ИС:
- Казначеева Л.Ф., профессор, д.м.н., тел. раб. 292-58-86
- Название и адреса клинических лабораторий и диагностических отделений, участвующих в КИ:

Исследование проводилось на базе:

1. Медицинского центра ООО «Центр семейной реабилитации» лицензия № ЛО-54-01-002616 от 16 апреля 2014 года  
Адрес: г. Новосибирск, ул. Д. Ковальчук 268/2  
Тел. 2-257-957, 2-253-409
2. Бактериологической лаборатории, медицинской лаборатории ФГБУ «Новосибирский научно - исследовательский институт туберкулеза МЗ России»  
Адрес: г. Новосибирск, ул. Охотская 81 -а

**Ключевые слова:** биологически активная добавка «Пробиофлор комплекс», биоценоз кишечника, дисбактериоз кишечника

**Цель исследования** - Оценить эффективность применения БАД "Пробиофлор Комплекс" у детей с соматической патологией, находящихся в восстановительном периоде после перенесенных инфекций, лечения лямблиоза кишечника.

### **Задачи исследования:**

- Оценить субъективное отношение детей к указанным продуктам
- Оценить частоту возникновения реакций непереносимости.
- Определить влияние указанных продуктов на характеристику и состояние ЖКТ (частоту и консистенцию стула, отсутствие симптомов функциональных нарушений пищеварения)
- Оценить эффективность БАД «Пробиофлор Комплекс» в отношении вытеснения условно-патогенной и патогенной микрофлоры из кишечника, а также эффективность восстановления аутохтонной нормофлоры толстой кишки.
- Определить влияние указанных продуктов на эффективность реабилитации и физическое развитие детей.

Исследования проводились на базе медицинского центра ООО «Центр семейной реабилитации», бактериологической лаборатории, медицинской лаборатории ФГБУ Новосибирского научно - исследовательского института туберкулеза МЗ России.

Проведенные исследования показали, что БАД «Пробиофлор Комплекс» не вызывает непредвиденных нежелательных реакций и существенно ускоряет процессы саногенеза при соматических заболеваниях, сопровождающихся нарушением состава микрофлоры кишечника.

**Основные результаты исследования:**

- 1) Биологическая активная добавка «Пробиофлор комплекс» способствует уменьшению абдоминального болевого синдрома, проявлений диспепсического синдрома (метеоризм, тошнота), нормализации моторной функции кишечника, регрессу кожных высыпаний;
- 2) Применение «Пробиофлор комплекс» способствует уменьшению субъективных клинических (недомогание, слабость нарушение аппетита) и объективных лабораторных критериев (нормализация лейкоцитарного индекса интоксикации и гематологического показателя интоксикации, купирование синдрома цитолиза и нормализация общего белка сыворотки крови, а также уменьшение выраженности мочевого синдрома), отражающих синдром эндогенной интоксикации;
- 3) При использовании синбиотика «Пробиофлор комплекс» в 92% наблюдается полное восстановление функций переваривания и всасывания в кишечнике, у остальных больных - тенденция к нормализации показателей;
- 4) Биологически активная добавка «Пробиофлор комплекс» способствует восстановлению кишечной микрофлоры: бифидофлоры, кишечной палочки; снижению кокковых форм, кишечной палочки со слабо выраженными ферментными свойствами, лактозонегативных энтеробактерий;
- 5) При приеме препарата не выявлены побочные эффекты и осложнения.

## 1. ОБОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Важнейшую роль в жизнедеятельности организма человека играет нормальная микрофлора кишечника, подавляющая рост патогенных, гнилостных и газообразующих микроорганизмов, участвуя в обмене веществ и синтезе витаминов, стимулируя иммунную систему. Нарушение качественного и количественного состава нормофлоры, называемое дисбактериозом, приводит к заболеваниям органов пищеварения, системы кроветворения, иммунной системы, развитию гипотрофии, анемии, ферментопатии.

Распространенность дисбактериозов в России (до 90% населения) обуславливает необходимость применения препаратов - пробиотиков для восстановления аутохтонной микрофлоры в объемах, превышающих 40 млрд. доз в год. Для покрытия дефицита в пробиотиках важным аспектом является внедрение новых форм препаратов – сложных бактериальных консорциумов и гипоаллергенных сбалансированных рецептур. К таковым относится «Пробиофлор комплекс», содержащий 10 эффективных штаммов-пробиотиков (бифидо- и лактобактерий) и содержит комплекс пребиотиков – аскорбиновую кислоту (витамин С), лактулозу и микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ). Сочетанное действие бифидо- и лактобактерий вытесняет условно-патогенные и патогенные бактерии из кишечника, а лактулоза и МКЦ способствует восстановлению и поддержанию собственной микрофлоры кишечника, повышению общего иммунитета и нормализации процессов обмена веществ в организме. Комплекс из живых бифидо- и лактобактерий в высокой концентрации устраняет микробный дисбаланс в кишечнике, обладает высокой антагонистической активностью в отношении патогенных, условно-патогенных бактерий и ротавирусов. Штаммы устойчивы к антибиотикам, кислотам, желчи, а входящие в состав препарата пребиотики обеспечивают усиленный рост бифидо- и лактобактерий. Такой состав позволяет резко повысить saniрующий эффект.

## 2. НАЗВАНИЕ И ОПИСАНИЕ ИССЛЕДУЕМОГО ПРЕПАРАТА

«Пробиофлор Комплекс» - это сбалансированный препарат-синбиотик в капсулах для приема внутрь взрослым и детям старше 3 лет для многофакторной коррекции нарушений микрофлоры кишечника.

Состав «Пробиофлор Комплекс»: лиофилизированная биомасса 10 живых активных штаммов бифидобактерий видов *B.bifidum*, *B.longum* и *B.breve*, лактобактерий видов *L.acidophilus*, *L.casei*, *L.plantarum*, *L.rhamnosus*, термофильный стрептококк *Streptococcus thermophilus*, а также целый комплекс пребиотиков – микрокристаллическая целлюлоза, лактулоза и аскорбиновая кислота (витамин С).

Содержание бифидобактерий - не менее  $3,4 \cdot 10^9$  КОЕ/г, лактобактерий – не менее  $2 \cdot 10^8$  КОЕ/г, термофильного стрептококка - не более  $3 \cdot 10^9$  КОЕ/г.

Комплексное действие препарата заключается в высокой антагонистической активности бифидобактерий и лактобактерий против широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Лактулоза и МКЦ способствуют восстановлению и поддержанию собственной микрофлоры кишечника, повышению общего иммунитета и нормализации процессов обмена веществ в организме. Желатиновая капсула препарата защищает живые бактерии-пробиотики от губительного действия желудочного сока, желчи и пищеварительных ферментов. В тонком кишечнике капсулы растворяются, высвобождая содержимое без потери их биологической активности.

Возможное применение ПРОБИОФЛОР Комплекса:

При дисбактериозах кишечника различного происхождения;

В комплексной терапии кишечных инфекций;

При хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта;

При нарушении перистальтики кишечника (особенно при запорах);

При заболеваниях печени и желчного пузыря;



В комплексной терапии нарушений липидного обмена;

Для снижения риска онкологических заболеваний;

Для снятия симптомов пищевых отравлений;

Для профилактики интоксикационных поражений организма людей, работающих на вредных производствах, либо в экологически неблагоприятных условиях;

При недостаточности пищеварения в комплексе с ферментами (особенно при проявлении симптома запора);

Для восстановления микрофлоры кишечника после антибиотико-, гормональной, лучевой и химиотерапии;

Для повышения резистентности организма к ОРВИ у часто болеющих детей и взрослых;

Для снижения уровня эндогенной интоксикации при хронических заболеваниях.

«Пробиофлор Комплекс» проявляет многофакторный механизм коррекции:

1) вытесняет патогенные микробы, 2) восстанавливает микрофлору кишечника, 3) активизирует обменные процессы, 4) повышает неспецифическую резистентность организма

Рекомендации по применению:

Взрослым и детям старше 3 лет по 1 капсуле 1 раз в день во время еды.

Детям младше 5 лет содержимое капсулы высыпать в воду или молоко с температурой не выше +40°C, перемешать и сразу выпить.

Продолжительность приема – 1 месяц.

При необходимости прием повторять 2-3 раза в год.

Срок годности: 1 год. Хранить в сухом, защищенном от попадания прямых солнечных лучей и недоступном для детей месте, при температуре не выше +25°C.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов продукта.

Форма выпуска: капсулы ТЖ №1 бело-белого цвета по 300 мг±10% по 30 штук в полимерных банках с винтовыми крышками.

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

Свидетельство о госрегистрации RU.77.99.11.003.E.002091.05.18

### 3. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Цель исследования** - Оценить эффективность применения БАД

"Пробиофлор Комплекс" у детей с соматической патологией, находящихся в восстановительном периоде после перенесенных инфекций, лечения лямблиоза кишечника.

#### **Задачи исследования:**

- Оценить субъективное отношение детей к указанным продуктам
- Оценить частоту возникновения реакций непереносимости.
- Определить влияние указанных продуктов на характеристику и состояние ЖКТ (частоту и консистенцию стула, отсутствие симптомов функциональных нарушений пищеварения)
- Оценить эффективность БАД «Пробиофлор Комплекс» в отношении вытеснения условно-патогенной и патогенной микрофлоры из кишечника, а также эффективность восстановления аутохтонной нормофлоры толстой кишки.
- Определить влияние указанных продуктов на эффективность реабилитации и физическое развитие детей.

### 4. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗВЕСТНОГО И ПРЕДПОЛАГАЕМОГО РИСКА И ПОЛЬЗЫ ДЛЯ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

#### Известный и предполагаемый риск:

Побочное действие. У получающих БАД «Пробиофлор комплекс» не должно проявляться никаких побочных эффектов - отрицательных или непредвиденных реакций, связанных с введением лечебной дозы препарата.

Противопоказания. Противопоказаний для приема БАД «Пробиофлор комплекс» в ходе доклинических испытаний не выявлено.

Оценка переносимости и безопасности будет проводиться по следующим показателям:

- частота возникновения и тип нежелательных явлений и сильно нежелательных явлений:

- нежелательные явления немедленного типа (аллергические реакции), возникающие в течение 2-х часов после каждого приема препарата и выявленные как врачом-исследователем, так и по информации, сообщенной родителями пациентов;
- нежелательные явления (местные и системные реакции), возникающие в течение 7 суток после каждой приема препарата и выявленные как врачом-исследователем, так и по информации, сообщенной родителями пациентов;
- серьезные нежелательные явления, возникающие после каждого приема препарата и выявленные как врачом-исследователем, так и по информации, сообщенной родителями пациентов;

- анализ результатов лабораторных исследований (клинические и биохимические анализы) перед началом приема препарата, на 28 сут. и через 2 месяца после начала приема.

#### Польза для испытуемых:

При приеме препарата происходит нормализация работы желудочно-кишечного тракта, вытесняется патогенная и условно-патогенная микрофлора, восстанавливается нормальная микрофлора кишечника, снижается эндогенная и экзогенная интоксикация организма, снижается нагрузка на печень.

## **5. МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

Основная конечная точка:

- эффективность реабилитации и физическое развитие детей после перенесенных инфекций

Дополнительные конечные точки:

- частота и консистенция стула; отсутствие или частота и выраженность симптомов функциональных нарушений пищеварения у детей.

Подтверждающие конечные точки:

- Антропометрические данные: масса тела, прибавка массы тела за период наблюдения, длина тела.

Исследуемые параметры:

- Кожные покровы; характер стула; изменение частоты встречаемости симптомов функциональных нарушений пищеварения (запоры, метеоризм) у детей на 30 день исследования по сравнению с 1 днем исследования, бактериальный пейзаж и копроскопия на 1 и 30 дни.

Анамнестические параметры:

- согласно данным медицинской документации, предоставленной родителями.

Дизайн исследования

Открытое проспективное исследование. В исследование включено 80 больных детей в возрасте от 3 до 7 лет. Больные в количестве 50 человек получали исследуемый продукт в рекомендуемой дозе один раз в день в течение 8 недель.

Группа	Всего детей
Основная (получают продукт)	50
Контрольная (не получают)	30

Выборка сформирована из детей, родители/опекуны которых дали согласие на участие в исследовании.

Протокол составлен в соответствии с принципами добросовестной клинической практики, действующих в странах ЕС с 1991г. (European Good Clinical Practice Guidelines, 1991), директивными указаниями МЗ РФ и практикой проведения исследований в лечебных и лечебно-профилактических учреждениях РФ.

Участники программы и проведение исследования

Критерии включения детей в исследование:

1. Практически здоровые доношенные дети обоего пола от 3 до 7 лет
2. Отсутствие у детей органических либо врожденных поражений ЖКТ
3. Родитель/официальный опекун ребенка согласен на участие ребенка в клиническом исследовании, о чем свидетельствует его подпись в форме информированного согласия. Родители/официальный опекун готовы к сотрудничеству и способны соблюдать график посещения врача.

Критерии исключения детей из исследования:

1. Непереносимость исследуемого продукта
2. Применение родителями/опекунами бактериальных препаратов других производителей в период проведения исследования.

## **6. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

25 пациентов имели аллергические заболевания:

- атопический дерматит детская форма, ограниченный вариант, средней степени тяжести, круглогодичный аллергический ринит, персистирующая форма, средней тяжести, функциональное нарушение кишечника - **15 пациентов**

- бронхиальная астма, атопическая, легкое (2 больных) и среднетяжелое (8 больных) течение + круглогодичный аллергический ринит, персистирующая форма, средней тяжести + функциональное нарушение кишечника - **10 больных.**

- Все пациенты по данным анамнеза имели частые повторные респираторные заболевания верхних дыхательных путей, 10 из них последнюю неделю перед началом исследования получали антибактериальные препараты.

- 25 пациентов имели в анамнезе завершенное (за 1-2 дня до начала исследования) лечение по поводу лямблиоза кишечника с применением препарата «Макмирор» в возрастных дозировках. Все они страдали от различной степени выраженности функциональных расстройств органов пищеварения.

Группа сравнения: 30 больных, рандомизированных по полу, возрасту и характеру соматической патологии. Пациентам группы сравнения не проводилось стандартное лечение дисбактериоза.

### Методы распределения пациентов в группы

В соответствии с методикой организации строго контролируемого полевого исследования методом случайной выборки были сформированы две равноценные группы - испытуемая (50 человек) и контрольная (30 человек).

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Клинические

- Сбор анамнеза заболевания, анамнеза жизни, аллергологического анамнеза
- Осмотр педиатра, аллерголога, гастроэнтеролога

Оценка общего состояния различных органов и систем проводилась на основании осмотра и опроса каждого пациента в соответствии с параметрами, включенными в “Индивидуальную карту”. Среди пациентов исследуемой группы состояние кожных покровов оценивалась путем расчета индекса SCORAD – TIS при использовании специализированной программы PO-SCORAD (EACA 2010) (Рисунок 1).

**PO-SCORAD**  
A tool to assess your eczema

Values of: 04/06/2014

**A: Affected surface**

On the picture on the screen, click on the areas that correspond to your eczema.

Patient < 2 years  
 Patient over 2 years

**B: Intensity of the symptoms**

Criteria	Intensity (from 1 to 3)
Dryness*	0
Redness	1
Swelling	0
Oozing / Crusts	0
Scratch marks	1
Thickening	0

\* Dryness should be assessed on the areas not affected by eczema

**C: Subjective symptoms: itching + sleep disturbance**

Analogical visual scale (mean of the last 3 days or nights) (from 0 to 10)

Itching: 0 (smiley face) to 10 (frowny face)

Sleep disturbance: 0 (smiley face) to 10 (frowny face)

**PO-SCORAD** 13.3

Рисунок 1. Пример расчёта индекса SCORAD/

Параметр А - Распространенность кожного процесса — площадь пораженной кожи (%), которую рассчитывают по правилу «девятки». Для



оценки также можно использовать правило «ладони» (площадь ладонной поверхности кисти принимают равной 1% всей поверхности кожи).

Параметр В - Для определения интенсивности клинических проявлений подсчитывают выраженность 6 признаков (эритема, отек/папулы, корки/мокнутые, эскориации, лихенификация, сухость кожи). Каждый признак оценивают от 0 до 3 баллов (0 — отсутствует, 1 — слабо выражен, 2 — выражен умеренно, 3 — выражен резко). Оценку симптомов проводят на участке кожи, где они максимально выражены. Общая сумма баллов может быть от 0 (кожные поражения отсутствуют) до 18 (максимальная интенсивность всех 6 симптомов). Один и тот же участок пораженной кожи можно использовать для оценки выраженности любого количества симптомов.

Параметр С у детей до 7 лет не определяют, учитывая малый возраст обследуемых, а следовательно, отсутствие возможности оценить степень субъективных ощущений самим пациентом. Общую оценку рассчитывают по формуле  $A/5 + 7B/2$ .

Оценка состояния системы пищеварения среди пациентов как исследуемой, так и контрольной групп проводилась по параметрам нарушения переваривания и всасывания в тонком кишечнике, а также показателю внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

Нарушение процессов переваривания и всасывания, состояние внешнесекреторной функции поджелудочной железы оценивалось на основании результатов копрологического исследования по общепринятой методике Козловской Л.В., Мартынова М.А.(1975).

## **Лабораторные**

### **Общеклинические** (общий анализ крови, мочи)

Общий анализ мочи и крови выполнялся в медицинской лаборатории ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза

МЗ России» по унифицированным методикам, утвержденным Приказом Министра здравоохранения СССР № 290 от 11\IV – 1972 г.

### **Биохимический анализ крови**

Биохимический анализ крови проводили в соответствии с методическими указаниями по применению унифицированных лабораторных методов исследований// под ред. проф. В. В. Меньшикова, утверждены Приказом МЗ СССР №290 от 11.04.1972. Для проведения биохимического анализа крови использовались наборы, аттестованные Государственным научно-исследовательским институтом стандартизации и контроля лекарственных средств МЗ РФ (фирма «Вектор-Бэст»), производство разрешено федеральной лицензией №42/2000 – 0975 – 1145 от 25.05.2000.

**Копроскопия** с выделением синдромов нарушения переваривания и всасывания в кишечнике.

Анализ кала проводили по методике Козловской Л. В., Мартынова М. А., 1975

### **Бактериологические (посев кала на дисбактериоз)**

в соответствии с методикой Добрынина В. М., Каргальцева Н. М., 1996 (Добрынин В. М., Каргальцев Н. М. Лабораторная диагностика дисбактериоза кишечника// Метод. рекомендации, 1996, Л. – 17 С., утв. МЗ РФ от 19.03.1996.).

## **8 ОПИСАНИЕ ЭТАПОВ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

**1-й этап** – первичный врачебный осмотр и последующее наблюдение в течение месяца с регистрацией местных и общих реакций, оценка переносимости и состояние кожных покровов, состояния системы пищеварения. Учет реакций проводится родителями пациента 1 раз в день. Производится забор первичной копроскопии и анализа кала на дисбактериоз

**2-й этап** – врачебный осмотр через 28 дней и последующее наблюдение в течение месяца с регистрацией местных и общих реакций, оценка переносимости и состояние кожных покровов, состояния системы пищеварения. Продолжается регистрация реакций пациента и ежедневного состояния родителями. Производится забор повторной копроскопии и анализа кала на дисбактериоз

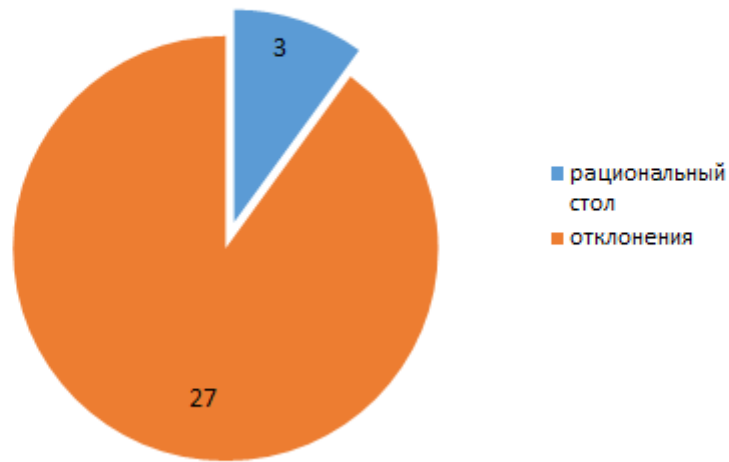
**3-й этап** – врачебный осмотр через 2 месяца от начала приема БАД. Производится финальный забор копроскопии и анализа кала на дисбактериоз

## **9. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

За весь период исследования зарегистрирован только один случай отказа от приема БАД, связанный с нежеланием родителей продолжать прием ввиду появившегося каломазания.

Необходимо отметить, что подавляющее большинство детей, включенных в исследование, не получали рационального питания до момента включения в исследование.

### Нарушения в питании до исследования, контрольная группа, 30 человек



### Нарушения в питании до исследования группа наблюдения, 50 человек

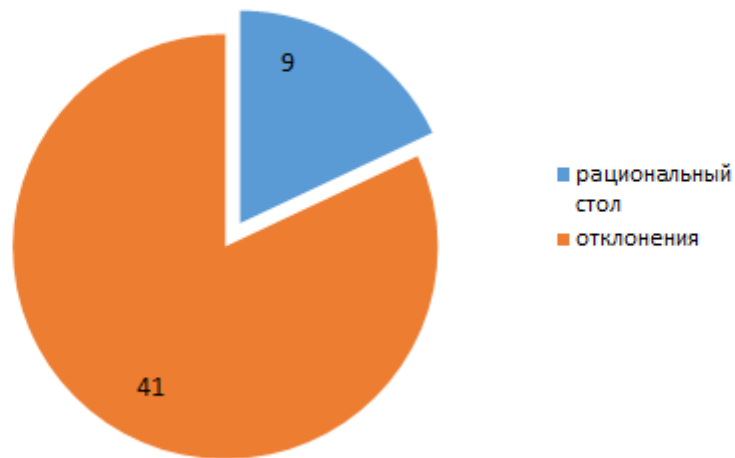


Рисунок 2. Особенности питания наблюдаемых детей

- Абдоминальный болевой синдром зарегистрирован у 19 детей (38%).
- Боли в эпигастральной области зарегистрированы: в 12 случаях (24% от общего числа детей), околопупочные - в 15 (30,0%), в правом подреберье - в 12 (24%), по ходу толстого кишечника - в 6 (12%),

## Проявление абдоминального болевого синдрома



Рисунок 3 Динамика болевого синдрома у основной группы

- Метеоризм, флотуляция - в 36 (72%),
- Тошнота - в 15 (30%),
- Запоры - в 13 (26%),
- Неустойчивый стул - в 9 (18%),

## Газообразование



Рисунок 4. Выявление избыточного газообразования у основной группы



Рисунок 5. Динамика частоты стула у детей основной группы

**При клиническом осмотре** признаки хронической эндогенной интоксикации (бледность, сероватый колорит кожных покровов, «параорбитальные» тени) выявлены у всех пациентов.

#### **По результатам общего анализа крови**

- Лейкоцитарный индекс интоксикации -  $4,6 \pm 0,1$  у.е.
- Гематологический индекс интоксикации –  $5,3 \pm 0,2$  у.е.

#### **По результатам копрологического исследования выявлены:**

- Синдром бродильной диспепсии - у 4 (8%),
- Недостаточности переваривания и всасывания в тонком кишечнике у 18 (36%),
- Гнилостной диспепсии у 14 (28%),

- Недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы - у 24 (48%),
- Колитический синдром - у 6 (12%),
- Выявление избыточной бактериальной флоры и дрожжевых грибов у 28 (56%) пациентов.

#### **Бактериологическое исследование кала:**

- Снижение общего количества кишечной палочки - у 25 (50%) больных,
- Увеличение количества кишечной палочки со слабовыраженными ферментными свойствами - у 19 (38%),
- Лактозонегативных энтеробактерий - у 6 (12%),
- Кокковых форм в общей сумме микроорганизмов - у 8 (16%),
- Снижением бифидофлоры - у 24 (48%), появлением условно-патогенной флоры - у 22 (44%).

Дисбиотическая флора была представлена: гемолизирующая *E. coli* (n=3), *St. aureus* (n=6), *Citrobacter diversus* (n=4), *Pseudomonas aeruginosa* (n=2), *Candida albicans* (n=3), *Candida crusei* (n=1).

В группе сравнения дисбиотические изменения были идентичны основной группе.

В группе сравнения синдром боли в животе также зарегистрирован среди всех больных, встречаемость локализации боли была сходна. Дисбиотические изменения были идентичны основной группе.

Положительная клиническая динамика отмечена уже на 5-7 сутки приема БАД «Пробиофлор Комплекс»: уменьшение абдоминального болевого синдрома, проявлений диспепсического синдрома (метеоризм, тошнота). На второй неделе приема препарата болевой синдром купирован у трети больных, у остальных – значительно снизилась интенсивность болевых ощущений, исчезли жалобы диспепсического характера. Полное

купирование болевого синдрома и диспепсических проявлений достигнуто на 4 неделе приема препарата и сохранялось до конца исследования. (Рисунок 3)

По результатам динамического наблюдения показано статистически достоверное ( $P < 0,05$ ) уменьшение частоты встречаемости таких симптомов, как: 1) нарушение аппетита (на 1 неделе приема препарата), 2) тошноты и 3) болей в животе в околопупочной области (на 2 неделе приема). По другим симптомам не было выявлено отчетливых временных локусов исчезновения симптоматики.

При изучении моторной функции толстого кишечника в динамике терапии первые изменения зарегистрированы на 10 день терапии, к концу первого месяца курса лечения в исследуемой группе пациентов отмечалась достоверная нормализация моторики толстого кишечника; купированы запоры и неустойчивый стул у большей части пациентов, восстановление нормальной кратности стула в сутки. Полная нормализация достигнута на втором месяце приема у 49 пациентов, у 1 пациента на фоне приема БАД возникло каломазание. (Рисунок 5)

Динамика жалоб после курса лечения отражена в таблице

Таблица № 1

Динамика жалоб в основной группе ( $n = 50$ ) после курса лечения БАД

Клинические и лабораторные признаки	До проведения испытаний	Улучшение после лечения	Без изменений после лечения	Ухудшение после лечения	Достоверность отличий $P_{(I-III)}$
	I	II	III	IV	
Недомогание, слабость, нарушение сна, головная боль	50	$\frac{50(100%)*}{0(0%)}$	0	0	$< 0,05$
Диспептический синдром	36	36(100%)	0	0	$< 0,05$
Боли в животе	19	19(100,0%)	0	0	$< 0,05$



\*В числителе – полное исчезновение жалоб, в знаменателе – уменьшение жалоб

Как следует из таблицы, улучшение самочувствия в виде нормализации сна, прекращения головных болей и недомогания отмечено у всех детей, включенных в исследование.

Уменьшение диспептического синдрома (исчезновение тошноты, снижение метеоризма и улучшение аппетита) мы наблюдали у всех детей; прекращение болей в животе у всех 19 человек (100,0%) с данной симптоматикой.

***Таким образом, применение исследуемого препарата позитивно отразилось на субъективных признаках состояния здоровья испытуемых.***

Нормализация частоты и консистенции стула отмечена у 16 из 22 (80,9%) на 1 месяце от начала приема и у 21 – к концу второго месяца. Полностью исчезли патологические консистенции стула 1 и 2 по Бристольской шкале кала.

## Характер стула

Консистенция стула	До исследования	После исследования
1	8	0
2	9	0
3	6	13
4	17	26
5	8	11
6	2	0
7	0	0

$\chi^2$  МакНемара 33.000 <0,001  
 $\chi^2$  МакНемара с поправкой Йейтса 32.008 <0,001  
 $\chi^2$  МакНемара с поправкой Эдвардса 31.030 <0,001  
 Увеличение частоты признака статистически значимо, <0,001

Число степеней свободы равно 2  
 Значение критерия  $\chi^2$  составляет 0.507  
 Критическое значение  $\chi^2$  при уровне значимости  $p < 0.05$  составляет 5.991  
 Связь между факторным и результирующим признаком статистически не значима, уровень значимости  $p > 0.05$   
 Уровень значимости  $p = 0.776$

Отчетливая положительная динамика кожного синдрома наблюдалась у 10 из 15 (62,5%) детей с атопическим дерматитом.

## Динамика кожного синдрома в наблюдаемой группе (50 человек)

	До проведения испытаний	Улучшение после лечения	Без изменений после лечения	Ухудшение после лечения	Достоверность отличий $P_{(I-III)}$
	I	II	III	IV	
Кожный синдром	15	10(62,5%)	6(37,5%)	0	< 0,05

В первую очередь редуции подвергалась сухость и инфильтрация кожи, уменьшалась площадь поражения, происходило восстановление нормального цвета кожи. При оценке индекса SCORAD-TIS, было отмечено, что средние значения индекса на момент начала исследования составляли  $8,7 \pm 0,13$  балла, в основном за счет наличия распространенной сухости кожи (несколько участков поверхности кожи) легкой степени выраженности (1 балл на каждом участке) и лихенификации. После завершения исследования средние значения SCORAD-TIS составляли  $2,4 \pm 0,94$  балла. У части пациентов сохранялись кожные признаки хронического воспаления – лихенификация, депигментация, умеренный зуд, особенно на фоне нарушения диеты. В контрольной группе такой динамики не отмечалось, индекс составлял  $8,4 \pm 0,26$  и  $6,3 \pm 0,81$  соответственно.

***Как показали наши исследования, применение БАД «Пробиофлор комплекс» у большинства детей привело к регрессированию объективных клинических и лабораторных признаков, отражающих поражение органов пищеварительной системы, кожи и нарушение обмена веществ.***

Анализ результатов бактериологического исследования кала показал:

- исчезновение условно-патогенных бактерий отмечено у 17 из 19 человек (89,6%),
- отсутствие снижение титра условно-патогенных бактерий у 2 из 19 (10,4%),
- повышение содержания бифидофлоры до нормы у 22 из 24 (95,9%) человек, до субнормальных значений - у 1 из 24 (4,1%).

**Таким образом, на фоне применения исследуемого препарата у подавляющего большинства детей отмечено улучшение параметров биоценоза кишечника в виде подавления роста условно-патогенных бактерий и повышения количества нормальных кишечных симбионтов (в подавляющем большинстве случаев – до физиологической нормы).**

Анализ копрологических показателей выявил нормализацию параметров у большинства пациентов (48 чел.), за исключением 2 случаев выявления избыточной бактериальной флоры и дрожжевых грибов.

Наряду с улучшением клинических и лабораторных показателей состояния здоровья было отмечено снижение гематологических индексов:

- уменьшение ЛИИ у 10 из 14 детей (71,3%),
- ГПИ у 10 из 18 (55,5%)

Динамика гематологических индексов в наблюдаемой группе (50 чел.)

	Количество человек, имевших данный признак до проведения исследований	Нормализация после лечения	Без изменений после лечения	Ухудшение после лечения	Достоверность отличий $P_{(I-III)}$
	I	II	III	IV	
Признаки эндотоксикоза:					
повышение ЛИИ	14	10 (71,3%)	4 (28,7%)	0	< 0,05
повышение ГПИ	18	10 (55,5%)	4 (44,5%)	0	< 0,05

**Изменения гематологических индексов отражают достоверное снижение выраженности синдрома эндогенной интоксикации в группе испытуемых после применения исследуемого препарата.**

В группе сравнения:

- улучшение по признакам, отражающим состояние биоценоза кишечника достигнуто только у 4 человек из 30 (13,3%) ( $p < 0,05$ ),
- нормализация ЛИИ у 2 из 16 (12,5%),
- ГПИ у 6 из 22 (27,4%) ( $p < 0,05$ ).
- Болевой синдром купирован у 15 пациентов из 30 (50%)
- Нормализации показателей копроскопии выявлено у 8 детей из 30.

## 10. ВЫВОДЫ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Биологически активная добавка «Пробиофлор комплекс» может быть использована в терапии дисбактериозов кишечника в клинической практике.
2. Для достижения положительного эффекта необходим курс терапии не менее 30 дней, увеличение продолжительности курса приводит к стабилизации клинического состояния у детей, имеющих паразитарную инвазию.
3. «Пробиофлор комплекс» способствует уменьшению абдоминального болевого синдрома, проявлений диспепсического синдрома (метеоризм, тошнота), нормализации моторной функции кишечника, регрессу кожных симптомов.
4. Применение БАД «Пробиофлор комплекс» способствует уменьшению субъективных клинических (недомогание, слабость, нарушение аппетита) и объективных лабораторных критериев (нормализация лейкоцитарного индекса интоксикации и гематологического показателя интоксикации), отражающих синдром эндогенной интоксикации.
5. При использовании «Пробиофлор комплекс» в 96% наблюдается полное восстановление функций переваривания и всасывания в кишечнике, у остальных больных - тенденция к нормализации показателей.
6. Биологически активная добавка «Пробиофлор комплекс» способствует восстановлению кишечной микрофлоры: бифидофлоры, лактофлоры и кишечной палочки; снижению кокковых форм, кишечной палочки со слабо выраженными ферментными свойствами, лактозонегативных энтеробактерий.
7. Применение БАД «Пробиофлор комплекс» у большинства детей привело к комплексному регрессированию симптомов, отражающих поражение органов пищеварительной системы, кожи и нарушение обмена веществ.
8. Применение БАД «Пробиофлор комплекс» у большинства детей привело к ускорению исчезновения остаточных изменений кожи при достижении

ремиссии атопического дерматита (значимая динамика индекса SCORAD-TIS).

9. При приеме препарата не выявлены побочные эффекты и осложнения.