



МУЛЬТИШТАММОВЫЙ ПРОБИОТИК В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Харитонов Л.А., Кучеря Т.В.
ФДПО ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

THE MULTICULTURAL PROBIOTIC IN CHILDREN

Kharitonova L.A., Kucheria T.V.
N. I. Pirogov's Russian national research medical University

Харитонов Л.А., Кучеря Т.В. — доктор медицинских наук, профессор, Заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями ФДПО ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Кучеря Татьяна Викторовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии с инфекционными болезнями ФДПО ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Харитонova
Любовь Алексеевна**
Kharitonova Lubov A.
luba2k@mail.ru

Резюме

Статья посвящена эффективности и безопасности применения мультиштаммовых пробиотиков для коррекции микробиоценоза кишечника у детей. В исследование включено 90 детей в возрасте от 4 до 12 лет. Показаны преимущества и безопасность применения нового мультиштаммового пробиотика в комплексной терапии функциональных диспепсий (запор, понос) и атопического дерматита у детей на основании анализа результатов собственных клинических исследований в этой области. Количественные показатели как со стороны индигенной, так и условно патогенной микрофлоры кишечника восстанавливались у 80% наблюдаемых детей. У детей с атопическим дерматитом отмечалась значительная положительная динамика общих симптомов, более чем у половины детей на протяжении 2–3 дней исчезали раздражительность, повышенная возбудимость, боли в животе, нормализовался стул и одновременно с этим исчезали: сыпь, шелушение кожи, зуд кожных покровов. Количество детей со сниженным аппетитом уменьшилось в 5 раз, болями в животе в 3 раза, метеоризмом в 2 раза у детей. В группе плацебо эффект по этим параметрам составил 1,2 : 1 : 1,1.

Ключевые слова: пробиотики, дети, микробиоценоз кишечника.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 125 (1): 95–101

Summary

The article focuses on the effectiveness and safety of using multicultural probiotics for correction of intestinal microbiocenosis in children. The study included 90 children aged 4 to 12 years. Shown the benefits and safety of using a new multicultural probiotic in the treatment of functional dyspepsia (constipation, diarrhea) and atopic dermatitis in children on the basis of the analysis of the results of their clinical trials in this area are Quantitative indicators from both indigenous and conditionally pathogenic microflora of the intestine was restored in 80% of examined children. In children with atopic dermatitis showed a significant positive dynamics of symptoms, more than half of the children for 2–3 days disappeared irritability, anxiety, abdominal pain, normal stool and simultaneously disappear: rash, skin peeling, itching of the skin. The number of children with reduced appetite decreased by 5 times as more, abdominal pain by 3 time as more, flatulence by twice as more in children. In the placebo group effect on these parameters was 1.2 : 1 : 1,1.

Ekspperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 125 (1): 95–101

Введение

Микрофлора человека представляет собой совокупность множества микробиоценозов, включает в себя десятки и сотни разнообразных видов и по количеству почти на порядок превышает число клеток всех органов и тканей человеческого организма [1, 3, 7]. Общий геном бактерий желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в 50–100 раз больше размера генома человека. Расшифровано 3 млн генов бактерий, населяющих ЖКТ, что примерно в 150 раз больше набора генов человека [3, 8]. Показано, что пристеночная и просветная микрофлора кишечника включает в себя 395 филогенетически обособленных групп микроорганизмов [9]. Так, микробиома полости рта человека содержит 619 таксонов в 13 фило типах. Выявляются существенные различия детских и взрослых типов микрофлоры.

Недостаток или избыток самих микроорганизмов и/или их метаболитов служат сигналом для активации адаптивных механизмов в той или иной экосистеме. Механизмы поддержания микрофлоры человека до конца не изучены. Очевидно, именно этим обусловлен постоянный интерес к проблеме микробиоценозов. Микроэкология пищеварительного тракта, в этом плане, представляет особый интерес. Понимание структурно-функционального значения изменений микрофлоры кишечника позволит подойти к терапии основных заболеваний и коррекции микробиоценозов с патогенетических позиций.

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) представляет собой одну из наиболее сложных экосистем организма человека, в которой очень тонко сбалансировано взаимодействие между клетками пищеварительной системы и микробной флорой. С одной стороны, нарушение функции органа сопровождается изменениями состава микрофлоры, с другой — качественный и количественный состав последней определяет характер течения биохимических процессов, прохождения химуса по пищеварительному тракту и др. Таким образом, облигатная (индигенная, нормальная) микрофлора ЖКТ участвует во многих жизненно важных физиологических процессах и оказывает в организме человека не только местное, но системное влияние. В связи с этим, в настоящее время микробиоценоз кишечника рассматривают не как составную часть макроорганизма, а как эксакорпоральный орган.

Первично микробная контаминация пищеварительного тракта происходит в процессе родов микроорганизмами влагалища, кожи и фекалий матери. В процессе колонизации ЖКТ, которая осуществляется оральным путем, на поверхности ворсинок слизистой оболочки (СО) пищеварительного тракта формируется мощная складчатая «биопленка» из разнообразных по морфологии и типам бактерий. При этом одна группа бактерий представлена свободноживущими, другая — способными к адгезии микроорганизмами аутохтонной (постоянная, индигенная, резидентная) микрофлоры к эпителиальным клеткам кишечника. Последние вырабатывают полисахариды, которые покрывают микробную клетку и защищают ее от действия простейших, бактериофагов и др. неблагоприятных

факторов. Внутри экзополисахаридного матрикса осуществляется деление микробных клеток с формированием микроколоний морфологически идентичных клеток [2, 4, 6].

Представители аутохтонной микрофлоры способны фиксироваться лишь к определенным рецепторам СО пищеварительного тракта. Количество рецепторов на эпителиальных клетках СО строго ограничено. Своеобразие рецепторов детерминруется генетически [5, 6]. Видовая и анатомическая специфичность адгезии аутохтонной микрофлоры столь выражена, что, например, бактероиды выделенные со СО полости рта, не могут колонизировать кишечник даже у одного и того же индивидуума. Находятся внутрипросветно, выполняют в основном детоксицирующую функцию, а при длительной циркуляции могут сенсibilизировать кишку.

Биопленка, покрывающая СО пищеварительного тракта, состоит, также из муцина продуцируемого бокаловидными клетками [6]. Бактериально-мукозные взаимодействия, определяющие ассоциацию бактерий с поверхностью СО, могут происходить без морфологических изменений эпителиальных клеток и/или с формированием специализированных мембрано-адгезивных комплексов. Обращает на себя внимание тот факт, что микроорганизмы аутохтонной микрофлоры в составе биопленки в десятки и сотни раз более устойчивы к воздействию неблагоприятных факторов, по сравнению с тем, когда они находятся в свободно плавающем состоянии [2, 6].

Устойчивость индигенной микрофлоры кишечника к неблагоприятным воздействиям определяется также феноменом иммунологической толерантности к нормальной микрофлоре. Процесс формирования толерантности начинается с внутриутробного развития и продолжается после рождения ребенка. В вилочковой железе плода, в ответ на трансплацентарное проникновение микробных антигенов (АГ) матери, образуются предшественники Т-супрессорных клеток. После рождения ребенка эти лимфоциты мигрируют из тимуса в ассоциированную с пищеварительным трактом лимфоидную ткань (пейеровы бляшки). Взаимодействуя с АГ, попавших в организм новорожденного микроорганизмов, предшественники Т-супрессорных клеток дифференцируются в зрелые Т-супрессорные клетки. Последние обеспечивают толерантность иммунной системы новорожденного к микроорганизмам, которые индуцировали у плода формирование предшественников. Поскольку анаэробные индигенные микроорганизмы составляют основу микробной экологии матери, именно к ним и формируется иммунологическая толерантность. Аллохтонные же микроорганизмы, к которым не вырабатывались внутриутробно Т-предшественники, элиминируются из организма секреторным иммуноглобулином А (sIgA). Память иммунной системы на микробные антигены, проникающие в плод от матери через плаценту, сохраняется и во взрослом организме [2, 5].

Сохранением с внутриутробного периода иммунологической памяти о микробиоценозе матери, частично можно объяснить снижение колонизационной резистентности и увеличение частоты внутри госпитальных инфекций. В случаях, когда микробиоценоз матери представлен в большей степени аллохтонными, а не индигенными микроорганизмами, антигены аллохтонных бактерий, поступаая через плаценту к плоду, становятся индигенными для ребенка. Поэтому механизмы элиминации аллохтонных бактерий у матери не работают у их новорожденных детей.

Нарушение микроэкологии кишечника (МЭК) в сторону увеличения факультативной и транзитной микрофлоры, помимо изменения физиологических функций могут сопровождаться:

- Транслокацией бактерий с развитием эндогенных инфекционных процессов (вплоть до гнойно-септических);

- Снижением общей иммунологической резистентности;
- Развитием аллергических и иммунокомплексных реакций;
- Формированием патогенных клонов бактерий и др.

Таким образом, формирование МЭК у детей обусловлено генетически детерминированной толерантностью к индигенной микрофлоре и, сформированной внутриутробно, колонизационной резистентностью к ауто- и аллохтонным микроорганизмам матери. Немаловажная роль при формировании МЭК принадлежит также уровню лактазы, вырабатываемой эпителиоцитами тонкой кишки, и способности индигенной микрофлоры к метаболизму экзогенной лактозы. Инфицирование новорожденных из окружающей среды и нарушения МЭК на фоне приема АБ носят вторичный характер. Все это необходимо учитывать при коррекции МЭК у детей.

Принципы коррекции дисбиотических нарушений у детей

В настоящее время накоплен обширный опыт коррекции микробиоценоза кишечника у детей. С этой целью используются лекарственные средства (ЛС), влияющие на различные звенья этиопатогенеза дисбиозов. Обычно лечебные мероприятия начинают с применения ЛС, содержащих живые штаммы индигенной микрофлоры кишечника — пробиотиков. Среди них предпочтение отдается препаратам, содержащим различные виды лакто- и бифидобактерий: линекс, бификол, ацилакт, аципол и др. Капсульные формы пробиотиков позволяют сохранить активность этих ЛС при прохождении кислотного барьера желудка и достигнуть толстой кишки.

Риск развития инфекционных процессов, вызванных штаммами индигенной микрофлоры, возрастает в случаях врожденной колонизационной резистентности к ним, являющейся, как описано выше, далеко не редкой особенностью формирования микробиоценоза кишечника у детей раннего возраста. Кроме того, постоянной составляющей всех пробиотических ЛС является лактоза. От количества последней в пробиотике зависит возможность развития нежелательных эффектов (усиление диареи) у детей с непереносимостью лактозы и др.

В настоящее время привлекают внимание педиатров, появившиеся на отечественном рынке мультиштаммовые пробиотики. Преимуществами последнего является то, что базовым компонентом являются фруктоолигосахариды, что не только уменьшает нагрузку лактозой на пищеварительный тракт, но и оказывает пребиотический эффект.

Такие пробиотики (Табл. 1), кроме *Lactobacillus casei* PXN 37, *Lactobacillus rhamnosus* PXN 54 и *Streptococcus thermophilus* PXN 66 содержат *Lactobacillus acidophilus* PXN 35, что значительно улучшает биотрансформацию лактозы и делает применение у детей таких пробиотиков патогенетически обоснованным.

Следует обратить внимание, что в состав пробиотиков для самых маленьких входят только те виды бифидобактерий, которые могут применяться у детей начиная с первых мес. жизни (*Bifidobacterium breve* PXN 25; *Bifidobacterium infantis* PXN 27; *Bifidobacterium longum* PXN 30), а пробиотики для старших возрастов — физиологические штаммы бактерий для больных школьного и среднего возрастов.

На кафедре педиатрии с инфекционными заболеваниями у детей ФДПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Пробиотический комплекс	КОЕ/г
<i>Lactobacillus casei</i> PXN 37	4.00×10^8
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> PXN 54	3.50×10^8
<i>Streptococcus thermophilus</i> PXN 66	1.00×10^8
<i>Lactobacillus acidophilus</i> PXN 35	5.00×10^7
<i>Bifidobacterium breve</i> PXN 25	5.00×10^7
<i>Bifidobacterium infantis</i> PXN 27	4.00×10^7
<i>Bifidobacterium longum</i> PXN 30	1.00×10^7
Общее количество	1.00×10^9
Другие ингредиенты:	мг/г
ФОС (фруктоолигосахариды)	990.00
Всего	1000.00

Таблица 1
Состав пробиотического комплекса с пребиотиком

было проведено углубленное мультицентровое с плацебо контролем клиническое наблюдение по эффективности, переносимости и безопасности мультиштаммовых пробиотиков.

Целью исследования явилось: Оптимизировать пробиотическую терапию у детей с atopическим дерматитом, запорами и диареей путем применения нового мультиштаммового пробиотика.

Материал и методы исследования

В исследование включено 90 детей в возрасте от 4 до 12 лет методом случайной выборки. Дети были разделены на 5 групп:

1. Основная группа 1 (n = 20): дети с диареей на фоне приема антибиотиков, ротавирусной инфекции, синдромом малабсорбции.
2. Основная группа 2 (n = 20): дети с расстройством стула (запор) на фоне смены рациона питания (путешествия, начало посещения детского организованного коллектива).
3. Основная группа 3 (n = 30): дети с atopическим дерматитом (АД) легкой и средней степени тяжести.
4. Группа плацебо 1 (n = 15): дети с функциональными кишечными нарушениями (диарея, запор, неустойчивый стул) после перенесенных ОКИ, пищевых отравлений, курса антибиотикотерапии, смены привычного рациона питания.

5. Группа плацебо 2 (n = 15): дети с atopическим дерматитом (АД)

Дети 3-х основных групп помимо базис-терапии получали мультиштаммовый пробиотик по 1 капсуле 1 раз в день перед завтраком в течение 2-недель (14 дней). Дети 2-х групп плацебо получали на фоне базис-терапии плюс плацебо по 1 капсуле 1 раз в день перед завтраком в течение 2-х недель (14 дней). До начала и после окончания приема препарата проводились: общеклинические исследования, ультразвуковое исследование — пищеварительного тракта, расширенное исследование кала на дизбактериоз. По окончании приема все исследования выполнялись повторно.

Объем проведенных исследований представлен в Табл. 2.

Рисунок 1

Динамика общих симптомов на фоне лечения мультиштаммовым пробиотиком

Примечание:

* — $p < 0,05$ до и после лечения.

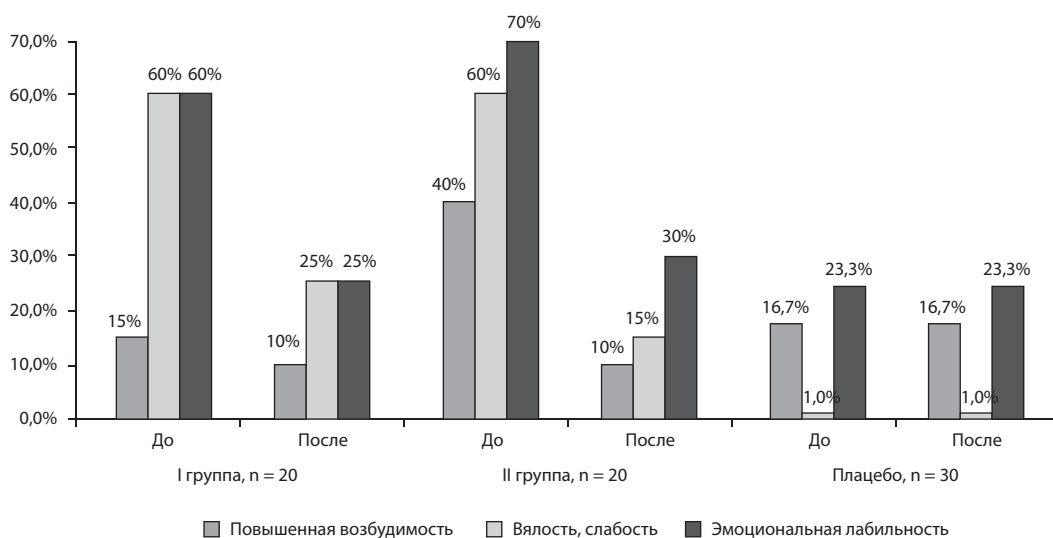


Таблица 2

Объем проведенных исследований

Примечание:

N — число больных;
n — число проведенных исследований.

Исследования	N	n
Общий анализ мочи	90	180
Общий анализ крови	90	90
Биохимическое исследование сыворотки крови:	90	0
УЗИ брюшной полости	90	87
ЭГДС	30	0
Кал на дизбактериоз расширенный	90	180

Таблица 3

Распределение наблюдаемых детей по полу и возрасту

Возраст	3–7 лет		8–12 лет		Итого	
	n	%	n	%	n	%
Мальчики	32	48,5	11	45,8	43	47,8
Девочки	34	51,5	13	54,2	47	52,2
Итого	66	100	24	100	90	100

Рисунок 2

Динамика состояния кожи на фоне лечения мультиштаммового пробиотика

Примечание:

* — $p < 0,05$ до и после лечения.

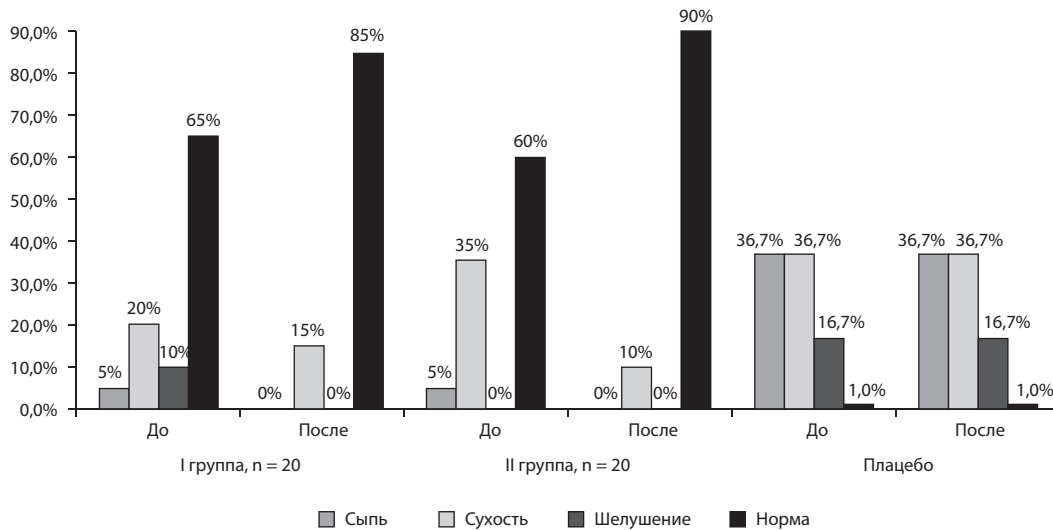


Рисунок 3

Динамика симптомов пищеварительного тракта у детей на фоне лечения мультиштаммового пробиотика

Примечание:

* — $p < 0,05$ до и после лечения.

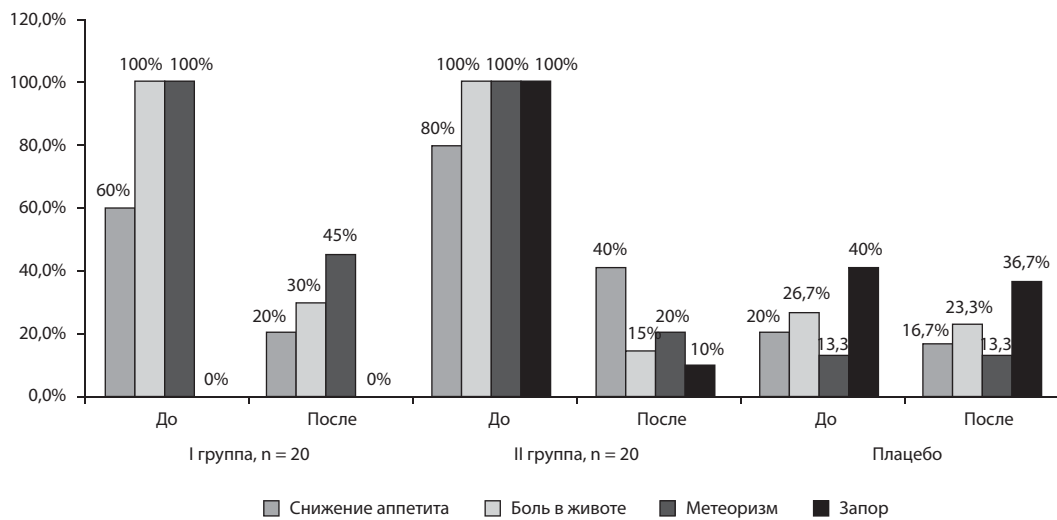


Рисунок 4

Связь клинических симптомов у детей I и II групп наблюдения после лечения мультиштаммовым пробиотиком

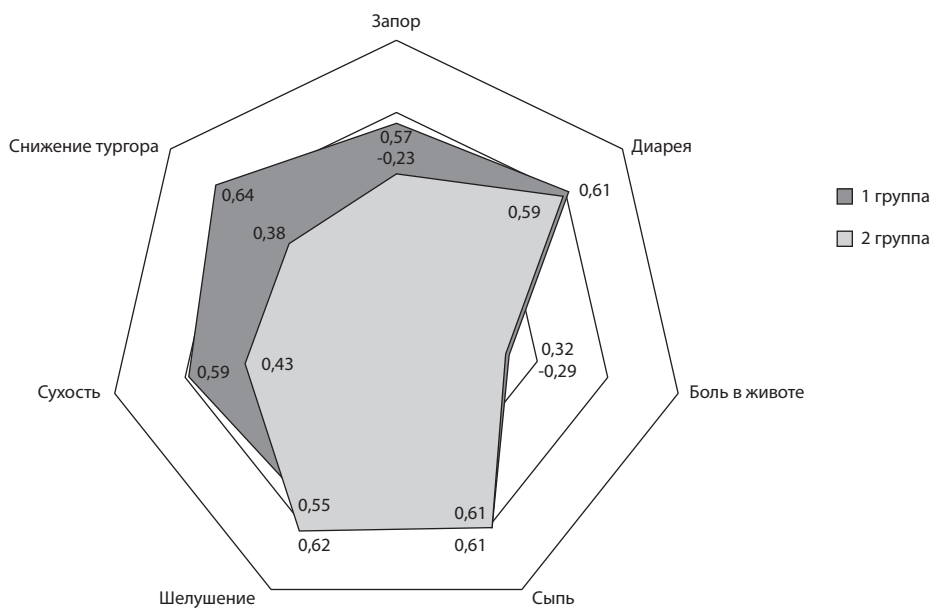
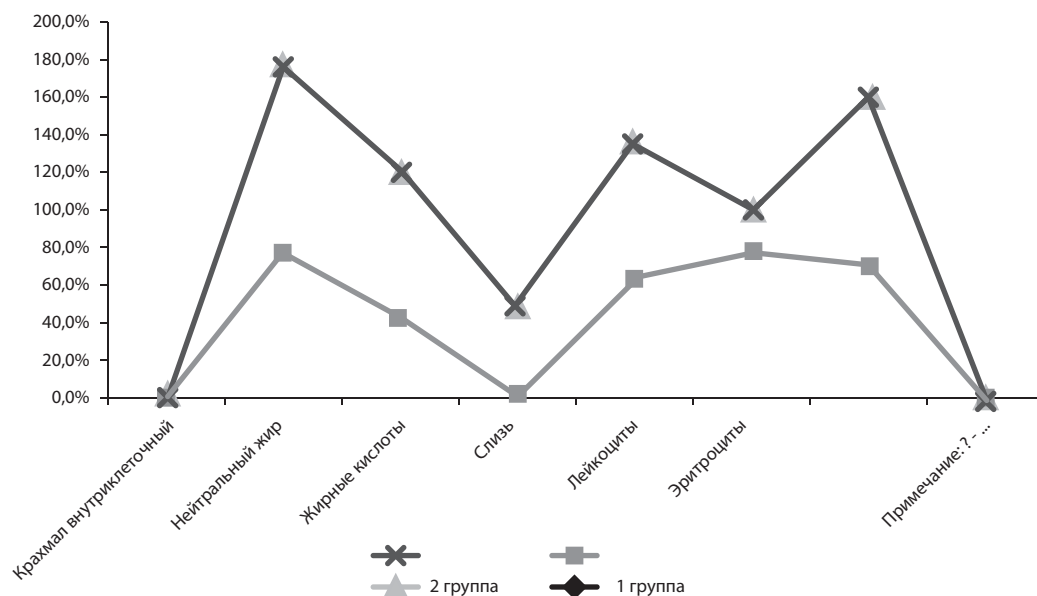


Рисунок 5

Изменения показателей копрограммы до и после лечения мультиштаммовым пробиотиком



Результаты исследования и обсуждение

Распределение детей по полу и возрасту представлено в Табл. 3.

Среди детей 1 группы (с диареей) мальчики практически в два раза преобладали над девочками. Диарея встречалась достоверно чаще у детей до 7 лет, чем у детей среднего школьного возраста и подростков. Положительная динамика после приема мультиштаммового пробиотика составила от 80 до 100%. Так вялость и слабость уменьшились в 2,4 раза у детей первой группы и в 4 раза у детей второй группы. Эмоциональная лабильность отмечалась в 2,3 раза реже в обеих группах. Количество детей со сниженным аппетитом уменьшилось в 5 раз, болями в животе в 3 раза, метеоризмом в 2 раза у детей первой группы и в 2,6 и 5 раз соответственно во второй группе. Плацебо эффект по этим параметрам составил 1,2 : 1 : 1,1. (рис. 1).

Обращала на себя динамика исчезновения сыпи и кожного зуда у детей второй группы (рис. 2).

В целом в 1 группе обращало на себя внимание постепенное исчезновение диареи в среднем к 3–5 дню при ротавирусной инфекции и на 1–2 сутки у детей с хроническими диареями, обусловленными непереносимостью пищевых веществ (целиакоподобный синдром, непереносимость белка коровьего молока, хронические воспалительные заболевания кишечника) иными словами с заболеваниями с аллергическим и иммунозависимым патогенезом (рис. 3).

Полученные данные коррелировали с частотой и длительностью исчезновения атопических реакций, что позволяет думать о противовоспалительном и иммуномодулирующем эффекте мультиштаммового пробиотика. Эти данные требуют подтверждения на большой выборке.

У детей 2 группы отмечалась та же направленность клинических изменений, однако в количественном отношении динамика была более значимой.

Запор нивелировался практически у всех детей при этом, нормализация характера стула отмечалась с первого однократного приема мультиштаммового пробиотика. У детей с атопическим дерматитом отмечалась значительная положительная динамика как среди общих симптомов, когда более чем у половины детей на протяжении 2–3 дней исчезали раздражительность, повышенная возбудимость, боли в животе, нормализовался стул и одновременно с этим исчезали: сыпь, шелушение кожи, зуд кожных покровов. (рис. 4).

У детей обеих групп примерно в 5 раз отмечалось исчезновение лейкоцитов, слизи, в 10 раз — нейтрального жира, в 1,5 раза — жирных кислот и внутриклеточного крахмала, что свидетельствовало о нормализации процессов пищеварения и нивелировании аллергического и воспалительного процессов в стенке кишечника. У каждого второго ребенка отмечалась нормализация показателей желчных кислот как нормальных, так и их изоформ (рис. 5).

При изучении количественных показателей микрофлоры кишечника хотя и отмечалась положительная динамика, однако эти изменения не были достоверными. Наиболее значимыми результатами были изменения со стороны клебсиел и кишечной палочки, количество которых возвращалось к норме после окончания терапии мультиштаммовым пробиотиком. Количественные показатели как со стороны индигенной, так и условно патогенной микрофлоры кишечника восстанавливались у 80% наблюдаемых детей. Те же закономерности выявлялись и при микроскопическом исследовании кала.

При анализе результатов исследования у детей на фоне плацебо не было выявлено достоверных различий по всем показателям за исключением запоров, которые также нивелировались у части детей.

Заключение

Таким образом, причины нарушения микроэкологии кишечника у детей многогранны и до конца не изучены и в связи с этим, требуют глубокого теоретического и клинического осмысления и исследования. Включение мультиштаммового пробиотика в комплексную терапию детей, атопического дерматита и запоров дает

быстрый клинический эффект, что позволяют рекомендовать препарат для использования в широкую педиатрическую практику. Во всех случаях нарушений МЭК у детей терапия должна быть индивидуализированной, проводится на фоне коррекции питания, лечения основного заболевания.

Литература

1. В. Бондаренко. Микрофлора человека: норма и патология. «Наука в России», № 1, 2007, с. 24–26.
2. Л. А. Харитонов. Формирование микроэкологии кишечника и способы коррекции нарушений микробиоценоза кишечника у детей раннего возраста «Педиатрия. Приложение «Consilium Medicum», 2007, № 2, с. 36–41.
3. Костюкевич О. И. Влияние кишечной микрофлоры на здоровье человека. От патогенеза к современным методам коррекции дисбиоза. РМЖ. 2008. Том 10, № 1, С. 10–14.
4. Запруднов А. М., Мазанкова Л. Н. Микробная флора кишечника и пробиотики (методическое пособие) // М., 2001. — 32 с.
5. Шевяков М. А. Коррекция дисбиоза кишечника: современные подходы // Лечащий врач. — 2007. — № 6. — 10–14.
6. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. — М.: Грант, 1998. — т. 1. — 286 с. — т. 2. — 412 с.
7. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. Nature 2007; 449 (7164): 804–810.
8. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, et al; A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. MetaHIT Consortium, Nature. 2010 Mar 4; 464(7285):59–65.
9. Eckburg P. B., Bik E. M., Bernstein C. N. et al. Diversity of the human intestinal microbial "ora" // Science. 2005. Vol. 308. № 5728. P. 1635–1638.
10. Turck D., Bernet J. P., Marx J. et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2003. — vol. 37. — № 1. — p. 22–26.