



Инновации в коррекции кишечного микробиоценоза у детей – есть ли преимущества у мультипробиотиков?

Состояние кишечной микробиоты оказывает существенное влияние на жизнедеятельность растущего детского организма, характеризующегося иммунологической и ферментативной незрелостью желудочно-кишечного тракта. В связи с этим важным направлением педиатрии является коррекция нарушений состояния микробиоценоза кишечника у детей. Вопросам коррекции дисбиоза кишечника у детей с применением современных английских мультипробиотиков Бак-Сет был посвящен симпозиум компании «Фармамед».



Профессор
В.Ф. Приворотский

В начале своего выступления Валерий Феликсович ПРИВОРОТСКИЙ, д.м.н., врач-педиатр, гастроэнтеролог, эндоскопист, профессор кафедры гастроэнтерологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, профессор кафедры педиатрии и неонатологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург), отметил, что в последние годы широкое распро-

Нарушения микробиоты кишечника у детей – введение в проблему

странение в научной среде получил термин «микробиом». Его ввел лауреат Нобелевской премии Джошуа Ледерберг (Joshua Lederberg) для обозначения всего генетического материала, содержащегося в микробиоте человека.

Результаты молекулярно-генетических исследований показали, что число генов в микробиоме человека на три порядка выше, чем число генов в макроорганизме. Таким образом, 90% общего числа клеток организма составляют клетки микроорганизмов, и только оставшиеся 10% – собственно клетки человека. Так, популяционный уровень *Escherichia coli* – одного из многих микроорганизмов, населяющих кишечник, соответствует численности населения Земли, составляющей около 6 млрд. Толстая кишка – основное место обитания нормальной микрофлоры. Общая биомасса микробных клеток – 1,5 кг, что соответствует 10^{11-12} КОЕ/г кишечного содержимого и приблизительно 1/3 сухой массы фекалий.

Для человека характерно изменение биотопа кишечника на протяжении жизни. Аутогенная сукцессия – последовательная смена биоценозов в определенной биологической нише; одни виды вытесняют другие вследствие биоэкологических преимуществ. Аутогенная сукцессия затрагивает первые два года жизни человека и зависит от становления иммунной и ферментативной систем, изменений гормонального фона и пищевого рациона. Исследование микробного пейзажа у детей и взрослых показало, что с возрастом происходит сдвиг доминирующих видов микроорганизмов. В частности, выявляются некультивируемые микроорганизмы.

Ранее всю кишечную микрофлору было принято классифицировать на облигатную (резидентную, индигенную), сопутствующую и факультативную (условно патогенную).

К облигатной флоре относятся бифидобактерии (*Bifidobacterium*) и бактероиды (*Bacteroides*), к сопутствующей – лактобак-



Сателлитный симпозиум компании «Фармамед»

терии (*Lactobacillus*), эшерихии (*Escherichia*) и энтерококки (*Enterococcus*). Условно патогенную флору представляли стафилококки (*Staphylococcus*), протей (*Proteus*), клебсиелла (*Klebsiella*), клостридии (*Clostridium*), дрожжи (*Saccharomycetes*), аэробные палочки (*Bacillus*) и другие микроорганизмы. Однако такой подход к биоценозу кишечника устарел. В настоящее время выделяют основные энтеротипы кишечной микробиоты: *Bacteroides* (*Lactobacillus*, *Clostridiales*, *Slackia*, *Geobacter* и др.), *Prevotella* (*Staphylococcus*, *Helicobacter*, *Escherichia/Shigella*, *Veillonella* и др.) и *Ruminococcus* (*Dialister*, *Staphylococcus*, *Akkermansia* и др.)¹. Нормальная кишечная микрофлора в организме человека выполняет важнейшие физиологические функции и участвует:

- ✓ в формировании колонизационной резистентности;
- ✓ стимуляции перистальтики кишечника;
- ✓ процессах пищеварения и обмена веществ;
- ✓ регуляции баланса микроэлементов;
- ✓ образовании биологически активных органических соединений;
- ✓ синтезе витаминов;
- ✓ формировании местной и общей иммунологической активности.

Кроме того, микробиота выполняет детоксикационную функцию. Нарушения состава кишечной микробиоты могут привести к расстройству питания (ожирение, метаболический синдром, пищевая непереносимость), развитию воспалительных заболеваний кишечника, аллергических заболеваний, синдрома раздраженного кишечника. Коррекция микробиоценоза необходима при желчнокаменной болезни, кишечных инфекциях, паразитарных инвазиях, синдроме мальабсорбции, диарее, ассоциированной с антибиотиками, запорах, пищевой ал-

лергии, жировом гепатозе, инфекциях мочевых путей и т.д.

В настоящее время имеются данные о том, что центральная нервная система (ЦНС) играет ключевую роль в регуляции иммунной и бактериальной функций кишечника. Прямое влияние на поведение бактерий в просвете кишечника показано с помощью сигнальных молекул, попадающих в просвет кишечника из эпителиальных клеток. Непрямое влияние ЦНС оказывает через стресс-индуцированную регуляцию гастроинтестинальной моторики и изменения секреции².

Таким образом, ведущая роль нормальной кишечной микрофлоры сводится к защите организма от колонизации условно патогенными и патогенными бактериями и предупреждению избыточного бактериального роста в кишечнике.

Под эубиозом понимают совокупность микробных популяций (микробиоценозов), населяющих естественные биотопы здорового человека. В свою очередь дисбактериоз, или дисбиоз, предполагает количественные и качественные изменения состава кишечной микрофлоры с расширением сферы ее обитания.

Дисбактериоз кишечника представляет собой клинико-лабораторный синдром, возникающий при ряде заболеваний и характеризующийся изменением качественного и количественного состава нормальной микрофлоры, метаболическими и иммунными нарушениями, сопровождающимися у ряда пациентов клиническими симптомами³.

Как отметил докладчик, в отечественной клинической практике распространенным методом исследования микробного пейзажа кишечника остается бактериологический посев кала. Сроки культивирования при бактериологическом анализе – 7–10 дней. При этом часто нарушается технология сбора материала. Метод признан неинформа-

В отечественной клинической практике распространенным методом исследования микробного пейзажа кишечника остается бактериологический посев кала. Сроки культивирования при бактериологическом анализе – 7–10 дней. При этом часто нарушается технология сбора материала. Метод признан неинформативным, поскольку дает представление лишь о приблизительном микробном составе кишечника

тивным, поскольку дает представление лишь о приблизительном микробном составе кишечника. Однако в нашей стране врачи часто назначают лечение на основании результатов анализа посева кала («бумажный» дисбактериоз). Дисбактериоз кишечника фигурирует в медицинской документации как основной или единственный диагноз, хотя не является отдельной нозологической формой.

В последние годы разработан ряд эффективных методов исследования микробного пейзажа кишечника. Для диагностики нарушения качественного и количественного состава микрофлоры тонкой кишки, которое проявляется развитием синдрома избыточного бактериального роста, основным прямым методом считается посев микрофлоры, для чего необходима аспирация содержимого тонкой кишки с посевом аспирата на питательную среду. К косвенным методам относятся тесты, основанные на определении водорода или углекислого газа в выдыхаемом воздухе. В практику микробиологических исследований активно внедряются молекулярно-генетические методы изучения микробиоты толстой кишки с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР).

¹ Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome // Nature. 2011. Vol. 473. № 7346. P. 174–180.

² Mayer E.A., Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes // Annu Rev. Med. 2011. Vol. 62. P. 381–396.

³ Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника ОСТ 91500.11.0004. Приказ Минздрава России от 09.06.2003 № 231.



XIX Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»

педиатрия



С помощью ПЦР выделяется фрагмент макромолекулы ДНК или РНК бактериальной клетки, характерный только для конкретного микроорганизма. Метод количественной ПЦР в режиме реального времени заключается в возможности совмещения обнаружения (детекции) фрагментов искомой макромолекулы ДНК или РНК и их количественного определения в режиме реального времени. К эффективным современ-

ными методам исследования микробиоты человека относятся секвенирование, или определение нуклеотидной последовательности ДНК, а также ДНК-микрочипы (DNA microarray). Еще одним молекулярно-генетическим методом считается метагеномика – исследование геномов, полученных от смешанной колонии микроорганизмов. Докладчик отметил, что необходимо анализировать состав микро-

биоты кишечника в пристеночной биопленке, а не микробиоты фекалий, как принято повсеместно. Для этого российскими учеными был разработан метод масс-спектрометрии микробных маркеров, позволяющий вести количественную оценку пристеночных микроорганизмов тонкой кишки по определению в крови специфических микробных маркеров (жирных кислот). В экспериментальных исследованиях доказана корреляция данных анализа крови с составом пристеночной микробиоты тощей кишки. Преимуществом метода является небольшое количество исследуемого материала – для диагностики достаточно одной капли крови (40 мкл). Материал для анализа высушивается в термостате и может быть отправлен в лабораторию в виде письма. Метод масс-спектрометрии микробных маркеров информативен и позволяет оценить состояние микробиоценоза человека, выявить патологические изменения. Таким образом, подходы к коррекции нарушений микробиоценоза кишечника должны основываться на современных методах диагностики.



Профессор
С.В. Бельмер

Симпозиум продолжил профессор кафедры госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Сергей Викторович БЕЛЬМЕР. Его доклад был посвящен методам нормализации

Ключевые принципы назначения пробиотических препаратов в педиатрической практике

состава кишечной микрофлоры у детей. Общая масса микрофлоры кишечника взрослого человека около 2,5–3 кг. В сумме генетического материала человека 75% принадлежит именно микроорганизмам. Внедрение метода секвенирования гена 16S рибосомальной РНК позволило по-новому взглянуть на видовое разнообразие микробиоты организма человека. Показано, что нормальная кишечная микрофлора включает 395 филогенетических групп, из них 244 (62%) – новые. 195 групп являются некультивируемыми на данный момент микроорганизмами. Самая большая микробная популяция обитает в толстой кишке, в меньшей степени – в тонкой.

Не так давно в научных кругах сформировалось представление об особой форме организации микрофлоры – биопленках. Биопленка представляет собой клетки в матрице полимерных структур, продуцируемых микробами. Популяция микроорганизмов в биопленке регулируется сложной системой их взаимодействия, которая получила название «чувство кворума» (Quorum Sensing – QS). Организованные в биопленке микроорганизмы определяют симбионтное пищеварение, резистентность, функциональную активность, взаимодействие с клетками макроорганизма. В последнее время термин «кишечная микрофлора» часто заменяют термином «микробиота». Это объ-



Сателлитный симпозиум компании «Фармамед»

яняется попыткой изменить отношение к микрофлоре, представив организованное и разумное скопление микробных клеток как орган с многочисленными жизненно важными функциями. Действительно, кишечная микрофлора выполняет разнообразные функции: антиинфекционную защиту, питание толстой кишки, всасывание минералов, воды, синтез витаминов группы В и К, регуляцию липидного обмена, иммунные функции.

Чтобы орган выполнял свои функции, он должен сформироваться. Поэтому проблема становления микробиоценоза кишечника у ребенка крайне важна. Факторами становления кишечного микробиоценоза являются здоровье матери, доношенность (зрелость) плода, способ родоразрешения, время первого кормления, характер вскармливания, состав питания в течение жизни, в том числе на первом году жизни, здоровье ребенка, характер проводимого лечения, особенности окружающей среды и т.д. Основными причинами развития дисбиоза кишечника являются нерациональное питание, заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), иммунодефицитные состояния, антибиотикотерапия.

При нормальном течении беременности ЖКТ плода до момента родов остается стерильным. Его заселение микроорганизмами начинается в процессе рождения. Родоразрешение путем кесарева сечения вызывает значительную задержку в развитии кишечной микрофлоры, поскольку плод не проходит через родовые пути. У детей в микрофлоре преобладают стафилококки и практически отсутствуют бифидобактерии. У недоношенных к шестому дню жизни в кишечной микробиоте преобладают *E. coli*, *Bacteroides*, *Clostridia*. Отмечается ранняя стабильная колонизация бактерида-

ми, более длительная по сравнению с детьми, рожденными в срок, заселение бифидо- и лактобактериями (к концу третьей недели). По данным исследований, выявлены различия в биоценозе кишечника у детей с аллергией и без нее. Ранняя колонизация кишечника *Firmicutes*, *Clostridia* и *Bacteroides* предрасполагает к развитию атопии при снижении уровня *Lactobacillus* и *Bifidobacteria*⁴.

В ряде исследований показано, что на состав кишечной микрофлоры влияет прием нестероидных противовоспалительных препаратов. Происходят повышение проницаемости кишечной стенки, транслокация микроорганизмов. Еще одна распространенная причина дисбактериоза кишечника – табакокурение. Установлено, что у курильщиков повышен уровень *Firmicutes* и *Actinobacteria* и снижен уровень *Proteobacteria* и *Bacteroides*⁵.

Антибактериальная терапия, особенно длительная, вызывает кишечный дисбиоз, который может стать причиной развития антибиотик-ассоциированной диареи. Она развивается в течение двух – шести недель во время или после приема антибиотиков.

Каким образом можно корректировать дисбиоз кишечника? По мнению докладчика, прежде всего необходима профилактика нарушений микробиоты кишечника за счет введения в пищевой рацион про- и пребиотиков. В случае развития дисбиоза следует искать пути коррекции, учитывая, что целенаправленное воздействие на нарушение микробиоты невозможно, поскольку истинный состав микробного сообщества полностью неизвестен.

Сегодня существуют эффективные методы неспецифической коррекции пре- и пробиотиками, позволяющие создавать благоприятные условия для роста нормальной ки-

Кишечная микрофлора выполняет разнообразные функции: антиинфекционную защиту, питание толстой кишки, всасывание минералов, воды, синтез витаминов группы В и К, регуляцию липидного обмена, иммунные функции

шечной микрофлоры в ЖКТ. Они могут быть в составе функционального питания, лекарственных препаратов, биологически активных добавок.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (World Health Organisation – WHO) и Организации ООН по продовольствию и сельскому хозяйству (Food and Agriculture Organisation of the United Nations – FAO), пробиотики – живые микроорганизмы, которые при использовании в адекватных количествах обеспечивают здоровье макроорганизма⁶. Профессор С.В. Бельмер подчеркнул, что пробиотики, используемые в клинической практике, должны быть стандартизируемыми и соответствовать предъявляемым к ним требованиям. На упаковках должны быть указаны вид и штамм микроорганизма, минимальное число микроорганизмов каждого штамма к концу срока хранения, ожидаемый эффект для здоровья, условия хранения и прочая информация. В настоящее время доказана эффективность пробиотиков при лечении диареи различного происхождения (инфекционная, антибиотик-ассоциированная, диарея путешественника), синдрома раздраженного кишечника, некротизирующего колита, при эрадикации *Helicobacter pylori*, аллергии, атопическом дерматите. Побочные эффекты на фоне применения пробиотиков крайне редки. Возможны аллергические реакции

⁴ Blaser M.J., Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? // Nat. Rev. Microbiol. 2009. Vol. 7. № 12. P. 887–894.

⁵ Biedermann L., Zeitz J., Mwinji J. et al. Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 3. P. e59260.

⁶ FAO/WHO. Evaluation of health and nutritional properties of powder milk and live lactic acid bacteria. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization Expert Consultation, Geneva, Switzerland, 2001.



В настоящее время доказана эффективность пробиотиков при лечении диареи различного происхождения (инфекционная, антибиотик-ассоциированная, диарея путешественника), синдрома раздраженного кишечника, некротизирующего колита, при эрадикации *Helicobacter pylori*, аллергии, атопическом дерматите



Доцент
Т.М. Чернова

Доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н. Татьяна Маратовна ЧЕРНОВА рассказала о структуре инфекционных патологий у детей. Согласно данным Роспотребнадзора по Санкт-Петербургу, кишечные инфекции в структуре инфекционных патологий у детей занимают второе место (2,3% случаев) после острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) (95,4%). Однако эта цифра занижена, поскольку большинство легких и стертых форм кишечных инфекций пациенты и их родители лечат самостоятельно. Следует учитывать и то, что кишечные инфекции в 90% случаев протекают с катаральными явлениями в виде фарингита, ринита, а респираторные вирусы в 20–30% случаев – с поражением тонкой

при предрасположенности к аллергии к белкам коровьего молока, куриным яйцам, в очень редких случаях – системные инфекции. Пробиотические микроорганизмы в основном являются представителями родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*. В состав пробиотиков входят штаммы, в отношении которых в плацебо-контролируемых исследованиях доказан пробиотический эффект. Это *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus* GG, *L. fermentum*, *Streptococcus*

faecium SF68, *S. thermophilus*, *Bifidobacterium* spp.

Таким образом, при назначении пробиотиков необходимо применять только препараты с доказанной эффективностью. Длительность терапии зависит от конкретной ситуации, но не менее четырех недель. При этом необходимо соблюдать все рекомендации по применению пробиотического препарата для сохранения его терапевтических возможностей.

Мультиштаммовый пробиотик в лечении инфекционных диарей у детей

кишки. Поэтому основным первичным диагнозом у таких детей является ОРВИ с дисфункцией ЖКТ, функциональное расстройство пищеварения. Диагноз «острая кишечная инфекция» чаще ставят детям, которым требуется госпитализация для стационарного лечения.

На сегодняшний день в этиологической структуре инфекционных диарей у детей лидируют вирусные поражения кишечника (70%). На долю бактериальных приходится 30%⁷.

Необходимо учитывать, что после перенесенных кишечных инфекций как вирусной, так и бактериальной этиологии в четверти случаев имеют место последствия: функциональные расстройства со стороны ЖКТ (формирование хронической патологии), аллергические реакции и атопические заболевания, частые респираторные и кишечные инфекции, длительное постинфекционное бактериовыделение.

Как уже упоминалось, биопленка – многокомпонентное саморегулируемое сообщество на основе межклеточных сигнальных связей, в которое входят бактерии, грибы различных видов, погруженные в полисахаридный матрикс. Пептиды, аминокислоты, короткоцепочечные жирные кислоты, растительные и животные антигены

выступают в качестве факторов межклеточного взаимодействия.

Докладчик подробно рассмотрела иммуномодулирующие функции микробиоты. Кишечник – самый большой орган иммунной системы. В нем сконцентрировано более 70% иммунокомпетентных клеток. Микробиота участвует в настройке иммунного ответа за счет активации противоинфекционного иммунитета, посредством активации Th₁-клеток, T-хелперов и T-регуляторных клеток, выработки толерантности и активации дендритных клеток. Если все факторы защиты работают сбалансированно, то при попадании патогенов в кишечник последние связываются и проходят транзитом. При дисбалансе межклеточного взаимодействия, снижении иммуноглобулина А (IgA) и угнетении фагоцитарного звена патогены активизируются. Развивается воспалительный процесс, при котором биопленка повреждается и более агрессивная условно патогенная флора начинает реактивироваться. Процесс выздоровления затягивается.

В структуре выявляемой условно патогенной флоры при инфекционных диареях у детей лидирует *Klebsiella* (37%), второе место занимает *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк) (28%). При этом

⁷ Hatchette T.F., Farina D. Infectious diarrhea: when to test and when to treat // CMAJ. 2011. Vol. 183. № 3. P. 339–344.



Сателлитный симпозиум компании «Фармамед»

для детей в возрасте до трех лет более значимым является *S. aureus*. У детей старше трех лет он выделяется в три раза реже.

Клиническими признаками реактивации условно патогенной флоры являются наличие в течение семи дней на фоне терапии периодического субфебрилитета, неустойчивого характера стула, диспепсического синдрома (снижение аппетита, абдоминальная боль, метеоризм), изменений в копроцитограмме (патологические примеси, лейкоциты), повышенного уровня фекального кальпротектина (> 10 нг/мл).

Ребенку с признаками реактивации возбудителя кишечной инфекции в случае определения возбудителя можно назначить бактериофаги. Они не подавляют нормальную микрофлору кишечника, активны в отношении антибиотикорезистентных возбудителей и не формируют резистентность. Однако нужно учитывать, что при транспортировке бактериофагов при нарушении «холодовой цепи» значительно снижается их активность, а также возможна быстрая потеря специфичности из-за высокой изменчивости бактерий. При использовании бактериофагов существует вероятность инактивации под действием факторов врожденного иммунитета, а также выделения эндотоксина.

На сегодняшний день для лечения инфекционных диарей у детей рекомендуют применять пробиотики. Это непатогенные для человека бактерии, обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных и условно патогенных бактерий и восстанавливающие нормальную микрофлору.

В состав пробиотических препаратов в основном входят представители нормальной флоры кишечника и непатогенные бактерии, которые позволяют восстановить собственную микрофлору. Пробиотические культуры прежде всего должны быть безопасны и совместимы с собственной микрофлорой. Важным моментом в педиатрической

практике является использование пробиотических препаратов, содержащих кислотоустойчивые бактерии, поскольку детям раннего возраста невозможно назначить капсулированную форму. Пробиотические культуры должны обладать высокой адгезией к кишечному эпителию и сохранять способность к быстрому размножению, длительной жизнеспособности в ЖКТ человека.

По составу пробиотические препараты подразделяются на группы: монокомпонентные (*B. bifidum*, *L. acidophilus*, *E. coli*), поликомпонентные (*B. bifidum* + *E. coli*, *L. acidophilus* + *Saccharomycetes*, *B. longum* + *Enterococcus faecium* и др.), самоэлиминирующиеся антагонисты (*S. boulardii*, *B. cereus* IP 5832) и комбинированные (*B. infantis* + *B. longum* + *L. rhamnosus* + *L. acidophilus* + мальтодекстрин, *L. rhamnosus* GG + *B. lactis* BB-12 + витамин B₁ + витамин B₆ + фруктоолигосахарид и др.).

В определенных клинических ситуациях мультипробиотики имеют преимущества перед монокомпонентными. Состав таких пробиотических препаратов максимально приближен к естественному микробиоценозу кишечника; за счет разнообразия представленных бактерий повышается биологическая активность препарата. При лечении острых кишечных инфекций прежде всего необходимо ориентироваться на антимикробную эффективность входящих в препарат пробиотических культур. Они должны оказывать прямое бактерицидное действие, конкурировать с условно патогенной флорой и обладать иммуномодулирующей активностью.

Сегодня для лечения инфекционных диарей у детей рекомендуются пробиотики с уровнем доказательности А: *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. casei*, *S. boulardii*⁸.

Мультипробиотик нового поколения Бак-Сет (Probiotics Int, Великобритания) выпускается в двух формах: Бак-Сет Беби для детей

с рождения и Бак-Сет Форте для детей старше трех лет.

В состав препарата Бак-Сет Беби входят семь пробиотических штаммов и пребиотик фруктоолигосахарид, который создает благоприятную среду для размножения в кишечнике собственной полезной микрофлоры. Мультипробиотик Бак-Сет Беби на сегодняшний день является единственным препаратом с пребиотиком, который разрешен к использованию у детей с первых дней жизни. Препарат не содержит лактозу, удобен в применении, выпускается в виде саше, содержимое которого можно растворять в молоке, детском питании, воде.

В состав комплекса Бак-Сет Форте входят 14 видов живых пробиотических бактерий, которые усиливают и дополняют действие друг друга. Препарат выпускается в форме капсул и предназначен для детей старше трех лет и взрослых. Может применяться в период беременности и лактации.

Препараты Бак-Сет не требуют хранения в холодильнике, удобны в применении – детям достаточно одного приема в день. Они содержат кислотоустойчивые штаммы бактерий; исследования кислотоустойчивости пробиотических штаммов Бак-Сет при pH = 2 в течение двух часов продемонстрировали их высокую жизнеспособность.

Пробиотики Бак-Сет Беби и Бак-Сет Форте предназначены для коррекции дисбактериоза кишечника,

В определенных клинических ситуациях мультипробиотики имеют преимущества перед монокомпонентными. Состав таких пробиотических препаратов максимально приближен к естественному микробиоценозу кишечника; за счет разнообразия представленных бактерий повышается биологическая активность препарата

⁸ Floch M.H., Walker W.A., Guandalini S. et al. Recommendations for probiotic use – 2008 // J. Clin. Gastroenterol. 2008. Vol. 42. Suppl. 2. P. S104–108.



XIX Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»



Рисунок. Динамика основных симптомов инфекционной диареи у детей на фоне применения препарата Бак-Сет

при инфекционной диарее у детей. Уже в первые сутки после приема препарата улучшался характер стула, через два дня качество и частота стула приходили в норму, купировались абдоминальные боли, метеоризм, улучшался аппетит (см. рисунок).

К пятому дню терапии отмечалась нормализация показателей цитогаммы, улучшались процессы переваривания и всасывания, уменьшался воспалительный процесс, что проявлялось снижением числа лейкоцитов в кале и нормализацией уровня фекального кальпротектина. По окончании курса лечения мультипробиотическим препаратом Бак-Сет (десять дней) имела место нормализация кишечной флоры у детей, перенесших инфекционную диарею. Высокая эффективность, хорошая переносимость и удобство применения делают Бак-Сет препаратом выбора для коррекции нарушений кишечного микробиоценоза при инфекционных диареях у детей. Завершая выступление, докладчик отметила, что включение в терапию детей с острыми кишечными инфекциями пробиотических комплексов Бак-Сети и Бак-Сет Форте позволяет сократить сроки выздоровления и снизить эпидемиологические риски по распространению возбудителей.

Мультипробиотик Бак-Сет Беби на сегодняшний день является единственным препаратом с пребиотиком, который разрешен к использованию у детей с первых дней жизни. Препарат не содержит лактозу, удобен в применении, выпускается в виде саше, содержимое которого можно растворять в молоке, детском питании, воде

включения в комплексную терапию кишечных инфекций и отравлений, пищевой аллергии и дерматитов, применения в период антибиотикотерапии, при нарушениях стула (диарея, запор) и пищеварения. Бак-Сет Беби можно применять у детей

при введении прикорма, переходе на искусственное вскармливание, нарушениях пищеварения в период прорезывания зубов.

Т.М. Чернова представила результаты применения мультипробиотического препарата Бак-Сет Беби



Профессор
Л.А. Харитонова

По мнению д.м.н., профессора, заведующей кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей Российского национального исследовательско-

Иммунологические аспекты применения мультипробиотиков в практике педиатра

го медицинского университета им. Н.И. Пирогова Любови Алексеевны ХАРИТОНОВОЙ, актуальность изучения микрофлоры кишечника обусловлена уникальными особенностями ее взаимодействия с организмом человека. Микробиота человека представляет собой совокупность биоценозов. Микроорганизмы, составляющие микробиоту человека, находятся между собой в определенных взаимоотношениях (синергизм, нейтрализм, паразитизм и др.). Микроэкологическая система человека выступает как единое целое.

Роль микрофлоры кишечника трудно переоценить, учитывая ее влияние на все виды обмена веществ и иммунную систему человека. Каждому возрастному периоду свойственны свои особенности микробиоты. В связи с этим наиболее адекватным подходом к коррекции микрофлоры детей, особенно грудного возраста, должен быть подбор препаратов на основе синбиотических сообществ, максимально приближенных к естественному биоценозу. Так, среди пробиотических штаммов у детей рекомендуется использовать бифидобактерии, ко-



Сателлитный симпозиум компании «Фармамед»

торые в кишечнике здорового человека представлены сразу несколькими видами, каждый из которых имеет свои биохимические и физиологические особенности.

У каждого человека микробиота индивидуальна. Заселение различными микроорганизмами основных экологических ниш новорожденного начинается с момента его прохождения через родовые пути. Нормальная микрофлора кишечника у плода закладывается во второй половине беременности от матери; процесс формирования толерантности начинается с внутриутробного развития и продолжается после рождения. В вилочковой железе плода в ответ на трансплацентарное проникновение микробных антигенов 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 антигенами первых попавших в организм новорожденного микроорганизмов, предшественники Т-супрессорных клеток дифференцируются в зрелые Т-супрессорные клетки, которые обеспечивают толерантность иммунной системы новорожденного к микроорганизмам. Причиной снижения колонизационной резистентности у детей может быть сохранение с внутриутробного периода иммунологической памяти о микробиоценозе матери. В случаях, когда микробиоценоз матери представлен в большей степени аллохтонными, а не индигенными микроорганизмами, антигены аллохтонных бактерий, поступая через плаценту к плоду, становятся индигенными для ребенка. Как известно, кишечник является самым большим иммунным органом человеческого организма. Морфологически иммунная система кишечника (Gut Associated Lymphoid Tissue – GALT) включает клеточные элементы – интерэпителиальные лимфоциты, лимфоциты *lamina*

propria, лимфоциты в фолликулах, плазматические клетки, макрофаги, тучные клетки, гранулоциты и структурные элементы, такие как солитарные лимфоидные фолликулы, пейеровы бляшки, аппендикс, мезентериальные лимфатические узлы. Структурные элементы GALT-системы осуществляют адаптивный иммунный ответ, суть которого состоит во взаимодействии между антигенпрезентирующими клетками и Т-лимфоцитами, контролируемым клетками иммунологической памяти. Кишечный эпителий не только выполняет барьерную функцию, но и обеспечивает поступление в организм питательных веществ, витаминов, микроэлементов, солей и воды, а также антигенов. Слизистый барьер служит высокоселективным фильтром, обеспечивающим контролируемый физиологический транспорт частиц через эпителиальные отверстия. Вторым механизмом поступления антигенов из просвета кишечника является их транспортировка через М-клетки, расположенные над пейеровыми бляшками. Путем эндоцитоза они транспортируют макромолекулы через клетку, в процессе транспортировки антигенные структуры вещества обнажаются, на базолатеральной мембране происходит стимуляция дендритных клеток, в верхней части пейеровой бляшки антиген презентуется Т-лимфоцитам. Антигены, презентуемые Т-хелперам и макрофагам, распознаются и при наличии на поверхности клеток соответствующих антигену рецепторов Th₀-клетки трансформируются в Th₁- или в Th₂-клетки. Трансформация в Th₁ сопровождается выработкой провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ) 1, фактора некроза опухоли альфа, интерферона гамма, активизацией фагоцитоза, миграцией нейтрофилов, усилением окислительных реакций, синтезом IgA. Все эти реакции направлены на элиминацию антигена. Дифференцировка в Th₂ способствует вы-

работке противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, обычно сопровождает хроническую фазу воспаления с выработкой IgG, а также способствует образованию IgE с развитием атопии.

По словам докладчика, за последние годы изменился характер инфекционного процесса при ротавирусных, кишечных инфекциях. Увеличилась частота длительных форм заболеваний (10–14 дней) с присоединением аллергического компонента. Существует гипотеза, что такое состояние обусловлено снижением воздействия микробных антигенов в результате возросшей гигиены и активной вакцинации. Вероятно, снижение стимулирующего воздействия бактериальных антигенов приводит к активации Th₂-лимфоцитов, что может способствовать формированию пищевой аллергии и аутоиммунных реакций.

Рассматривая возможность коррекции микробиоценоза у детей с помощью пробиотиков, необходимо учитывать не только особенности GALT-системы (повышенный уровень IgE, незрелость Т-лимфоцитов, отсутствие дифференцировки Т-лимфоцитов и др.), но и влияние пробиотиков на пищеварительный тракт. Чрезмерная иммунная стимуляция лимфатического аппарата кишечника нередко ухудшает состояние ребенка. Кроме того, за счет передачи генов, ответственных за экспрессию факторов патогенности, могут формироваться новые клоны бактериальных штаммов. Поэтому для коррекции микроэкологии кишечника необходимо применять пробиотики, содержащие штаммы оригинального происхождения с доказанной безопасностью.

По данным исследований, мультиштаммовые пробиотики характеризуются более высокой антимикробной активностью по сравнению с отдельными штаммами⁹.

Профессор Л.А. Харитоновна представила результаты многоцентрового плацебоконтролируемого

недиджитализация

⁹ Chapman C.M., Gibson G.R., Rowland I. In vitro evaluation of single- and multi-strain probiotics: Inter-species inhibition between probiotic strains, and inhibition of pathogens // Anaerobe. 2012. Vol. 18. № 4. P. 405–413.



XIX Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»

исследования, посвященного оценке влияния мультиштаммового пробиотика Бак-Сет Форте на состояние кишечной микробиоты и клиническую картину у детей с атопическим дерматитом, запорами и диареей. В исследовании участвовали 120 детей в возрасте от четырех до 12 лет. Детей разделили на пять групп. Дети трех основных групп помимо базисной терапии получали пробиотик Бак-Сет Форте по одной капсуле один раз в день перед завтраком в течение 14 дней. Дети двух групп плацебо помимо базисной терапии принимали плацебо по одной капсуле один раз в день перед завтраком в течение 14 дней. Результаты показали, что практически по всем клиническим симптомам после приема Бак-Сет Форте наблюдалась положительная динамика – от 80 до 100% в трех основных группах. Отмечались положительные изменения в микробиоте кишечника со стороны условно патогенной микрофлоры (*Klebsiella*, *E. coli*). Обращало на себя внимание постепенное купирование диареи, в среднем на третьи – пятые сутки

На фоне применения мультиштаммового пробиотика Бак-Сет Форте отмечалось постепенное купирование диареи, в среднем на третьи – пятые сутки при ротавирусной инфекции и в первые сутки у детей с хронической диареей, обусловленной пищевой непереносимостью. Полученные данные коррелировали с частотой и длительностью исчезновения атопических реакций, что позволило говорить о противовоспалительном и иммуномодулирующем эффекте Бак-Сет Форте

при ротавирусной инфекции и в первые сутки у детей с хронической диареей, обусловленной пищевой непереносимостью. Полученные данные коррелировали с частотой и длительностью исчезновения атопических реакций, что позволило говорить о противовоспалительном и иммуномодулирующем эффекте Бак-Сет Форте.

Подводя итог, профессор Л.А. Харитоновна отметила, что причин нарушения микробиологии кишечника у детей много и они требуют глубокого теоретического и клинического

изучения. Назначение некоторых пробиотиков, особенно в острой фазе кишечных инфекций, может отразиться на состоянии не только ЖКТ, но и организма в целом, а у части детей привести к нежелательным последствиям. Это требует индивидуального подхода к решению вопроса о коррекции микробиологических нарушений у детей. В определенных клинических ситуациях использование качественных современных мультипробиотиков позволяет добиться более быстрого и клинически значимого результата.

Заключение

Бак-Сет Беби и Бак-Сет Форте – английские мультипробиотики, содержащие сертифицированные штаммы живых пробиотических бактерий, внесенные в перечень European Qualified Presumption of Safety (QPS). Все штаммы имеют оригинальное происхождение и хранятся в банке культур Объединенного Королевства (National Collection of Industrial food and Marine Bacteria). Бак-Сет Беби – единственный¹⁰ мультипробиотик, обогащенный пребиотиком, разрешенный к применению у детей с первых дней жизни. Эффективность и безопасность Бак-Сет Беби в педиатрической практике доказана при инфекционных диареях, большинство которых составляют вирусные диареи (ротавирусная, норовирусная и проч.). Включение в терапию

детей с острыми кишечными инфекциями пробиотических комплексов Бак-Сет Беби и Бак-Сет Форте позволяет сократить сроки выздоровления и снизить эпидемиологические риски по распространению возбудителей. Бак-Сет Форте – единственный¹⁰ мультипробиотик, содержащий 14 видов живых пробиотических бактерий, которые усиливают и дополняют действие друг друга. Препарат выпускается в растительных капсулах и предназначен для детей старше трех лет и взрослых. Кислотоустойчивой является не капсула, а сама бактериальная клетка. Бак-Сет Форте не требует хранения в холодильнике, а бактерии сохраняют высокую активность в течение всего срока годности (два года). Высокая жизнеспособность и кислотоустойчивость

достигаются благодаря шадящей технологии производства препарата, которая позволяет сохранить целой естественную оболочку бактерии. Опыт клинического применения у детей старше трех лет подтвердил, что Бак-Сет Форте высокоэффективен в коррекции нарушений стула при хронической диарее и запорах, подавлении атопических и воспалительных реакций при пищевой аллергии. При запорах клинический эффект проявляется уже в первые сутки применения, при диарее – на третьи, при пищевой непереносимости и атопическом дерматите нормализация стула положительно коррелирует с динамикой кожных проявлений. Хорошая эффективность и переносимость мультипробиотиков серии Бак-Сет позволяют рекомендовать их для широкого применения в коррекции нарушений микробиоценоза кишечника у детей. ✪

¹⁰ На территории Российской Федерации.