

Применение пробиотиков в детской гастроэнтерологии: обзор литературы и рекомендации экспертов

Стабильность и состав кишечной микрофлоры играют важную роль в здоровье и благополучии человека на протяжении всей жизни, начиная с его рождения. Целью данной статьи является детальный обзор современных научных данных по применению пробиотиков в педиатрии, их преимуществах, переносимости и безопасности.

Острая инфекционная диарея

Профилактика острой инфекционной диареи

Грудное молоко обеспечивает наилучшую защиту от инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей. Предпринимались попытки по адаптации ингредиентов детских смесей, полученных из коровьего молока, посредством введения в них пробиотиков и/или пребиотиков для моделирования иммунологического развития грудных детей. В Индии Sagan и соавт. на протяжении 6 мес давали детям ферментированное молоко, что привело к значимому увеличению массы тела и 50% снижению случаев инфекционной диареи. В трех крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) получены данные о статистически значимой, но клинически неоднозначной роли некоторых пробиотических штаммов (*Lactobacillus rhamnosus GG*, – Американская коллекция типовых культур (ATCC) 55730, *Bifidobacterium lactis Bb12*) в профилактике внебольничной диареи.

Класс рекомендации по профилактике ОИД при помощи смесей, обогащенных пробиотиками	1b для <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> , <i>B. lactis</i>
--	---

Профилактика нозокомиальной диареи

В 1994 г. Saavedra и соавт. сообщили, что *Streptococcus thermophilus* и *Bifidobacterium bifidum* (переименованная в *B. lactis*) уменьшали распространенность нозокомиальной диареи в небольших группах детей, госпитализированных на длительный срок в медицинские учреждения для хронических больных. В работе Szajewska доказано, что *Lactobacillus rhamnosus GG* также снижает распространенность нозокомиальных инфекций, в том числе ротавирусных гастроэнтеритов. Однако в двойном слепом РКИ (n=220) Mastretta и соавт. не выявили статистически значимого защитного действия *Lactobacillus rhamnosus GG* в отношении нозокомиальной ротавирусной инфекции.

Класс рекомендации по профилактике нозокомиальной диареи	1b для <i>B. lactis Bb12</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>
--	---

Лечение

Диагностика и лечение острой инфекционной диареи (ОИД) должны основываться на патофизиологических данных об этом заболевании, для которого характерны потеря воды и электролитов, изменения гастроинтестинальной экосистемы.

Прием пробиотиков может защитить кишечную микробиоту от развития ОИД; в 2005 г. Shamir и соавт. зафиксировали снижение длительности острого гастроэнтерита от 1,96±1,24 до 1,43±0,71 дня (p=0,017) при дополнительном приеме 10⁹ колониеобразующих единиц (КОЕ) *Str. thermophilus*, *B. lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, 10 мг цинка и 0,3 г фруктоолигосахаридов в сутки. В некоторых исследованиях доказана эффективность *Lactobacillus rhamnosus GG* в уменьшении длительности острой вирусной диареи и ОИД, а также в сокращении продолжительности госпитализации, как у эутрофных детей, так и у детей с недостаточностью питания. Guarino и соавт. также продемонстрировали значимое снижение распространенности ротавирусной инфекции. В одном проспективном европейском РКИ пробиотик *Lactobacillus rhamnosus GG* (10¹⁰ КОЕ/ 250 мл) использовался в качестве вспомогательного средства при терапии пероральными регидратационными растворами (ПРР) детей с острой диареей (n=287); результаты зафиксировали достоверное сокращение продолжительности диареи на 10% (средняя длительность в группе плацебо – 123 ч; в группе *Lactobacillus rhamnosus GG* – 110 ч).

Кокрановский обзор 63 РКИ (n=8014; в 56 исследованиях принимали участие дети грудного и раннего возраста) доказал преимущества применения пробиотиков в сочетании с ПРР в отношении уменьшения длительности диареи, хотя величина эффекта значительно варьировала в разных исследованиях. Средний показатель эффекта был статистически значимым для средней длительности диареи (24,76 ч; 95% доверительный интервал (ДИ) 15,9–33,6; n=4555; 35 РКИ), продолжительности диареи ≥4 дней (относительный риск (ОР) 0,41; 95% ДИ 0,32–0,53; n=2853; 29 РКИ), частоты стула на второй день болезни (0,80; 95% ДИ 0,45–1,14; n=2751; 20 РКИ). Наиболее изученными пробиотиками являлись *Lactobacillus rhamnosus GG* (13 РКИ).

Относительно недавно два международных руководства по лечению диареи у детей рекомендовали использовать пробиотики для терапии диареи одновременно с ПРР; полагая, что *Lactobacillus rhamnosus GG* уменьшает длительность диареи на 1 день, эксперты присвоили уровень доказательности 1 этому пробиотику. Всемирное руководство «Пробиотики и пребиотики»,

опубликованное Всемирной гастроэнтерологической организацией (WGO) в 2011 г., подтвердило целесообразность использования указанных пробиотиков в лечении детей с острой диареей в сочетании с ПРР; уровень доказательности 1a присвоен только этим пробиотикам.

Класс рекомендации по лечению ОИД	1a для <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>
-----------------------------------	--

Антибиотикассоциированная диарея

Антибиотикотерапия изменяет гастроинтестинальную микрофлору, что провоцирует появление различных клинических симптомов, в том числе диареи. Заболеваемость антибиотикассоциированной диареей (ААД) у детей составляет ≈10% при использовании терапии первой линии вне зависимости от причины приема антибиотика; наиболее часто эпизод ААД развивается у детей младше 2 лет, особенно у принимавших несколько антибиотиков или их комбинацию, например, амоксицилин-клавулановую кислоту (23%). Однако в подавляющем большинстве случаев ААД характеризуется легким / среднетяжелым течением и редко требует госпитализации. Согласно данным метаанализа, выполненного Szajewska в 2006 г., пробиотики уменьшают риск развития ААД у детей. Подгрупповой анализ случаев, в которых пробиотики назначались с профилактической целью, показал, что снижение риска развития ААД преимущественно ассоциировалось с применением *Lactobacillus rhamnosus GG* (95% ДИ 0,15–0,6), *S. boulardii* (95% ДИ 0,07–0,6) или *B. lactis* и *Str. thermophilus* (95% ДИ 0,3–0,95). Указанные данные свидетельствуют, что один из семи пациентов с диареей, возникшей на фоне антибиотикотерапии, получит пользу от проведения профилактики ААД, если будет принимать любой из этих пробиотиков.

В ряде РКИ получены доказательства средней силы о благоприятном воздействии *Lactobacillus rhamnosus GG*, *B. lactis*, *Str. thermophilus*.

Класс рекомендации по профилактике ААД	1b для <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>
--	--

Некротизирующий колит

Некротизирующий колит (НЕК) является широко распространенным неотложным гастроэнтерологическим состоянием у новорожденных и основной причиной заболеваемости и смертности недоношенных детей, особенно младенцев с очень низкой массой тела при рождении <1500 г.

На протяжении последних лет растет интерес к изучению потенциальных преимуществ назначения пробиотиков недоношенным детям с целью профилактики НЕК. К механизмам, при помощи которых пробиотики могут защищать детей из группы высокого риска от развития НЕК и/или сепсиса, относят: создание барьера, предотвращающего миграцию бактерий и их продуктов через слизистую; конкурентное вытеснение потенциальных патогенов; модификацию ответа организма хозяина на микробные продукты; увеличение синтеза IgA слизистой; улучшение энтерального питания, что способствует ингибированию роста патогенов и стимуляции иммунного ответа посредством регуляции Toll-подобных рецепторов, ядерного фактора κВ и продукции воспалительных цитокинов.

Недавно опубликованный метаанализ, выполненный Deshpande и соавт. в 2010 г., включил 4 новых РКИ (n=783), одно из которых было многоцентровым, по сравнению с метаанализом, обнародованным в 2007 г. этой же группой авторов. Анализ выявил статистически значимое снижение риска развития тяжелого НЕК и летального исхода (p<0,00001). Изучались штаммы *Bifidobacterium breve*, смесь *Bifidobacterium* и *Streptococcus*, *Lactobacillus rhamnosus GG* и *L. acidophilus*. Во всех исследованиях применение пробиотиков расценивалось как безопасное и хорошо переносимое.

Класс рекомендации по профилактике НЕК	1a для <i>B. breve</i> , смеси <i>Bifidobacterium</i> и <i>Streptococcus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> , <i>L. acidophilus</i> DSM 17938
--	--

Функциональные заболевания ЖКТ: синдром раздраженного кишечника

Функциональные заболевания ЖКТ относятся к наиболее распространенной патологии, поражающей миллионы людей всех возрастных групп, включая детей. Приблизительно двое из пяти человек могут страдать функциональной гастроинтестинальной патологией. В это же время по причине частого перекреста желудочно-кишечных заболеваний многие пациенты могут одновременно иметь более одной функциональной патологии. В критериях, используемых для дефиниции

функциональных заболеваний ЖКТ, – Римский консенсус III (2006) – заболевания сгруппированы в зависимости от наличия хронических / рецидивирующих симптомов функционального происхождения. Синдром раздраженного кишечника (СРК) рассматривается как функциональное заболевание ЖКТ, характеризующееся абдоминальным дискомфортом или болью, ассоциированными с дефекацией или изменениями частоты / характера дефекации при отсутствии органической патологии. Патогенез СРК является многофакторным и включает изменение реактивности, усиление моторики кишечника, увеличение секреции под воздействием внутрипросветных стимулов, таких как пища, воспаление, бактерии, или внекишечных элементов (эмоциональные факторы). СРК также может быть связан с непереносимостью лактозы, фруктозы, мальабсорбцией желчных кислот, синдромом избыточного бактериального роста, увеличением концентрации короткоцепочечных жирных кислот. В настоящее время не существует радикального лечения СРК, но возможно снизить интенсивность симптомов и увеличить длительность ремиссии. Пробиотики уменьшают проявления функциональных заболеваний посредством модификации ферментных и метаболических функций. В исследованиях доказана эффективность пробиотиков при СРК у взрослых, но у детей доказательная база ограничена. В двух исследованиях, проведенных с участием детей, принимавших *Lactobacillus rhamnosus GG*, получены противоположные результаты. В ходе 6-недельного РКИ (n=50, возраст участников – 6–20 лет) Baussetman и Michail сопоставили *Lactobacillus rhamnosus GG* и плацебо и получили отрицательные результаты. И наоборот, в другом РКИ (n=37) эффективность *Lactobacillus rhamnosus GG* превосходила плацебо в отношении уменьшения частоты возникновения болевого синдрома (p=0,02), но не интенсивности боли.

Класс рекомендации по уменьшению интенсивности симптомов СРК	2с для <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> и VSL#3
--	--

Безопасность и побочные эффекты

Пробиотики считаются «общепризнанными безопасными» (GRAS) и хорошо переносимыми препаратами. К наиболее распространенным нежелательным явлениям относят вздутие живота, метеоризм; однако они, как правило, выражены незначительно и уменьшаются при продолжительном применении. Одной из теоретических проблем, связанных с пробиотиками, является возможность перемещения этих жизнеспособных организмов за пределы ЖКТ и их способность вызывать системные инфекции. Зафиксированы случаи (хотя они единичны) пробиотикассоциированной бактериемии и фунгемии, в том числе у новорожденных. Предполагается, что риск развития бактериемии при приеме пробиотических лактобактерий составляет <1 на 1 млн потребителей, риск развития фунгемии при приеме *S. boulardii* оценивается как 1 на 5,6 млн потребителей.

Выводы

Пробиотики доказали свою эффективность в профилактике различных заболеваний, особенно при поражении ЖКТ у детей. Пробиотики полезны при некоторых инфекционных, воспалительных и функциональных заболеваниях, но необходимо отметить, что данные доказательной медицины указывают на специфичность штамма в каждом конкретном случае. Некоторые пробиотики широко используются в лечении различных заболеваний; имеющиеся данные подтверждают рост их клинического применения. Доступные литературные источники демонстрируют статистически значимые преимущества специфических пробиотиков и ПРР в снижении интенсивности, длительности и количества консультаций по поводу острого гастроэнтерита, вызванного различными инфекционными агентами, преимущественно вирусного и паразитарного генеза.

Lactobacillus rhamnosus GG является наиболее изученным пробиотиком. Особым показанием является НЕК, при котором назначение таких пробиотиков, как *B. breve*, смеси *Bifidobacterium*, *Streptococcus* и штаммов *Lactobacillus*, значительно снижает риск развития тяжелых форм заболевания и ассоциированной смертности.

В связи со специфичностью штаммов только клинически изученные пробиотики могут быть рекомендованы для применения в педиатрии.

Статья печатается в сокращении.
Pediatric Drugs (2015)17:199-216.

Перевела с англ. Татьяна Можина



На правах рекламы. Не є лікарським засобом.DMUA. PRE. 17.10.25