

Пробиотики и их роль в педиатрической клинической практике

В рамках VIII конгресса педиатров Украины «Актуальные вопросы педиатрии» академик НАМН Украины, заведующий кафедрой педиатрии № 4 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор **Виталий Григорьевич Майданник** представил доклад, в котором осветил современные аспекты применения пробиотиков у детей.



— Пробиотики нашли широкое распространение в лечении различных заболеваний как у взрослых, так и у детей. ВОЗ наиболее точно определяет термин «пробиотики» — это живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах в организм человека оказывают пользу здоровью хозяина. Данное определение затрагивает суть термина, так как не все препараты, обладающие пробиотическим действием, являются безопасными.

Пробиотики должны отвечать строгим критериям. В первую очередь, это точная таксономическая идентификация. Штаммы бактерий, входящие в состав пробиотиков, должны быть частью нормальной микрофлоры кишечника человека, не обладать патогенностью и токсичностью. Кроме того, важную роль в эффективности пробиотиков играют устойчивость к действию желудочного сока и желчи, способность к персистенции в желудочно-кишечном тракте, влияние на местную метаболическую активность, способность к адгезии к эпителиальным клеткам и взаимодействие с резидентной флорой. Современные требования к данной группе препаратов на этом не ограничиваются. Они должны продуцировать антибиотикоподобные вещества, позитивно влиять на иммунологическую реактивность организма в целом, быть генетически стабильными и выступать в качестве антагонистов (*in vivo*) к патогенным микроорганизмам. Эффективность пробиотиков как лекарственных средств должна быть подтверждена в клинических исследованиях.

В настоящее время существует большое количество препаратов, обладающих пробиотическими свойствами, однако в действительности лекарственных средств, отвечающих всем основным критериям, в арсенале врача имеется немного. Пробиотические штаммы микроорганизмов включают бактерии и грибы нескольких групп: лактобациллы (*L. reuteri*, *L. casei*, *L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus*), бифидобактерии (*B. infantis*, *B. longum*, *B. breve*, *B. bifidum*), другие (*Escherichia coli* Nissle 1917, *Streptococcus thermophilus*), грибы (*Saccharomyces boulardii*). В педиатрической практике пробиотики подтвердили свою эффективность в клинических исследованиях (уровень доказательств А) при антибиотикассоциированной диарее (ААД), острой инфекционной диарее (ОИД), атопическом дерматите (АД), некротическом энтероколите, носительстве *Helicobacter pylori*. Применение пробиотиков при воспалительных поражениях кишечника, неспецифическом язвенном колите, болезни Крона имеет уровень доказательств С.

Действие пробиотиков основано на иммунных и неиммунных механизмах. К первым относятся активация локальных микрофагов для дальнейшей презентации антигена В-лимфоцитами, увеличение синтеза секреторного IgA, модуляция содержания

цитокинов; индукция развития гипореактивности к пищевым аллергенам. Важная роль в запуске и развитии аллергической реакции принадлежит активации Т-хелперов 2 типа. Действие пробиотиков в данной ситуации индуцирует толерантность и предупреждает развитие аллергии. Пробиотики взаимодействуют с TLR, расположенными на мембране. Происходит активация TLR, а затем через сложную систему различных внутриклеточных факторов (белок 88 миеоидной дифференцировки — MyD88, семейство ИЛ-1 рецептор-ассоциированных киназ — IRAK, ассоциированный с рецепторами фактор 6 — TRAF6) активируется нуклеарный фактор каппа В (NF-κB), который и индуцирует гены, обуславливающие противомикробный и провоспалительный ответ, в частности продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8). Пробиотики «разблокируют» функцию TLR-4, что приводит к прекращению эффектов NF-κB и, соответственно, синтеза провоспалительных цитокинов.

К неиммунным механизмам действия пробиотиков относятся изменение местного pH, что создает неблагоприятные условия для развития патогенных микроорганизмов; увеличение продукции бактерицинов, ингибирующих рост патогенной микрофлоры; удаление свободных радикалов; стимуляция продукции муцина слизистой оболочки кишечника; улучшение функционирования интестинального барьера; конкуренция за адгезию с патогенными штаммами бактерий; элиминация бактериальных эндотоксинов.

В крупном метаанализе результатов девяти исследований было наглядно показано снижение частоты ААД на фоне применения пробиотиков (D'Souza A.L. et al., 2002). Полученные данные были подтверждены в более позднем метаанализе шести рандомизированных клинических исследований, также была показана эффективность в профилактике ААД у детей (относительный риск (ОР) 0,43; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,25-0,75). При этом показатель NNT (number needed to treat — количество пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы получить один положительный результат) по итогам данного метаанализа составил 6, что является достаточно высоким показателем. В этом же метаанализе продемонстрировано, что наиболее выраженный эффект наблюдался при использовании пробиотических штаммов *Lactobacillus* в монотерапии или в комплексе с другими бактериями и грибами *Saccharomyces boulardii*. Таким образом, использование пробиотиков снижает риск развития ААД и применение штаммов пробиотиков с доказанной эффективностью является обоснованным, если профилактика развития ААД необходима (большинство стандартных курсов антибиотикотерапии при инфекционных процессах различной локализации). В настоящее время убедительно доказана эффективность в профилактике ААД штаммов *Bifidobacterium lactis* Bb12/S. *thermophilus*, *Lactobacillus* GG, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*. По данным метаанализа, пробиотики, содержащие *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus plantarum* 299v, а также комбинацию *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium bifidum*, являются эффективными в лечении ААД, вызванной *Clostridium difficile* — микроорганизмами, обуславливающими до 30% всех случаев развития этого осложнения (McFarland L.V., 2006).

Эффективность *Lactobacillus* в терапии ОИД у детей была проанализирована

в крупном метаанализе (Van Niel C.W. et al., 2002), в котором показано сокращение продолжительности диареи на 0,7 дня (95% ДИ 0,3-1,2) и частоты стула в среднем на 1,6 в сутки (95%-й ДИ 0,7-2,6) на 2-й день лечения на фоне приема пробиотиков. В данном исследовании была продемонстрирована дозозависимая эффективность терапии пробиотиками ОИД (более 5 млрд колониеобразующих единиц в препарате). Исходя из представленных результатов можно сделать выводы, что лечение пробиотиками снижает продолжительность эпизодов диареи на один день, но положительный эффект пробиотиков является штаммоспецифичным (подтвержден хороший эффект для *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii*). Распространение эффектов на другие штаммы может приводить к неверным заключениям и/или результатам. Сегодня на рынке Украины присутствует препарат Линекс® форте, который содержит достаточное количество необходимых штаммов бактерий, что расширяет возможности его использования при различных заболеваниях и позволяет применять его в том числе при ОИД.

Согласно нашим собственным наблюдениям и данным зарубежных источников у детей в возрасте до десяти лет при взятии пробы во время бронхоскопии в 80% случаев определялось носительство *Helicobacter pylori*. В большинстве случаев носительство *H. pylori* у детей не проявляется желудочно-кишечными заболеваниями, однако оно могло служить причиной формирования болезни в старшем возрасте. Активное лечение таких детей часто неэффективно и может приводить к дисбактериозу и ряду нежелательных последствий. Вследствие этого назначение пробиотиков является выходом в данной ситуации. В метаанализе данных 14 РКИ (n=1671) была показана эрадикация *H. pylori* на фоне приема пробиотиков 83,6% (95% ДИ 80,5-86,7%), без них — 74,8% (95% ДИ 71,1-78,5%) (Tong J.L., 2007).

Подтверждение влияния пробиотиков на иммунные механизмы было получено в метаанализе результатов 6 РКИ, в котором была продемонстрирована высокая эффективность профилактики, и в 4 РКИ лечения АД у детей. Применение пробиотиков в пренатальном и постнатальном периодах позволило на 61% снизить риск развития АД (Lee J. et al., 2008). Введение пробиотиков беременным женщинам, имеющим риск атопических заболеваний, до и после родов является эффективным методом предупреждения АД у их детей. Доказано, что пробиотики более эффективны для предотвращения АД.

Результаты метаанализа 9 РКИ (n=1425) продемонстрировали эффективность пробиотиков для профилактики некротического энтероколита (НЭК) у недоношенных (гестационный возраст <37 нед и/или масса тела <2500 г). Дополнительное энтеральное введение пробиотиков уменьшало количество случаев тяжелого НЭК (стадия II и выше) (ОР 0,32 95% ДИ 0,17-0,60) (Al-Faleh K. et al., 2008). Показано, что дополнительное энтеральное введение пробиотиков значительно уменьшает смертность детей с НЭК (ОР 0,43 95% ДИ 0,25-0,75). Представленные данные нельзя экстраполировать на детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, так как иммунные механизмы у таких детей еще не сформированы и введение большого количества даже толерантных пробиотических штаммов может нарушить формирование сложных механизмов защиты организма.

Говоря о позитивных эффектах пробиотиков, нельзя упускать вопросы безопасности использования данных препаратов. Несмотря на значительный прогресс в медицинской

науке, слова знаменитого ученого Е. Ламберта остаются актуальными и сегодня, в том числе и в отношении применения пробиотиков: «Есть больные, которым нельзя помочь, но нет таких больных, которым нельзя навредить». К выбору пробиотика (штамма бактерий пробиотика) следует относиться с осторожностью, так как в большинстве случаев они применяются у пациентов с ослабленными защитными свойствами организма и нарушениями функций различных органов.

У взрослых описаны случаи возникновения абсцесса печени, эндокардита, связанных с применением, казалось бы, наиболее безопасных штаммов микроорганизмов *L. rhamnosus* (Rautio M. et al., 1999; Mackay A.D. et al., 1999).

Одним из немногих пробиотиков, относящихся к лекарственным препаратам и обладающих целым рядом положительных свойств, является Линекс® — многокомпонентный препарат, содержащий наиболее физиологичную для тонкой и толстой кишок микрофлору, довольно сложную комбинацию живых лиофилизированных кишечных аэробов и анаэробов: *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* и *Enterococcus faecium* SF68 (нетоксигенный и непатогенный штамм стрептококка группы D, выделенные из кишечника здорового человека) в количестве не менее 1,2×10⁷ микробных тел на одну капсулу. Компоненты препарата Линекс® устойчивы к действию антибиотиков и других химиотерапевтических препаратов и не передают эту устойчивость патогенным штаммам бактерий. Попадая в кишечник, составляющие препарата Линекс® выполняют все функции собственной нормальной кишечной микрофлоры: снижают pH содержимого, создают неблагоприятные условия для размножения и жизнедеятельности патогенных микроорганизмов, участвуют в синтезе витаминов группы В, РР, К, Е, С, фолиевой кислоты (нормальная микрофлора полностью обеспечивает потребность человека в витаминах В₁₂, В₆ и Н, причем витамин В₁₂ в природных условиях синтезируется только микроорганизмами). Компоненты этого препарата создают благоприятные условия для абсорбции железа, кальция, витаминов В в кишечнике (за счет ацидификации кишечного содержимого). Молочнокислые микроорганизмы, входящие в его состав, колонизируют тонкий кишечник и осуществляют ферментативное расщепление белков, жиров, сложных углеводов, в том числе при лактазной недостаточности у детей. Белки и углеводы, не всосавшиеся в тонкой кишке, подвергаются более глубокому расщеплению в толстом кишечнике анаэробами, в том числе бифидобактериями, входящими в состав препарата Линекс®. Бифидобактерии продуцируют фермент фосфопротеинфосфатазу, необходимую для метаболизма казеина молока у грудных детей. Компоненты препарата также участвуют в обмене желчных кислот (образование стеркобилина, копростерина, дезоксихолевой и литохолевой кислот, реабсорбция желчных кислот). В клинических исследованиях показана хорошая клинико-лабораторная эффективность и переносимость препарата Линекс® при коррекции кишечного дисбактериоза у детей раннего возраста.

Таким образом, на сегодня Линекс® обладает хорошо изученными пробиотическими свойствами, имеет несколько форм (Линекс®, Линекс® форте, Линекс® иммуно), отличающихся по количеству микробных тел пробиотических штаммов и дополнительным составляющим, что позволяет использовать его в различных клинических ситуациях.

4-25-ЛИН-ОТС-1213

Подготовил Владимир Савченко



SANDOZ
a Novartis company