

Современные подходы к коррекции дисбиоза кишечника на фоне антибиотикотерапии у детей

23-25 сентября на базе Запорожского государственного медицинского университета состоялась XVI Всеукраинская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии», посвященная памяти члена-корреспондента НАН, АМН Украины, РАМН, доктора медицинских наук, профессора В.М. Сидельникова. В ежегодном мероприятии, которое в медицинском сообществе получило название «Сидельниковские чтения», приняли участие врачи общей практики – семейной медицины, педиатры, детские кардиоревматологи. В рамках конференции обсуждались аспекты ухода за здоровым ребенком, проблемы вскармливания, современные подходы к диагностике, лечению и профилактике распространенных заболеваний в детском возрасте, вопросы эффективности и безопасности применения антибиотиков в педиатрии.



Синбиотической поддержке антибиотикотерапии в детской практике был посвящен доклад заведующего кафедрой факультетской педиатрии и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктора медицинских наук, профессора А.Е. Абатурова.

– Открытие в 1928 г. шотландцем Александром Флемингом

пенициллина совершило революцию в лечении инфекционных заболеваний бактериальной этиологии и послужило началом эры антибиотикотерапии. Со временем наряду с несомненной целесообразностью и преимуществами назначения антибиотиков для лечения инфекционных нозологий появились данные о неблагоприятном воздействии этих препаратов на организм человека, в частности на иммунную систему и микробиом, что связано с повышением частоты развития антибиотикассоциированной диареи.

Понятие «пробиотик» впервые было предложено D.M. Lilly и R.H. Stillwell в 1965 г. для обозначения лекарственных средств, содержащих культуру микрофлоры человека, которая стимулирует рост комменсальных бактерий кишечника.

В настоящее время проведено множество рандомизированных плацебо контролируемых сравнительных исследований, в которых убедительно продемонстрирована эффективность различных пробиотических средств как у детей, так и у взрослых пациентов. Только в текущем году завершены 20 испытаний, в которых изучалось влияние пробиотических культур на человеческий организм. В настоящее время выделено значительное количество пробиотических бактерий, однако не все они могут применяться в клинической практике. Согласно определению FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations, Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных Наций) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), предложенному в 2001 г., пробиотики – это живые микроорганизмы, употребление которых в определенной дозировке оказывает положительное влияние на состояние здоровья.

В соответствии с требованиями FAO и ВОЗ пробиотические микроорганизмы должны обладать такими свойствами:

- быть непатогенными и нетоксичными;
- выживать в кишечнике;
- сохранять стабильность состава и жизнеспособность в течение всего срока хранения;
- состоять из живых клеток, обладающих высокой адгезивной и антагонистической способностью к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам;
- не угнетать нормальную микрофлору кишечника;
- иметь генетический паспорт (т. е. полную расшифровку генома микроорганизма) и доказательство генетической стабильности.

Наличие генетического паспорта свидетельствует о том, что известны свойства микроорганизма, его взаимодействие с другими микроорганизмами, а также вызываемые им эффекты в организме человека, и в настоящее время является залогом не только качества препарата, но и уверенности в том, что

заявленные свойства штаммов соответствуют действительности.

Механизмы действия пробиотических бактерий чрезвычайно многообразны. Из них клиническое значение имеет собственно антимикробная активность, которая реализуется посредством подавления адгезии патогенной микрофлоры и бактериальной инвазии. Одним из механизмов, с помощью которого пробиотические бактерии препятствуют колонизации организма патогенными микроорганизмами, является продукция сероводорода, перекиси водорода и различных кислот – уксусной, молочной, соляной, бензойной, что обуславливает снижение уровня pH (повышение кислотности) в просвете кишечника. Некоторые пробиотики повышают барьерные свойства слизистой оболочки кишечника за счет увеличения синтеза слизи и поддержания целостности межклеточного барьера.

Сегодня показана способность пробиотических бактерий синтезировать специальные антибиотические молекулы – бактериоцины и микроцины. Изучение бактериоцинов и микроцинов пробиотических бактерий в настоящее время только началось. Однако не вызывает сомнений тот факт, что их синтез является важным компонентом противомикробной активности пробиотических бактерий, которому в клинической практике до недавнего времени уделялось недостаточно внимания. Спектр активности бактериоцинов в отличие от такового антимикробных средств узок. Эти молекулы оказывают бактерицидное и бактериостатическое действие как на грамположительные, так и на грамотрицательные патогенные микроорганизмы. Бактериоцины нарушают синтез бактериальной мембраны и обладают порообразующим действием. Микроцины ингибируют действие ферментов, играющих важную роль в метаболизме бактериальной клетки и участвующих в синтезе функциональных бактериальных протеинов. Поэтому бактериоцины оказывают быстрый (бактерицидный) эффект, а микроцины проявляют медленную, преимущественно бактериостатическую активность.

На основании структурных, физико-химических и молекулярных свойств бактериоцины пробиотических бактерий подразделяют на классы. Еще недавно были известны четыре класса бактериоцинов, сегодня в литературе описано уже шесть, однако молекулы двух последних классов и их названия пока не идентифицированы. Класс I бактериоцинов в настоящее время выделен в самостоятельную группу лекарственных средств – лантибиотиков. Данный класс объединяет катионные, гидрофобные и термостабильные пептиды (низин, мерсаидин и лактицин 3147), содержащие необычные аминокислоты, например лантионин и/или 3-метиллантионин, которые образуются в результате посттрансляционной модификации.

Класс II бактериоцинов также включает катионные, гидрофобные и термостабильные пептиды (педиоцин PA1), но они не модифицируются посттрансляционно. Внутри этого класса выделяются три подкласса. Подкласс IIa, или педиоцинподобные бактериоцины, обладают выраженным антилистерийным эффектом; в подкласс IIb включены бактериоцины, для проявления полноценной активности которых требуются две полипептидные цепи. Подкласс IIc объединяет бактериоцины, которые не отнесены к другим подгруппам.

Бактериоцины III класса включают группу крупных гидрофобных термолабильных белков. Их представителями являются лизоцифин, перспективный в лечении инфекций, вызванных метициллинрезистентными штаммами *Staphylococcus aureus* (MRSA), и гелветицин. К IV классу бактериоцинов относится энтероцин A5-48.

Учитывая строгие требования, предъявляемые сегодня к пробиотикам, можно рекомендовать к применению у детей лишь те препараты, которые соответствуют этим требованиям и доказали клиническую эффективность и безопасность в рандомизированных плацебо контролируемых исследованиях (S.L. Gorbach, 2000). Современный пробиотик должен включать живые бактерии штаммов *Lactobacillus acidophilus* или *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *Enterococcus faecium*, симбионтные микроорганизмы, обладать антибиотико- и кислотоустойчивостью.

Указанным требованиям соответствует Колифагина ПРО, содержащая два генетически типичных запатентованных штамма – *B. breve* BR03 (свыше 1 млрд КОЕ); регистрационный номер DSM16604, и *L. rhamnosus* LR06 (более 1 млрд КОЕ); регистрационный номер DSM21981. Колифагина ПРО изготовлена по сложной запатентованной технологии микрокапсуляции, которая позволяет пробиотическим бактериям проходить через желудочный барьер, сохраняя жизнеспособность.

Показано, что лактобациллы ингибируют рост различных патогенных микроорганизмов, в частности *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Bacillus* spp.; *L. rhamnosus* продуцируют бактериоцины, которые оказывают бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные патогенные микроорганизмы, в том числе MRSA, *Streptococcus*, *E. coli* и *Clostridium difficile*.

Штаммы *B. breve* продуцируют различные вещества, обладающие широким спектром антибактериальной активности. У штаммов бифидобактерий, выделенных из человеческих экскрементов, идентифицирован протеин, который ингибирует *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *S. aureus* и *Salmonella typhimurium*.

Широкое применение антимикробных средств в клинической практике сопряжено с развитием осложнений, одним из которых является антибиотикассоциированная диарея. В большинстве случаев антибиотикассоциированная диарея связана с ростом *C. difficile*, обладающей резистентностью к целому ряду антибактериальных препаратов. Согласно результатам проведенных исследований (В.Г. Майданник, 2011), до назначения антибиотикотерапии токсины А и В *C. difficile* обнаруживаются у 12,3% детей первого года жизни, а после ее проведения – у 22,7%. Показано, что после проведения антибактериальной терапии количество больных, у которых обнаруживаются токсины А и В *C. difficile*, увеличивается практически втрое. В метаанализе, посвященном применению *L. rhamnosus*, продемонстрирована достоверная эффективность данного подхода при лечении антибиотикассоциированной диареи (L.F. McFarland, 2014). Это объясняется действием бактериоцинов пробиотических бактерий.

Состав пробиотических бактерий, содержащихся в Колифагине ПРО, предопределяет вероятность ее антибактериальной активности в отношении как грамположительной, так и грамотрицательной патогенной флоры. Колифагина ПРО может использоваться с целью предупреждения и коррекции клинических проявлений дисбиоза кишечника, в частности антибиотикассоциированной диареи, на фоне лечения инфекционной патологии антибактериальными средствами.

Подготовила Галина Бут

3