

# Ентерожерміна® — пробіотик № 1 у світі\*



Нова  
упаковка



### Капсули²

Дорослим по 2–3 капсули на добу  
Дітям від 5 років по 1–2 капсули на добу



### Суспензія³

Дорослим по 1 флакону 2–3 рази на добу  
Дітям від 28 днів життя по 1 флакону 1–2 рази на добу

Завдяки подвійній дії ЕНТЕРОЖЕРМІНА® пригнічує патогенну та відновлює нормальну мікрофлору кишечника⁴

✓ Швидко усуває діарею у пацієнтів з кишковим дисбіозом⁵ (протимікробна дія через 2 години)¹

✓ 3 першого дня прийому антибіотиків⁶ попереджує діарею, біль у животі та блювоту⁷

✓ Імуномодулююча активність допомагає прискорити одужання⁸

\* Згідно з даними продажів IMS Health MIDAS Retail A7F Anti-diarrheal Microorganism, 2013.

¹ Скрыпник И.Н. Роль и место современного пробиотика Энтерожермина в лечении заболеваний внутренних органов // Здоровье Украины. — 2009. — № 11. — С. 2. Началом действия всех пробиотических препаратов на основе штаммов бактерий рода Bacillus можно считать время попадания в ЖКТ. В течение первых 2 часов после введения препарата 90% спор переходят в вегетативные формы, что сопровождается интенсивной продукцией физиологически активных веществ (амилаза, липаза, аминокислоты, витамин B<sub>2</sub>, около 200 антибиотиков, дипиколиновая кислота). ² Інструкція для медичного застосування препарату Ентерожерміна® капсули. Наказ МОЗ України № 460 від 03.07.2014. Р.П. МОЗ України № UA/4234/02/01 від 16.09.2011. ³ Інструкція для медичного застосування препарату Ентерожерміна® суспензія для перорального застосування. Наказ МОЗ України № 554 від 01.09.2015. Р.П. МОЗ України № UA/4234/01/01. ⁴ Звягінцева Т.Д., Сергієнко О.І., Чернобай А.І., Шаргород І.І., Гаманенко Я.К. Діагностика та лікування дисбактеріозу // Методичні рекомендації. — Харків, 2012. ⁵ Арцезе А. Пробиотическая активность Bacillus clausii при диарее у детей // Современная педиатрия. — 2008. — № 4 (21). — С. 166–169. ⁶ Звягінцева Т.Д., Чернобай А.И. Антибиотикоассоциированная диарея: подходы к лечению // Здоровье Украины. Гастроэнтерология. — 2011.

⁷ M.Puddu, et al. Clinical experience with Bacillus subtilis in children treated with antibiotics. International pediatricians. ⁸ Ciprandi C et al. Pediatric Allergy and Immunology 2004; 15: 148–151.

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

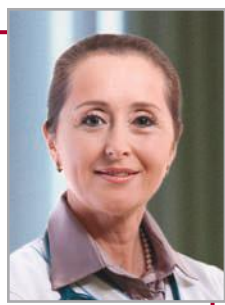
ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жилианська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

SAUA.BCL.15.09.0346

**SANOFI** 

# Инновационные подходы к коррекции микробиома в педиатрической практике

**В последние годы в мире достигнуты значительные успехи в изучении кишечного микробиома и раскрыт ряд фундаментальных механизмов его взаимодействия с организмом-хозяином. Это позволило кардинально изменить наше представление о роли микробиома в поддержании здоровья человека и формирования различных видов патологии. Широкий перечень вопросов, касающихся микробиома человека, подробно обсуждался в рамках состоявшегося 31 марта 2016 года в г. Киеве международного междисциплинарного научно-практического симпозиума «Инновационные подходы к коррекции микробиома в педиатрической практике» в формате телемоста, участие в котором приняли ведущие отечественные и зарубежные эксперты, а также практикующие педиатры из 22 городов Украины.**



Со вступительным словом и программным докладом выступила главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Педиатрия», международный эксперт по изучению пробиотиков, заведующая кафедрой детских и подростковых заболеваний Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика,

председатель Ассоциации педиатров г. Киева, заслуженный врач Украины, доктор медицинских наук, профессор Галина Владимировна Бекетова. Она подчеркнула, что на сегодняшний день наиболее значимыми в педиатрии признаны физиологические подходы к профилактике и лечению наиболее распространенных заболеваний у детей и подростков, а также представила современные данные о роли *Bacillus clausii* в эффективной коррекции микробиома человека.

Микробиом человека — это совокупность всех микроорганизмов во всех его биотопах. В последнее время изучение микробиома и его влияния на состояние здоровья и развитие заболеваний признано одним из 10 величайших открытий начала XXI века. Сформулирована концепция, согласно которой человек и его микробиом представляют собой суперорганизм со взаимодействующими геном-метаболическими сетями, которые изучает новая наука метаболомика. В 2007 г. в мире начата реализация глобального международного Проекта по изучению роли микробиома в поддержании здоровья человека (Human Microbiome Project), результаты которого убедительно показали, что включение пробиотических микроорганизмов в комплексное лечение целого ряда соматических и инфекционных заболеваний не только целесообразно и эффективно, но и безопасно.

На сегодняшний день человек и его микробиом фактически представляют собой два организма в одной оболочке. Благодаря использованию методов быстрого секвенирования установлено, что на поверхности тела человека и внутри его находится до 30 тыс. видов и свыше 70 тыс. штаммов микроорганизмов. Однако в настоящее время возможно культивировать лишь 700-1000 видов микроорганизмов. Может показаться невероятным, но на долю компонентов микробиома приходится около 1,5-2 кг от массы тела человека, а в 1 см дистальной части толстой кишки содержится и функционирует больше микробов, чем количество всех людей, которые когда-либо жили на Земле. Организм здорового взрослого человека содержит 100 трлн бактерий, вирусов, археев и грибов, что в 10 раз превышает количество соматических и зародышевых клеток и расширяет его собственный геномный «репертуар» как минимум на два порядка. Клетки человеческого организма содержат около 22 тыс. активных генов, в то время как около 500 тыс. генов принадлежат грибам, 80 тыс. — археям, около 8 млн — бактериям (J.S. Foster et al., 2014). Высказано предположение, что количество генов вирусов в микробиоме человека на порядок выше, чем генов его других компонентов.

Не вызывает сомнения, что микробиом человека оказывает влияние на все виды обмена веществ, процессы пищеварения (усвоение пищи, синтез витаминов), детоксикацию (выведение токсинов, алергенов, канцерогенов), иммунную защиту, психоэмоциональное состояние. Таким образом, от состояния микробиома зависит физическое и психическое здоровье человека, а также качество и продолжительность его жизни. Микробиом — это такой же параметр среды, как температура, содержание кислорода и др., и во взаимодействии с ним ведущую роль играет иммунная система. Поскольку иммунокомпетентные клетки постоянно «общаются» с бактериями, вирусами, археями и грибами, их реакция влияет на обмен веществ в макроорганизме,

механизмы его нейроэндокринной регуляции и в конечном итоге — на состояние здоровья человека. Микробиом формирует так называемые биопленки — прочную уникальную систему, которая сохраняет стабильность в меняющихся условиях внутренней и внешней среды. Она имеет единую генетическую систему (плазмиды) — кольцевые ДНК, определяющие поведенческий код членов биопленки, пищевые и энергетические связи, так называемое социальное поведение — микробный консорциум, зависящий от Quorum sensing (чувства достаточности), который находится под контролем определенных генов.

Известно, что организм человека не имеет достаточного количества ферментов для переваривания всех видов пищи, при этом усвоение многих видов белков, жиров и углеводов, входящих в состав нашего рациона, может осуществляться только после расщепления определенными кишечными микроорганизмами. Это значит, что данные бактерии не просто «транзитные пассажиры» в нашем организме и внутри его, они метаболически активны и входят в нашу общую экосистему.

На сегодняшний день появились технические возможности выявления микроскопических событий до и во время рождения ребенка, что может стать ключом к будущему развитию человечества, а также позволит разрушить те мифы, которые сложились из-за дефицита знаний в отношении микробиома. Так, еще недавно считалось, что внутриутробно плод стерилен, но благодаря новейшим методам исследований сегодня четко доказано, что во время беременности бактерии транслируются из пищеварительного тракта матери к плоду, то есть, микробиом ребенка формируется еще до рождения, и дети рождаются нестерильными (Jimenez et al., 2007; H. Dunning, 2012; P. Francino, 2013). Исследователи обнаружили бактерии в амниотической жидкости, пуповинной крови и плаценте здоровых младенцев (C. Zimmer, 2012). К этим микроорганизмам вырабатывается толерантность, то есть «дружественные» бактерии готовят плод к внеутробной жизни. Кроме того, материнское молоко и молоко представляют собой уникальные природные синбиотики, которые содержат в качестве пребиотиков олигосахариды и трансфер-фактор, играющие незаменимую роль в модуляции взаимоотношений «микробиом-хозяин». В качестве пробиотиков выступают более 700 видов полезных бактерий, в том числе лакто- и бифидобактерии, стафило-, стрептококки, сerratии и др. Таким образом, микробиом человека формируется внутриутробно (*Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Bacteroides*), в первые моменты жизни (при прохождении через родовые пути матери — *Lactobacillus*), а также во время грудного вскармливания с материнским молозивом и молоком (McGuire, 2011; S. Bordenstein, 2014). Поэтому микробиом новорожденного схож с материнской флорой (вагинальной и фекальной), а также с микроорганизмами грудного молозива и молока (P. Bronn, 2007).

Полученные знания открывают новые перспективы, поскольку культуральное выращивание микробиома в скором будущем может позволить эффективно и безвредно для человека бороться с инфекционными заболеваниями, сахарным диабетом, ожирением, а также другими социально значимыми заболеваниями. На сегодняшний день стало возможным создание индивидуального «генетического паспорта» человека, содержащего информацию о его геноме и метагеноме микробиома. Кроме того, такое новое направление, как медицинская экология, будет заниматься разумным и дифференцированным управлением микробиомом человека в противовес традиционному подходу «массового убийства микроорганизмов».

Педиатрам хорошо известно, что микробиом ребенка (особенно в раннем возрасте) подвержен различным влияниям и зависит от вида вскармливания, состояния иммунной и пищеварительной систем,

воздействий патогенов и лекарственных препаратов и др. Поэтому в профилактике и лечении заболеваний у детей важно использовать физиологические подходы с применением тех средств, которые обладают доказанными положительными клиническими эффектами, в частности, пробиотиков — то есть, тех «хороших» микроорганизмов, которые могут улучшать состояние как физического, так и психического здоровья человека. Как отмечает президент Международной научной ассоциации по изучению пробиотиков, профессор Gregor Reid (2014), «...до настоящего времени казалась нереальной идея о том, что пробиотические микробы, введенные в кишечник, могут влиять на мозг... однако этот факт подтвердился. Микробы действительно синтезируют нейроактивные вещества, которые влияют на работу нервной и иммунной систем реципиента».

Принципиально новым является то, что эффективность пробиотиков состоит не в нормализации микробиома организма. Они не становятся членами микробиома и исчезают из пищеварительного тракта через некоторое время после окончания их приема. Пробиотические бактерии влияют, прежде всего, на экспрессию генов, которые кодируют различные функции организма (R.P. Lauener, 2014). В связи с этим прогнозируется, что уже через 10 лет использование микроорганизмов с подтвержденными пробиотическими свойствами снизит потребность в лекарственной терапии на 80%.

Однако перечень микроорганизмов, обладающих подтвержденной пробиотической активностью, не очень велик и включает:

- *Lactobacillus spp.*:
  - *casei spp.*;
  - *rhamnosus*;
  - *reuteri*;
  - *acidophilus*;
  - *delbrueckii, spp. Bulgaricus*;
  - *plantarum*.
- Грамположительные кокки:
  - *Streptococcus thermophilus*;
  - *Enterococcus faecium*;
  - *Streptococcus intermedius*;
  - *Streptococcus alfa-emoliticus*.
- Грамотрицательные *Bacillus*:
  - *Escherichia coli Nissle (1917)*.
- Лечебные дрожжи:
  - *Saccharomyces boulardii*.
- *Bifidobacterium spp.*:
  - *bifidum*;
  - *infantum*;
  - *longum*;
  - *thermophilum*;
  - *lactis*;
  - *brevis*.
- Грамположительные *Bacillus*:
  - *Bacillus clausii*.

Именно *Bacillus clausii*, которые входят в состав препарата Энтерожермина®, являются одним из наиболее изученных пробиотиков, обладающим подтвержденной пробиотической активностью, высокой эффективностью и безопасностью.

Что означает понятие «подтвержденная пробиотичность»?

Это, прежде всего, таксономическая идентификация микроорганизма *Bacillus clausii* (соответствующего всем критериям пробиотичности) в Институте Пастера (Париж, Франция) с наличием музейного штамма с генетическим паспортом, а, соответственно, полностью расшифрованными функциями, подтвержденной генетической стабильностью, антибиотикорезистентностью (без возможности передачи плазмид антибиотикорезистентности членам микробиома человека) и доказательной клинической базой эффективности и безопасности применения средств, содержащих данный вид микроорганизмов у детей и взрослых.

По данным института Пастера (2005), *Bacillus clausii* имеют генетический паспорт с полностью расшифрованным геномом и всеми его позитивными свойствами и разнообразными биологическими эффектами, такими как:

- модуляция иммунного ответа организма-хозяина (стимулируют выработку антител и активность

естественных киллеров, модулируют функциональную активность дендритных клеток и регуляторов экспрессии генов *NF-κB* и *AP-1*, изменяют продукцию цитокинов, индуцируют регуляторные Т-клетки и PPAR-γ, модулируют апоптоз, ингибируют активность протеасом);

- усиление барьерной функции эпителия (фосфорилирование белков плотных клеточных контактов, повышение продукции слизи, увеличение гликозилирования компонентов мембран эпителиальных клеток, повышение продукции секреторного IgA);

- противомикробная активность (снижение рН в просвете кишки, стимуляция секреции дефензинов, секреция антимикробных пептидов, ингибирование инвазии патогенных бактерий, блокада бактериальной адгезии к эпителиальным клеткам, образование оксида азота, деконъюгирование желчных кислот).

*Bacillus clausii* – это алкалофильная грамположительная убиквитарная (повсеместно распространенная) непатогенная спорообразующая бактерия, обладающая высокой резистентностью к физическим и химическим факторам.

С помощью методов секвенирования было доказано наличие *Bacillus clausii* в кишечнике у 20% здоровых людей.

Комплекс пробиотических спорообразующих антибиотикорезистентных штаммов *Bacillus* (N/R, O/C, SIN и T), которые классифицированы как *Bacillus clausii* и входит в состав препарата Энтерожермина®, характеризуются генетической стабильностью. Анализ физиологических и биохимических признаков, генных последовательностей 16S рРНК подтвердил, что все штаммы *Bacillus clausii* имеют гены с очень низким уровнем внутривидового разнообразия генома (каждый штамм остался прежним на протяжении последних 25 лет).

Многочисленными исследованиями подтверждено, что *Bacillus clausii* усиливают синтез интерферонов и обладают противовирусной активностью в отношении рота- и аденовирусов (M.C. Urdaci et al., 2004), а также оказывают прямой антимикробный эффект (за счет продукции дипиколиновой кислоты и β-дефензинов) в отношении *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Listeria monocytogenes*, *S. aureus*. Кроме того, *Bacillus clausii* обладают мультиантибиотикорезистентностью к пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам, макролидам, тетрациклинам, рифампицину и хлорамфениколу и способны выживать при одновременном применении с антибиотиками.

Доказано, что *Bacillus clausii* способны переключать иммунный ответ с Th2 на Th1 при atopическом рините (G. Ciprandi et al., 2004).

Спорообразующие *Bacillus clausii* характеризуются выраженной метаболической активностью в отношении более десяти различных ферментов.

Препарат Энтерожермина® имеет мощную доказательную базу, включающую 19 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований с участием 862 больных в возрасте от 20 дней до 85 лет (из них 293 ребенка в возрасте до 14 лет, 101 – в возрасте до 3 лет). Десять рандомизированных контролируемых исследований было проведено с целью изучения показаний к применению препарата Энтерожермина®. Установлено, что Энтерожермина® характеризуется подтвержденным высоким профилем безопасности. *Bacillus clausii* не колонизируют слизистую оболочку кишечника и выводятся из пищеварительного тракта спустя некоторое время после прекращения лечения. Европейским управлением по безопасности пищевых продуктов (EFSA) *Bacillus clausii* признаны безопасными при использовании у взрослых, беременных и кормящих женщин, а также у детей начиная с 28-го дня жизни.

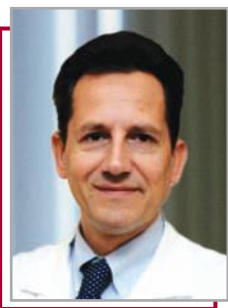
Также мы располагаем собственными данными об эффективности применения препарата Энтерожермина® в педиатрической практике. Так, в ходе открытого сравнительного рандомизированного клинического исследования типа «случай-контроль» было обследовано 196 детей первых 3-х лет жизни с острой секреторной диареей: 112 детей получали стандартную терапию, рекомендованную ВОЗ в комбинации с препаратом Энтерожермина®, а 84 ребенка – только стандартное лечение. На фоне терапии препаратом Энтерожермина® у детей с острой секреторной диареей статистически достоверно отмечалось более быстрое уменьшение интенсивности абдоминальной боли на 2,61±0,15 дня, вздутия – на 3,27±0,26 дня и частоты дефекации – на 1,96±0,11 дня, чем у пациентов, получавших только стандартную терапию. Переносимость препарата Энтерожермина® была оценена как отличная более 80% родителей.

В ходе еще одного открытого сравнительного исследования типа «случай-контроль» было обследовано 209 детей с *Hp*-ассоциированным хроническим гастродуоденитом в возрасте 10-16 лет. Стандартную тройную антихеликобактерную терапию в комбинации с препаратом Энтерожермина® получали 142 ребенка и 67 детей – только стандартную тройную терапию. На фоне применения препарата Энтерожермина® отмечалось более быстрое уменьшение абдоминальной боли (на 3,94±0,45 дня), вздутия кишечника (на 4,61±0,13 дня) и снижение частоты побочных эффектов по сравнению со стандартной антихеликобактерной терапией.

Важно подчеркнуть, что Всемирная организация гастроэнтерологов рекомендует использовать *Bacillus clausii* для профилактики и лечения антибиотикорезистентной диареи, начиная с первых дней антибиотикотерапии (уровень доказательности 1b) и в комплексном лечении *Hp*-ассоциированных хронических гастродуоденитов (уровень доказательности 1b).

Таким образом, современный инновационный пробиотик Энтерожермина®, содержащий генетически стабильные, мультиантибиотикорезистентные бактерии *Bacillus clausii* с доказанной пробиотической активностью, обладает подтвержденной клинической эффективностью, высоким профилем безопасности, позволяет поддерживать здоровье детей, осуществлять профилактику и адекватное лечение соматической и инфекционной патологии.

**Профессор Католического университета (Рим), член Итальянской ассоциации экстренной медицинской помощи и внутренней медицины, Итальянского общества гастроэнтерологии Франческо Франчески подробно рассмотрел в своем докладе роль *Bacillus clausii* в модуляции кишечной микрофлоры у детей.**



– Микробиота играет важнейшую роль в формировании эпителиального барьера желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и развитии иммунной системы у детей. Филогенетическое разнообразие кишечной микрофлоры представлено двумя основными филумами бактерий (80-90% микрофлоры): фирмикуты (60-80%) и бактерииды (20-40%). Однако кишечная микрофлора представлена не только бактериями – она включает также вирусы/фаги, дрожжевые грибы, простейшие, археи. Кишечная микробиота является ключевым компонентом микробиома человека. Изменения кишечной микробиоты связаны с различными заболеваниями, и она может прямо или косвенно взаимодействовать с иммунной системой организма-хозяина. Кишечная микробиота напрямую влияет на здоровье организма-хозяина за счет своего барьерного эффекта, формирования иммунокомпетентности и иммунологической толерантности, участия в метаболизме нутриентов и лекарственных средств, а также специфических эффектов в каждом отделе ЖКТ.

Концепция зубиоза предполагает, что наш кишечник представляет собой сложную разнообразную экосистему, управляемую принципом относительной гармонии. Нарушения баланса микробиоты организма, сопровождающиеся качественными и количественными изменениями микрофлоры полости рта, пищевода, желудка, тонкой и/или толстой кишки, приводят к нарушениям микрофлоры и последующему возникновению тех или иных заболеваний ЖКТ и других органов и систем.

На состав микробиома человека влияют различные жизненные события: грудное или искусственное вскармливание, начало приема твердой пищи, антибиотикотерапия, неполноценное питание, ожирение, возраст, наличие различной патологии и др. При рождении организм ребенка колонизируется представителями вагинальной и фекальной микрофлоры матери, микрофлоры кожи родителей и других лиц из близкого окружения ребенка. Собственная (внутренняя) микрофлора формируется во время отлучения от груди (на 12-24 месяце жизни). Фундаментальные исследования по изучению кишечной микрофлоры свидетельствуют о существовании «критического окна» в начале жизни, когда кишечная микрофлора может влиять на развитие сохраняющихся метаболических признаков (T. Jess, 2014). Детство и юность являются ключевыми периодами для опосредованного микроорганизмами программирования метаболизма организма-хозяина. Так, в последние годы в ходе ряда фундаментальных исследований было показано, что кишечная микробиота и антибиотикотерапия в раннем возрасте играют важную роль в развитии ожирения в зрелом

возрасте. Мыши, получавшие пенициллин в период отлучения от груди матери, набрали большую общую и жировую массу в зрелом в возрасте, чем животные контрольной группы. Более того, ученым удалось продемонстрировать, что мыши, получившие измененную под воздействием пенициллина микробиоту (перенос микрофлоры слепой кишки от мышей в возрасте 18 недель, подвергавшихся лечению пенициллином, к мышам 3-недельного возраста), также набирали полную и жировую массу более быстрыми темпами (Soh, 2014). Полученные данные поднимают вопрос о необходимости более строгого подхода к назначению антибиотиков у детей, особенно в раннем возрасте.

Для здоровья человека критически важно нормальное функционирование слизисто-эпителиального барьера ЖКТ. Внутренний слой слизистой оболочки не пропускает бактерии, внешний слой является средой обитания синантропной флоры. При дисфункции кишечного барьера повышается кишечная проницаемость и формируется так называемый синдром протекающего кишечника (leaky gut). Возможными причинами повышенной проницаемости кишечника могут выступать как физиологические (активные занятия спортом, стресс, определенные пищевые продукты), так и патологические факторы (целиакия, воспалительные заболевания кишечника – ВЗК, синдром раздраженного кишечника – СРК, пищевая аллергия, острый гастроэнтерит, радиационный энтерит, кишечная непроходимость, перитонит, болезнь Уиппла, болезни печени, ожоги и травмы, сепсис, полиорганная недостаточность, почечная недостаточность, сахарный диабет, метаболический синдром, поражения суставов, аутоиммунные заболевания, заболевания сердца и легких и др.). При этом повышенная проницаемость кишечного барьера всегда тесно взаимосвязана с дисбиозом. Например, микробиота пациентов с таким распространенным функциональным заболеванием, как СРК, значительно отличается от таковой у здоровых лиц, характеризуюсь уменьшением количества видов микроорганизмов. Численность бактерий также существенно снижается и у пациентов с ВЗК, в слизистой оболочке кишечника которых недостаточно представлены *F. prausnitzii* и некоторые другие бактерии. При нелеченной целиакии, напротив, отмечается более высокое разнообразие кишечной микрофлоры: увеличивается количество протеобактерий, энтеробактерий и стафилококков на фоне снижения количества фирмикутов. При этом безглютеновая диета показана только при подтвержденной целиакии, поскольку у здоровых лиц уже спустя 30 дней ее соблюдения значимо снижается количество бифидобактерий и увеличивается содержание энтеробактерий.

Значительный интерес представляет связь дисбиотических изменений кишечной микробиоты и рака ЖКТ, в особенности – колоректального рака (КРР). Так, известно, что риск КРР увеличивается при избыточном употреблении красного мяса, и этот эффект опосредован усилением роста в кишечнике сульфатредуцирующих бактерий *Desulfovibrio vulgaris*. Это приводит к повышенной продукции ко-канцерогена сульфида водорода, который нарушает окисление цитохрома, снижает утилизацию бутирата и синтез слизи, а также уменьшает метилирование ДНК. Показано, что рацион с высоким содержанием жира усиливает синтез и избыточную циркуляцию холевой кислоты, которая под влиянием 7α-дегидроксилирующих клостридий превращается в ко-канцероген дезоксихолевою кислоту, которая наряду с хроническим воспалением повышает риск развития рака ЖКТ.

Микробиота кишечника у людей с ожирением значительно отличается от таковой у здоровых людей. В частности, изменения микробиальной этиологии кишечника при ожирении характеризуются следующими признаками:

- снижение количества бактериоидов и пропорциональное увеличение количества фирмикутов;
- резкое снижение общего разнообразия;
- рост единственного класса микроорганизмов семейства фирмикутов-молликутов.

В настоящее время завершены ряд экспериментальных и клинических исследований по изучению связи между состоянием микробиоты кишечника и манифестацией эмоциональных/поведенческих расстройств (S. Collins et al., 2013; Dash et al., 2010; Mutlu, 2010). Показано, что поведенческий фенотип у мышей может передаваться через микрофлору кишечника, а изменения в поведении у мышей-реципиентов сопровождаются изменениями в биохимических процессах

Продолжение на стр. 6.

# Инновационные подходы к коррекции микробиома в педиатрической практике

Продолжение. Начало на стр. 4.

в головном мозге. Использование синантропных бактерий кишечника или их продуктов с целью ремодуляции кишечной микробиоты сегодня рассматривается в качестве перспективного направления лечения различных нарушений со стороны ЦНС, а также аутизма у детей.

В настоящее время в распоряжении ученых и клиницистов имеется несколько путей, позволяющих изменить состав кишечной микробиоты. В первую очередь к ним относятся:

- изменения рациона и нутритивная поддержка (дополнительное введение минералов и витаминов, изменение калорийности и состава рациона в сторону увеличения содержания клетчатки и снижения содержания углеводов и насыщенных жирных кислот);
- устранение предрасполагающих к дисбиозу патологических состояний (лечение сахарного диабета, эндокринных нарушений, нарушений моторики, назначение прокинетики по показаниям, прекращение приема ИПП, НВП, антибиотиков, иммунодепрессантов, антидепрессантов);
- биотерапия.

Биотерапия предполагает использование пребиотиков, пробиотиков либо симбиотиков и представляет собой реальный и эффективный способ изменения микробиоты кишечника. Пробиотики — это микроорганизмы, которые при введении в необходимых количествах способствуют поддержанию здоровья организма-хозяина, особенно путем улучшения микрофлоры кишечника. Фактически, пробиотики представляют собой микробную терапию, предназначенную для лечения различных заболеваний ЖКТ и заболеваний других органов и систем, в том числе инфекционной диареи, инфекций, вызванных *H. pylori* и *C. difficile*, антибиотикассоциированных побочных реакций, СРК и синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), пищевой непереносимости и пищевой аллергии, заболеваний печени, ожирения, сахарного диабета, аллергических заболеваний, рассеянного склероза, инфекций мочеполовой системы, психических расстройств и др. Однако в практическом применении пробиотиков есть целый ряд нерешенных проблем, в частности, вопросы о предпочтительности назначения единичных или множественных штаммов, живых или неживых микроорганизмов, бактерий или грибов, дозе и продолжительности лечения, а также о его безопасности. Очень важно знать биологические характеристики и механизм действия пробиотиков, а также понимать механизмы взаимодействия пробиотиков и организма-хозяина. Иммунологические преимущества пробиотиков включают активирование макрофагов в увеличении презентации антигена для выработки В-клеток и IgA, изменение профиля цитокинов и формирование ответа на пищевые антигены. К немиммунологическим преимуществам пробиотиков относят участие в процессах пищеварения, конкуренцию с патогенными микроорганизмами за питательные вещества, изменение местного pH для создания нежелательной среды для патогенов, выработку бактериоцинов, поглощение супероксидных радикалов, стимуляцию продукции муцина и усиление барьерной функции кишечника.

Однако различные виды и штаммы пробиотиков оказывают различное действие, что обуславливает необходимость их четкой таксономической идентификации и проведение видо- и штаммоспецифической терапии. В этом контексте несомненными преимуществами обладает доступный сейчас в более чем 60 странах, всесторонне изученный пробиотик на основе спор *Bacillus clausii*, которые были впервые выведены на рынок Италии еще в 1958 г. *Bacillus clausii* характеризуется подтвержденной безопасностью и эффективностью, а также многолетним опытом применения.

*Bacillus clausii* имеет следующие хорошо известные преимущества:

- таксономическая идентификация, подтвержденная Парижским институтом Пастера (домен — прокариоты, царство — бактерии, тип — фирмикуты, класс — бациллы, порядок — *Bacillales*, семейство — *Bacillaceae*, род — бациллы, вид — *Bacillus clausii*, подвид — *Bacillus clausii* OC, NR, SIN, T);

- устойчивость к действию желудочного сока;
- устойчивость к действию желчных кислот;
- устойчивость к действию антибактериальных препаратов (хромосомная, поэтому отсутствует риск ее передачи);
- установленный механизм действия;
- высокий профиль безопасности.

Геном эталонного штамма *Bacillus clausii* был полностью расшифрован (данные опубликованы в марте 2005 г.). *Bacillus clausii* представляет собой алкалофильную грамположительную непатогенную убиквитарную бактерию. Как представитель рода *Bacillus*, она может образовывать споры, которые обладают высокой устойчивостью к действию физических и химических факторов и способны прорасти в тонкой кишке. *Bacillus clausii* не только обладает антимикробными и иммуномодулирующими свойствами, но и является продуцентом лантибиотика типа А — клаузина, который подавляет рост *C. difficile*. Лантибиотики представляют собой класс бактериоцинов, действие которых приводит к бактериальному лизису (Vouhss et al., 2009). *Bacillus clausii* индуцирует производство ФНО моноцитами человека и активирует иммунные ответы Th1-типа и другие воспалительные ответы и гены клеточной защиты (Miyashashi, 2003; Di Caro, Gasbarrini, 2005). *Bacillus clausii* способствует увеличению выработки так называемых естественных антибиотиков β-дефензинов, представляющих собой катионные полипептиды, содержащие цистеин и играющие важную роль в иммунном ответе на проникающие микроорганизмы.

Штаммы *Bacillus clausii* spp. OC, NR, SIN, T обладают доказанными эффектами при применении по следующим показаниям:

- снижение риска развития и лечение ААД;
- профилактика и лечение инфекционной диареи;
- альтернативное лечение инфекции, вызванной *H. pylori*;
- лечение СРК, сопровождающегося синдромом избыточного бактериального роста.

Результаты метаанализа 9 РКИ (L.A. D'Souza, 2002), в которых предполагалось применение пробиотиков для профилактики ААД, свидетельствовали в пользу активного лечения (пробиотики) в сравнении с плацебо с целью профилактики ААД (0,37, p<0,001). Метаанализ 10 РКИ (В. Pramodini, 2010), в которых сравнивали применение пробиотиков (в течение 3-30 дней) с плацебо для профилактики ААД у взрослых, продемонстрировал существенное уменьшение частоты возникновения ААД (ОШ — 0,35). Что же касается лечения ААД, то метаанализ 7 РКИ также демонстрирует значительное преимущество применения пробиотиков (ОШ — 0,39) (Cremonini and Gasbarrini, 2002).

В процессе исследования эффекта *Bacillus clausii* при инфекционной (острой аденовирусной/ротавирусной) диарее у детей (средний возраст — 3 года) через 7 дней приема отмечалось более быстрое угнетение аденовируса/ротавируса, восстановление нормальной микрофлоры кишечника и более полное восстановление массы тела. Препараты на основе *Bacillus clausii* в сравнении с плацебо приводят к существенному снижению частоты и интенсивности диареи, тошноты, боли в эпигастрии у пациентов с ААД, которые прошли курс эрадикации *H. pylori* с использованием амоксициллина



Участники симпозиума с интересом слушали выступления докладчиков

и метронидазола (Nista and Gasbarrini, 2004). Препараты *Bacillus clausii* также эффективны в лечении СИБР (Lauritano, Gasbarrini et al., 2009).



В ходе последующей дискуссии ведущий отделением проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Детская гастроэнтерология», президент Ассоциации детской гастроэнтерологии и нутрициологии Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Геннадьевич Шадрин особо акцентировал внимание на патогенетической значимости проблемы кишечного дисбиоза и в то же время — на хрупкости качественного и количественного баланса нормальной микробиоты. Он отметил, что на сегодняшний день в Украине зарегистрировано более 50 пробиотиков, и их количество продолжает увеличиваться. При этом большая часть пробиотиков присутствует на рынке в качестве диетических добавок, а не в статусе лекарственных средств, и это значит, что они не прошли все те доклинические и клинические испытания, результаты которых требуются предоставлять регуляторным органам при регистрации лекарственных препаратов. Однако специалисты здравоохранения должны в первую очередь оценивать доказательную базу каждого пробиотика, и при лечении пациентов отдавать предпочтение все же тем пробиотикам, которые имеют статус лекарственного средства и конкретные показания к применению, такие как, например, оригинальный препарат на основе *Bacillus clausii* Энтерожермина®, рекомендованный к применению Всемирной гастроэнтерологической организацией (WGO). Энтерожермина® имеет установленный механизм действия и подтвержденный в ходе многочисленных РКИ высокий профиль безопасности, имеющий приоритетное значение при лечении детей раннего возраста. Поэтому к выбору пробиотиков для применения в педиатрической практике нужно подходить крайне ответственно.



Своим опытом клинического применения пробиотиков с участниками симпозиума поделился главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Детские инфекционные заболевания», заведующий кафедрой детских инфекционных заболеваний Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Сергей Александрович Крамарев. Он отметил, что кишечная микрофлора имеет огромное значение для здоровья человека. Дисбиоз является состоянием, которое определяется теми или иными изменениями в составе микрофлоры человека или в ее взаимодействии с макроорганизмом. На сегодняшний день доказано, что микрофлора определяет становление иммунной системы, психоэмоциональное и умственное развитие, фенотип поведения, то есть фактически управляет жизнью человека. Поэтому при дисбиозе состояние здоровья закономерно ухудшается, в результате чего могут развиваться различные соматические заболевания. В настоящее время на рынке Украины представлено значительное количество пробиотиков, однако каждый микроорганизм имеет свое функциональное значение и оказывает влияние при том или ином заболевании. Каждый пробиотик должен иметь свои доказательства благоприятного воздействия при любом патологическом состоянии у человека. В клинике детских инфекционных заболеваний пробиотики в первую очередь используются при острых кишечных инфекциях (ОКИ) и в профилактике ААД. На базе нашей клиники мы подсчитали, что у 30% детей, которые получают антибиотики свыше 7 дней, имеет место ААД. Нами накоплен значительный положительный опыт применения препарата Энтерожермина®, что позволяет рекомендовать его в качестве эффективного и безопасного пробиотика для использования в педиатрической практике с целью профилактики ААД и в комплексной терапии ОКИ.

Подготовила Елена Терещенко