

И.Н. Захарова, д.м.н., профессор, Л.Н. Мазанкова, Ю.А. Дмитриева, кафедра педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования, г. Москва

Современные пробиотики для коррекции микробиоценоза кишечника у детей

Нормальная аутофлора кишечника представляет собой сложную ассоциацию микроорганизмов, влияющих на жизнедеятельность друг друга и находящихся в постоянной взаимосвязи с организмом хозяина. Присутствие индигенной флоры необходимо для переваривания и усвоения пищи, продукции витаминов, созревания и нормального функционирования иммунной системы.

Формирование микробиоценоза кишечника новорожденных зависит от многих факторов и может нарушаться у детей, инфицированных внутриутробно, при гестозах, заболеваниях матери во время беременности, при наличии у женщины хронических очагов инфекции. Существенное значение в нарушении процессов становления микробного биоценоза у младенца имеют раннее и дородовое излитие околоплодных вод, проведение реанимационных мероприятий. В дальнейшем формирование микрофлоры кишечника определяется характером вскармливания, состоянием здоровья ребенка, условиями окружающей среды.

С целью регуляции микробиоценоза кишечника в настоящее время применяются биологически активные вещества, подразделяющиеся на диетические добавки, функциональное питание, пробиотики, пребиотики, синбиотики, бактериофаги и биотерапевтические агенты. Впервые термин «пробиотик» был предложен D. Lilly и R. Stilwell в 1965 г. как антоним антибиотика для обозначения микробных метаболитов, обладающих способностью стимулировать рост каких-либо микроорганизмов. В 1974 г. R. Parker использовал термин «пробиотики» для обозначения микробных препаратов, обладающих способностью регулировать микробную экологию кишечника. По его определению, пробиотики — это микроорганизмы или их компоненты, способные поддерживать баланс кишечной микрофлоры. Позднее R. Fuller обозначил пробиотиками любые препараты из живых микроорганизмов, оказывающие при введении в организм хозяина благотворный эффект за счет коррекции кишечной микрофлоры. Пробиотики — это живые непатогенные микроорганизмы, которые, попадая в организм при приеме пищи в определенных количествах, оказывают благотворный эффект на здоровье человека, реализующийся в ЖКТ. Пробиотики должны:

- обладать полезным воздействием на организм хозяина, подтвержденным лабораторными исследованиями и клиническими наблюдениями;
- не вызывать побочных эффектов при их длительном использовании;
- обладать колонизационным потенциалом, то есть сохраняться в пищеварительном тракте до достижения максимального положительного действия (быть устойчивыми к низким значениям pH, желчным кислотам, антимикробным субстанциям, продуцируемыми индигенной микрофлорой; хорошо адгезироваться к эпителию слизистых оболочек);
- иметь стабильные характеристики как в клиническом, так и в технологическом плане;
- отличаться высокой скоростью роста и размножения в условиях, близких к таковым в кишечном тракте;
- при введении в больших количествах обладать минимальной способностью к транслокации из просвета пищеварительного тракта во внутреннюю среду макроорганизма;
- иметь четкую биологическую, биохимическую и генетическую маркировку как для исключения фальсификации, так и для периодического контроля идентичности исходных пробиотических штаммов и производственных культур в процессе их эксплуатации.

По составу пробиотики подразделяются на:

- монокомпонентные (состоят только из одного штамма разных бифидобактерий, лактобактерий и эшерихий);
- поликомпонентные (представляют собой препараты на основе симбиотических сообществ, доминирующих среди индигенных микроорганизмов, что позволяет максимально приблизить их состав к естественному микробиоценозу кишечника для достижения комплексного эффекта). К особенностям биологического эффекта

поликомпонентных пробиотиков относятся суммация полезных свойств, присущих отдельным штаммам, и повышение их биологической активности, а также возможность избирательного заселения кишечника полезными микроорганизмами того вида, который наиболее адекватен микробиоценозу конкретного индивидуума;

- комбинированные (содержат штаммы бактерий индигенной флоры, непатогенные стрептококки: *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium*, *Aerococcus viridans*, пребиотические добавки: метаболиты, стимуляторы роста микрофлоры, витамины и др.) В качестве пребиотических добавок могут присутствовать лизозим, пантотеновая кислота, витамины группы B, лактоза, лактулоза, пищевые волокна, дрожжевой экстракт, аминокислоты, минералы, камедь;
- рекомбинантные или генно-инженерные (создаются на основе генно-инженерных штаммов микроорганизмов, их структурных компонентов и метаболитов с заданными характеристиками).

В зависимости от времени создания и усовершенствования выделяют несколько поколений пробиотиков:

I поколение — классические монокомпонентные препараты, содержащие один штамм бактерий;

II поколение — самоэлиминирующиеся антагонисты;

III поколение — комбинированные препараты, состоящие из нескольких штаммов бактерий (поликомпонентные) или включающие добавки, усиливающие их действие;

IV поколение — иммобилизованные на сорбенте живые бактерии, представители нормофлоры.

Нередко при коррекции нарушенного микробиоценоза у детей раннего возраста, особенно новорожденных, детей первого года жизни, врач сталкивается с трудностями ввиду возрастных ограничений применения многих пробиотиков. В настоящее время большое внимание уделяется разработке биопрепаратов, которые могли бы стать оптимальными по качественному и количественному составу для применения у новорожденных, детей раннего возраста, а также отвечать требованиям безопасности при использовании в данной возрастной группе. Компанией «Ферросан» разработана новая биологически активная добавка к пище «Бифиформ Бэби». В состав продукта входят два представителя пробиотических микроорганизмов — *Bifidobacterium lactis* BB-12 и *S. thermophilus* TH-4. Важно отметить его инновационную форму выпуска — флаконы с масляным раствором объемом 6,9 мл, закрытые крышкой, содержащей 160 мг порошка в комплекте с дозирующей пипеткой. При смешивании получается 7 мл пробиотической суспензии. Метка на пипетке соответствует дневной дозе — 0,5 г или ~0,5 мл. Штаммы микроорганизмов, используемые в «Бифиформ Бэби», в течение десятилетий применялись в молочной промышленности. S. Salminen и соавт. охарактеризовали штаммы *B. lactis* BB-12 и *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) как наиболее изученные, эффективность которых подтверждена результатами многочисленных клинических

исследований. J. Saavedra и соавт. (1994 г.) провели исследование, в которое было включено 55 детей возрасте от 5 до 24 мес, находившихся в стационаре с различной соматической патологией. Было доказано, что применение смеси, содержащей *B. lactis* и *S. thermophilus* приводит к снижению частоты возникновения внутрибольничной ротавирусной инфекции у детей, вскармливаемых этой смесью по сравнению с группой плацебо (7% против 19%). Продолжительностью выделения вируса с фекалиями в исследуемой группе была также ниже. J. Chougaqi и соавт. (2008 г.) провели многоцентровое двойное слепое контролируемое исследование, целью которого была оценка эффективности молочной смеси, содержащей бактерии *B. lactis* (штамм Bb-12 — BbF), с целью предотвращения инфекционной диареи у детей раннего возраста, находящихся в яслях или центрах длительного проживания. В ходе исследования дети получали либо специальную кисломолочную смесь для младенцев, содержащую жизнеспособные бифидобактерии штамма Bb12 (BbF), либо стандартную пресную смесь. Было выявлено, что диспептические расстройства отмечались у меньшего числа детей, получавших BbF (28,3%), по сравнению со стандартной смесью (38,6%). Эти данные подтверждают результаты ранее проведенных исследований и свидетельствуют о том, что *B. lactis* препятствует развитию острого энтерита. Введение в рацион детей, получавших антибиотиков в связи с затяжной диареей, йогурта, содержащего *B. lactis*, приводит к нормализации кишечной флоры, в которой доминируют бифидобактерии и способствует быстрому купированию клинических симптомов диареи. Бифидобактерии способны расщеплять глюкозу, лактозу и фруктозу, тем самым снижая уровень pH кала. Уровень кислотности в просвете кишечника, возникающий в результате расщепления лактозы, подавляет размножение гнилостных бактерий и отчасти может объяснить резистентность младенцев на грудном вскармливании к инфекционному гастроэнтериту. Документально подтверждены потенциальные иммуностимулирующие свойства *B. lactis*. Употребление в пищу смеси, содержащей тот же штамм бифидобактерий, что и в проведенном J. Chougaqi и соавт. исследовании, приводило к повышению продукции IgA в ЖКТ здоровых детей, усиливая тем самым резистентность слизистых по отношению к желудочно-кишечным инфекциям. Этот штамм также приводил к неспецифической активации фагоцитов и повышению сывороточного уровня IgA у взрослых. Активация фагоцитоза продолжалась в течение 6 нед после употребления ферментированного продукта. За период применения этого пробиотического штамма не было получено ни одного сообщения о его плохой переносимости или наличии побочных реакций на использование в качестве биологически активной добавки. Управлением по контролю над лекарственными препаратами и продуктами питания США штаммы *B. lactis* BB-12 и *S. thermophilus* Th-4 разрешены для использования в смесях для вскармливания детей начиная с 4-месячного возраста. В странах Скандинавии

«Бифиформ Бэби» применяется у детей с первых дней жизни. В 2004 г. рандомизированное исследование, в котором участвовали 188 здоровых детей в возрасте 3-24 мес, доказало, что добавление штаммов *B. lactis* и *S. thermophilus* в состав молочной смеси приводило к достоверному уменьшению частоты эпизодов кишечной колики у вскармливаемых детей в сравнении с контрольной группой. Помимо исследований, проведенных у здоровых детей раннего возраста, заслуживают внимание исследования по использованию *B. lactis* BB-12 у недоношенных детей. Еще в начале 90-х годов XX века H. Sakata и соавт. выявили, что бифидобактерии, являясь основными представителями микрофлоры доношенных новорожденных, часто не выявляются в кишечной флоре недоношенных в первые 1-2 нед после рождения и не занимают доминирующего положения до 3-недельного возраста. J. Blakely и соавт. отмечали появление бифидобактерий в фекалиях младенцев с низким весом при рождении лишь к концу третьей недели жизни. I. Gewolb и соавт. (1999 г.) показали, что бифидо- и лактобактерии обнаруживаются в стуле менее чем у 5% детей с крайне низким весом при рождении в течение первого месяца жизни. Сочетание повышенного содержания потенциально патогенных микроорганизмов и снижения содержания «нормальной флоры» у недоношенных младенцев является одним из факторов повышенного риска развития некротического энтероколита. В 2005 г. A. Bin-Nun и соавт. была выдвинута гипотеза, что «нормализация» кишечной флоры у недоношенных детей за счет профилактического применения пробиотиков, может привести к снижению частоты некротического энтероколита и тяжести его проявлений. В исследование были включены недоношенные новорожденные с весом при рождении менее 1500 г, поступавшие в неонатальное отделение интенсивной терапии в течение трех лет. Детям исследуемой группы в кормление добавляли смесь пробиотиков *B. infantis*, *S. thermophilus* и *B. bifidus*. В контрольной группе новорожденные получали грудное молоко или, при его отсутствии, смесь для недоношенных младенцев без пробиотических добавок.

В ходе исследования было выявлено, что частота некротического энтероколита в контрольной группе составила 16,4%, что было статистически значимо выше, чем в основной группе (4,0%). Все три наиболее тяжелых случая некротического энтероколита были отмечены у детей контрольной группы. Несмотря на отсутствие значимых различий в начальной картине некротического энтероколита между двумя группами, у тех пациентов из основной группы он протекал в менее тяжелой форме (тяжесть оценивалась по критериям Белла), и в этой же группе наблюдалась более низкая смертность. Трое из 15 младенцев умерли: все эти случаи наблюдались среди детей контрольной группы.

Положительное влияние пищевой добавки, содержащей *B. lactis* (Bb12), на кишечную микробиоту 69 недоношенных младенцев было показано в исследовании R. Mohan и соавт. в 2006 г. Уровень бифидобактерий, определявшийся с помощью флуоресцентной гибридизации, был достоверно выше у детей, получавших пробиотики (по сравнению с группой плацебо). У этой же группы детей отмечено снижение степени колонизации кластридиями и микроорганизмами рода *Enterobacteriaceae*.

Таким образом, результаты лабораторных и клинических исследований свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности штаммов *B. lactis* BB12 и *S. thermophilus* в педиатрической практике и позволяют рекомендовать новую биологически активную добавку к пище «Бифиформ Бэби» (в каплях) в качестве пробиотического средства для коррекции микробиоценоза кишечника у детей раннего возраста начиная с периода новорожденности.

Список литературы находится в редакции.

Статья напечатана в сокращении. «Вопросы современной педиатрии», 2009, том 8, № 2