

Профилактика и лечение ятрогенных диарей: не все пробиотики одинаково полезны


О.Ю. Белоусова

Свежо, актуально, объективно. Так лаконично можно описать подходы к организации и проведению одного из важнейших для украинского медицинского сообщества мероприятий – Всеукраинской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии», широко известной как Сидельниковские чтения.

23-25 сентября в г. Запорожье состоялась 16-я встреча авторитетных экспертов и клиницистов, специализирующихся в различных областях медицины. С учетом возрастающей частоты нерациональных назначений антибиотикотерапии (АБТ) и ее осложнений особое внимание было уделено существующим превентивным и лечебным мероприятиям, направленным на купирование нежелательных последствий.

В частности, доклад **заведующей кафедрой педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктора медицинских наук, профессора Ольги Юрьевны Белоусовой**, прозвучавший в рамках научного симпозиума «Вопросы эффективности и безопасности антибиотикотерапии в педиатрии», фокусировался на важных аспектах назначения пробиотиков с целью профилактики и лечения ятрогенных диарей.

Как подчеркнула выступающая, эту тему нельзя обойти вниманием, ведь число научных работ, докладов и публикаций в авторитетных изданиях, подтверждающих положительное влияние пробиотиков на организм, исчисляется уже не сотнями, а тысячами. Особое значение в педиатрической практике имеет проблема соответствия различных форм и дозировок пробиотиков, представленных на отечественном рынке, существующим стандартам и принципам доказательной медицины, являющейся «путеводной звездой» при выборе любой терапевтической стратегии.

– Родоначальником концепций антагонизма между бактериями и биотерапии считается лауреат Нобелевской премии И.И. Мечников: в 1908 г. он заметил, что одни бактерии способны стимулировать рост холерного вибриона, а другие, напротив, могут подавлять этот процесс; также описано увеличение продолжительности жизни народов Кавказа, в рационе которых преобладали молочнокислые продукты. Первые попытки создания препаратов-пробиотиков датируются 1930-х гг., однако сам термин «пробиотики» был интегрирован в медицину гораздо позже – в противовес определению «антибиотики» («против жизни»).

За прошедшие более чем 100 лет интерес к указанной проблеме и масштаб исследовательской работы не только не уменьшились, но и существенно возросли. На мой взгляд, если XX век ознаменовался открытием антибиотиков, то нынешнее столетие с полным правом можно назвать эрой пробиотиков. Показателем следующего факта: количество научных работ, выполненных с 2001 по 2005 год, в которых оценивались эффекты пробиотиков, в 4 раза превышало аналогичный показатель 1996–2000 гг. Огромная популярность этой группы лекарственных средств обусловлена их высокой эффективностью, простотой и удобством («атравматичностью») использования.

«Наши представления о физической реальности никогда не могут быть окончательными. Мы всегда должны быть готовы изменить эти представления», – утверждал Альберт Эйнштейн. В рамках продолжительного научного поиска робкие попытки ученых заявить о пользе пробиотиков трансформировались в четкие и твердые убеждения относительно несомненной эффективности отдельных штаммов микроорганизмов (которую, однако, нельзя экстраполировать на всю группу в целом).

Согласно современным данным, риск инфекции, обусловленной пробиотиками, признан ничтожно малым и сопоставимым с вероятностью инфекции, вызванной комменсальными штаммами (Boggiello, 2003; Salminen, 2004). Несмотря на это, тезис «Все пробиотики одинаково полезны» является как минимум некорректным. На основании имеющихся фактов можно сделать следующие выводы:

- благоприятное действие пробиотика является штаммоспецифическим и не может автоматически учитываться при оценке свойств других штаммов;
- использование штаммов, не имеющих достоверных доказательств эффективности, чревато развитием опасных осложнений.

В последние годы проблема дисбиоза начала рассматриваться клиницистами с позиций, признанных международной медицинской практикой, что способствовало переформатированию взглядов и лучшему пониманию важности коррекции нарушенного микробиоценоза.

В целом воздействие пробиотиков на организм сводится к 3 ключевым пунктам:

- влияние на иммунную систему;
 - поддержание и восстановление нормального качественного и количественного состава микрофлоры кишечника;
 - формирование защитного барьера против патогенных микроорганизмов.
- В соответствии с современными соглашениями документами пробиотиками должны отвечать ряду требований:
- быть фено- и генотипически классифицируемыми;
 - не иметь патогенных свойств;
 - сохраняться живыми и относиться к классу облигатных микроорганизмов;
 - обладать кислотоустойчивостью / кислотоустойчивой капсулой;
 - характеризоваться адгезивностью к кишечному эпителию;
 - обеспечивать колонизацию кишечника;
 - демонстрировать хороший профиль безопасности.

Пробиотическими штаммами, наиболее широко доказавшими свою безопасность и клиническую эффективность в многочисленных экспериментах и клинических исследованиях, являются:

- Bifidobacterium (B. longum, штамм B. infantis, BB536; B. breve, BR03; B. lactis);
- Lactobacillus (L. rhamnosus, LR06; L. reuteri Protectis; L. acidophilus, штамм L. gasserii; L. bulgaricus; L. casei, штамм L. shirota);
- Streptococcus (S. thermophilus).

Они не имеют патогенных свойств, не провоцируют развития нежелательных явлений, обладают статусом GRAS (в целом рассматриваются как безопасные, Generally Regarded as Safe) и не входят в перечень потенциально опасных для здоровья микроорганизмов по классификации American Biological Safety Association и стандартам Европейского Союза, одобрены FDA для использования в детских молочных смесях (начиная с рождения).

Следует отметить, что наиболее остро вопрос безопасности пробиотиков стоит при назначении их детям, имеющим тяжелые нарушения: в этой ситуации вследствие токсического влияния пробиотических штаммов с недоказанной эффективностью существует риск развития сепсиса, полиорганной недостаточности, синдрома системного воспалительного ответа и др.

В последние годы в литературе активно обсуждается проблема диареи у детей. Доказано, что в структуре причин ее возникновения лидируют вирусные факторы и функциональные нарушения – 53 и 20% соответственно. И хотя доля антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) составляет всего 5%, клинические последствия данного состояния, особенно в педиатрической практике, весьма значимы. Появление симптомов диареи на фоне / вследствие приема антибактериальных средств классифицируется как ятрогенная диарея и считается прямым показанием к назначению пробиотиков.

Одна из патологий желудочно-кишечного тракта, отличающаяся высокой распространенностью (по данным Ю.В. Белоусова за 2012 г., ее частота в детской популяции составляет 0,4–4,3%, а в структуре заболеваний пищеварительной системы – 16%) и требующая обязательного использования антибиотиков, – язвенная болезнь, ассоциированная с Helicobacter pylori (Hr-ЯБ). Одобренные алгоритмы лечения Hr-ЯБ (Маастрихтский консенсус, приказ МЗ Украины) предполагают назначение эрадикационных схем, включающих 1–2 антибиотика (амоксциллин, рокситромицин, кларитромицин или азитромицин).

Существует более 700 препаратов, способных провоцировать послабление стула (Т.А. Крючко, 2014). Риск развития ятрогенной диареи на фоне АБТ существенно возрастает в случае сочетанного применения магнийсодержащих антацидов, антисекреторных препаратов (особенно ингибиторов протонной помпы). В 2012 г. FDA было опубликовано предупреждение о возможной связи ятрогенной диареи и ингибиторов протонной помпы.

Согласно рекомендациям Всемирной гастроэнтерологической организации (2008), для лечения ААД показаны пребиотики и пробиотики. Экспертами выделен ряд состояний, при которых целесообразно назначение пробиотиков (табл.).

Несколько месяцев назад на базе кафедры, расположенной в ДГКБ № 19 г. Харькова, стартовало исследование, посвященное изучению эффективности включения пробиотика Колифагина ПРО в схему эрадикационной терапии при поражении гастродуоденальной зоны, ассоциированной с Hr, у детей дошкольного и школьного возраста. В настоящее время формируется выборка пациентов, соответствующих критериям включения. В дальнейшем будут проведены рандомизированные испытания II и III фазы, предполагающие выполнение оценки влияния изучаемого препарата на прогноз основного заболевания.

Колифагину ПРО, выбранную нами в качестве предмета изучения, часто называют «современным итальянским пробиотиком с пребиотическим компонентом». Один

флакон данного средства содержит 1 млрд V. breve BR03 и 1 млрд L. rhamnosus LR06 – два генетически типированных запатентованных штамма, которые выживают при комнатной температуре, сохраняя свою биологическую активность длительное время. Кроме того, в состав пробиотика входят фруктоолигосахариды, способствующие бактериальной колонизации и усилению иммунной защиты организма. Колифагина ПРО назначается детям в возрасте ≥3 лет по 1 флакону в день натощак, взрослым – по 1–2 флакона в день; средняя длительность курса – 10–15 дней. В случае сочетанного использования пробиотика и АБТ перерыв между их приемом должен составлять не менее 3 ч.

V. breve BR03 значительно усиливает продукцию Т-хелперов и секрецию цитокинов, что может обеспечивать дополнительное противовоспалительное влияние при синдроме раздраженного кишечника, функциональных запорах и др. (S. Nicola et al., 2010). L. rhamnosus LR06 вызывает дозозависимое увеличение уровня цитокинов, моделирует иммунный ответ на фоне инфекционной патологии, положительно воздействует на урогенитальный тракт, способен реализовать антагонистическое влияние на некоторые виды кишечной палочки (V. Evrard et al., 2011).

Проблемным моментом, неизменно привлекающим внимание ученых, является выживаемость штаммов пробиотических препаратов. По данным A. Bezkorovainu (2001), в среде желудка выживают лишь 20–40% селективных штаммов, тогда как минимальная их доза, реализующая терапевтический эффект, – не менее 10⁷ КОЕ. При производстве Колифагина ПРО применяется запатентованная технология микрокапсуляции, которая обеспечивает сохранение жизнеспособности бактерий при прохождении через желудочный барьер.

Назначение пробиотиков должно осуществляться с учетом последних сведений относительно их эффективности, безопасности и устойчивости в желудочной среде. Следует избегать хаотичного использования препаратов, характеристики которых не известны или досконально не изучены.

При профилактике и лечении ятрогенной диареи у детей с успехом применяется пробиотик Колифагина ПРО. Обладая доказанной эффективностью, безопасный и устойчивый к условиям желудочной среды, он продолжает идти к цели, когда конкуренты уже давно сошли с дистанции.

Подготовила **Ольга Радучич**

Таблица. Спектр показаний, при которых подтверждена эффективность назначения пробиотиков

Показание	Уровень доказательств
Инфекционная диарея	A
Лечение и профилактика ААД	A
Синдром раздраженного кишечника	C
Атопический дерматит	B
Воспалительные заболевания кишечника	C
Заболевания, ассоциированные с Hr	C