

Пробиотическая терапия при острых кишечных инфекциях у детей

А. А. Плоскирева

Острые кишечные инфекции (ОКИ) продолжают оставаться значимой патологией в педиатрической практике, что связано с высокой частотой данной группы инфекционных заболеваний у детей, риском развития неотложных состояний, тяжелых форм и постинфекционных изменений. Данные Роспотребнадзора по ежегодной регистрации инфекционной патологии в нашей стране показывают, что более 750 тыс. случаев острых диарей инфекционной природы приходится на детей. По данным формы № 1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за январь-октябрь 2017 г. отмечено превышение среднеемноголетних показателей (СМП) в Российской Федерации по острым кишечным инфекциям установленной этиологии — на 15,0% (148,97 против 129,56), из которых 68,5% случаев приходилось на детей в возрасте до 17 лет [1]. Огромный экономический ущерб ОКИ обозначен в Государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году». Так, материальные затраты при ОКИ, вызванных неустановленными инфекционными возбудителями, и пищевых токсикоинфекциях неясной этиологии составляют 15 684 697,7 тыс. рублей в год, а для острых кишечных инфекций установленной этиологии — 76 538 49,0 тыс. рублей в год [2].

Важным патогенетическим аспектом ОКИ любой этиологии является развитие нарушений микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (рис.).



Изменение качественного и количественного состава микрофлоры приводит к дестабилизации иерархической структуры микробиоценоза и влияет на повышение проницаемости кишки, развитие в ней воспалительной реакции, приводит к снижению протективных свойств муцинового слоя, что в конечном итоге усугубляет синдром дегидратации и повышает вероятность инвазии патогенных/условно-патогенных микроорганизмов.

Микробиологические нарушения при ОКИ отмечаются в различных биотопах организма человека, однако наиболее значимые изменения регистрируются в микробиоценозе ЖКТ. Доказаны микробиологические нарушения при дизентерии Зонне у 67,8–85,1% пациентов, сальмонеллезе — 95,1%, иерсиниозе — 94,9%, ротавирусной инфекции — 37,2–62,8%, нарушения со стороны микрофлоры ЖКТ носят выраженный характер [3, 4].

Отклонения в количественном и качественном составе микробиоценоза ЖКТ при ОКИ представляют собой одно из ведущих звеньев патогенеза, так как дестабилизация системы микробиоценоза усугубляет негативное влияние патогенных возбудителей на течение и исход болезни, приводя к возрастанию выраженности воспалительных реакций со стороны слизистой оболочки кишки, снижению темпов репаративных процессов, усугублению интоксикации за счет высвобождения токсинов не только патогенных возбудителей, но и условно-патогенной микрофлоры (УПФ), значимость которой в экосистеме микрофлоры ЖКТ при ОКИ возрастает [5].

В этой связи одним из направлений патогенетической терапии ОКИ является использование пробиотиков, эффективность которых подтверждена как отечественными, так и зарубежными исследованиями и относится к самому высокому уровню рекомендаций с позиции доказательной медицины — 1А [6, 7]. Результаты 63 рандомизированных контролируемых клинических исследований были проанализированы в метаанализе, и было доказано, что назначение пробиотиков при ОКИ у детей сокращает продолжительность диареи (в среднем на 24,76 часа) и частоту стула, при этом риски нежелательных явлений, связанных с данной группой препаратов,

минимальны [6].

Реализация противоинфекционного действия пробиотиков заключается в антагонистическом влиянии на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы и реализуется путем снижения pH среды в просвете кишки (для кисломолочных штаммов), продукции бактериоцинов, обладающих антибиотикоподобными свойствами, конкуренции за питательные вещества и сайты адгезии с патогенной и условно-патогенной флорой, а также за счет оптимизации параметров муцинового слоя (для штаммов, способных к адгезии) [8]. Изменение состояния муцинового слоя является важным патогенетическим аспектом ОКИ: снижение его вязкости повышает вероятность транслокации микроорганизмов, как патогенных, так непатогенных, в более глубокие слои слизистой оболочки с развитием воспалительного процесса. При ОКИ одним из механизмов реализации патогенного влияния возбудителей на организм человека является снижение вязкости муцинового слоя [9–11].

Помимо повышения колонизационной резистентности микрофлоры, для пробиотиков характерно наличие иммуотропного влияния, заключающегося в индукции синтеза иммуноглобулинов (sIgA), лизоцима, интерферонов, стимуляции фагоцитоза, регуляции системы цитокинов и др. [12, 13]. При этом иммуотропное влияние пробиотических штаммов у здоровых лиц не приводит к изменениям со стороны иммунной системы. В исследованиях было показано, что при пероральном введении комбинации пробиотиков *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и *Lactobacillus fermentum* RC-14 здоровым лицам изменений в уровнях сывороточного IgA и IgM не отмечалось, а сравнение титров антител (IgG, IgA и IgM), сывороточных цитокинов, ИЛ-2, ИЛ-6 и ИФН-γ у здоровых добровольцев, получавших пробиотики и не получавших, показало, что терапия пробиотиками не влияет на их системные уровни. Данный факт свидетельствует об отсутствии иммуностимулирующего влияния пробиотиков у здоровых иммунокомпетентных лиц и подтверждает высокий профиль безопасности их применения [14].

Одним из важных аспектов применения пробиотиков является синергичное взаимодействие с собственной микрофлорой ЖКТ человека. В этой связи при выборе пробиотической терапии необходимо учитывать, что некоторые пробиотические штаммы получены от здоровых доноров (*Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus rhamnosus* и др.) и являются аутохтонными организму человека, некоторые — находятся в симбиотических отношениях с компонентами микрофлоры человека (например, *Streptococcus thermophilus* и *Lactobacillus* spp.).

Система микробиоценоза человека является устойчивым образованием с четкой иерархической структурой. Абсолютным доминантом в данной экосистеме у детей являются бифидобактерии, лактобактерии относятся к субдоминантному виду, а другие виды микроорганизмов относятся к второстепенным или малозначимым видам. Стрессорное действие на систему микробиоценоза, например, ОКИ, приводит к дестабилизации всей системы. При этом данный процесс реагирования на стрессорное воздействие носит универсальный характер вне зависимости от фактора агрессии (не зависит от этиологического фактора, формы тяжести инфекции и возраста пациента) и выражается в смене типичной иерархической системы доминирования видов на отсутствие абсолютного доминанта в экосистеме, возрастание уровня доминирования видов, в норме относящихся к малозначимым видам (УПФ), и снижение уровня доминирования для видов, которые в норме являются абсолютными доминантами (бифидо- и лактобактерий). При устранении действия стрессорного фактора (ОКИ) система микробиоценоза стремится к самовосстановлению, проявляющемуся восстановлением системы доминирования видов, а назначение пробиотиков позволяет оптимизировать данный процесс [15].

Следует подчеркнуть, что в экосистеме микробиоценоза толстой кишки детей базовые микроорганизмы представлены бифидобактериями, а у взрослых доминантами являются различные виды бактериоидов, но и бифидобактерии, лактобактерии, стафилококки, энтеробактерии, стрептококки и клостридии также являются неотъемлемыми компонентами микрофлоры. Несмотря на значимость каждого из компонентов микробиоценоза для функционирования данной экосистемы эти резидентные микроорганизмы нельзя автоматически считать пробиотическими видами.

В этой связи перед практическим врачом встает вопрос выбора пробиотического штамма для терапии ОКИ у детей.

Современный подход к пробиотической терапии подразумевает штамм-специфичный подход [16].

При ОКИ у детей спектр рекомендуемых пробиотических штаммов был определен Европейской ассоциацией детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European society for paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition, ESPGHAN) в 2014 г. К рекомендованным штаммам были отнесены штаммы *Lactobacillus* GG, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus reuteri* штамм DSM 17938 (исходный штамм ATCC 55730), а также в этой группе пробиотиков был рассмотрен термически инактивированный штамм *Lactobacillus acidophilus* LB (данная форма согласно современной классификации может быть отнесена к метабиотикам). Эффективность в терапии ОКИ у детей штаммов *Bifidobacterium lactis* Bb12, *Escherichia coli* Nissle 1917, *Lactobacillus acidophilus*, *Bacillus clausii* согласно данному документу требует дальнейшего изучения. К пробиотикам, не рекомендованным ESPGHAN в 2014 г., относится *Enterococcus faecium* штамм SF68, ввиду потенциальной возможности передачи генов устойчивости к ванкомицину. Однако *Enterococcus faecium* из терапевтической практики не исключен, ранее была показана его высокая эффективность в терапии ОКИ [17, 18].

Следует подчеркнуть, что большой спектр штаммов, характеризующихся эффективностью при ОКИ, требует

дальнейшего изучения и определения их места в терапевтической практике. Наибольший потенциал в этом плане у видов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Например, *Bifidobacterium breve* в научных исследованиях демонстрировал высокую эффективность при ротавирусной инфекции, увеличивая уровни IgA в фекалиях, молочной железе и кишечнике [19].

Для *Bifidobacterium longum* описаны противовирусные эффекты в отношении ротавирусов [20, 21].

Штамм *Bifidobacterium lactis* Bb12 характеризуется доказанной антагонистической активностью в отношении возбудителей ОКИ (*Bacillus cereus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* Type A, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Typhimurium*, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Typhi*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Campylobacter jejuni* и *Candida albicans*) [22, 23].

Назначение *Bifidobacterium bifidum* G9-1 оптимизирует показатели муцинового слоя путем увеличения числа кислых муцин-положительных бокаловидных клеток и экспрессии генов MUC2, MUC3, MUC4, $\text{tgf}\beta 1$ и TFF3 в тонкой кишке, что снижает ее проницаемость [24].

Для *Lactobacillus plantarum* LRCC5310 *in vitro* было показано, что продуцируемые штаммом экзополисахариды оказывают противовирусное действие при ротавирусной инфекции [25].

На сегодняшний момент остается открытым вопрос об эффективности применения комплексных пробиотических препаратов, так как международные рекомендации предполагают использование монокомпонентных пробиотических лекарственных средств [17].

Однако есть исследования, демонстрирующие эффективность комбинированной пробиотической терапии ОКИ у детей. В частности, использование комбинаций пробиотических штаммов при ОКИ было изучено в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях как в Европе, так и в Соединенных Штатах. В этих исследованиях использовались комбинации *Lactobacillus acidophilus* и *Lactobacillus bifidus*, а также *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus* и *Lactobacillus bulgaricus*, которые приводили к снижению тяжести и продолжительности диареи [6]. В исследовании Y. F. Huang с соавт. было показано, что назначение препарата, содержащего три пробиотических штамма *E. faecalis* T-110, *C. butyricum* TO-A и *B. mesentericus* to-A (BIO-THREE), у пациентов в возрасте от 3 месяцев до 14 лет, больных ОКИ (48 детей с сальмонеллезом, 42 — ротавирусная инфекция и у 69 больных этиология ОКИ не была установлена), приводит к уменьшению общей продолжительности диареи ($p < 0,0001$), снижению риска развития тяжелой формы инфекции и является безопасным [26].

Противовоспалительные эффекты (регуляция ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ФНО- α) и потенциальная противоинфекционная роль описаны для комбинации штаммов *Lactobacillus helveticus* R0052 и *Lactobacillus rhamnosus* R0011 [27].

Вышеприведенные результаты клинических и научных исследований позволяют врачу выбирать как монокомпонентные, так и поликомпонентные пробиотические лекарственные средства для терапии ОКИ у детей. Критерием выбора препарата являются свойства штаммов, входящих в его состав.

Одним из таких средств является симбиотик Максилак, который представлен в формах, предназначенных для применения и у детей (микрогранулы в саше), и у взрослых (капсулы, с трех лет). Максилак в капсулах содержит *Lactobacillus helveticus*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus plantarum* и *Lactobacillus casei* в достаточной терапевтической дозе каждого штамма (10^8 КОЕ), а в состав Максилак Бэби входят лактобактерии (*Lactobacillus acidophilus* LA-14, *Lactobacillus casei* CBT, *Lactobacillus paracasei* Lpc-37, *Lactobacillus plantarum* Lp-115, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus salivarius* Ls-33) и бифидобактерии (*Bifidobacterium lactis* BI-04, *Bifidobacterium bifidum* BF-2, *Bifidobacterium longum* BG-7).

Благодаря применению инновационной технологии производства MURE® (Multi Resistant Encapsulation), бактерии, присутствующие в Максилак, защищены от кислого содержимого желудочного сока, солей желчных кислот и пищеварительных ферментов. Использование данной технологии повышает биодоступность большей части пробиотических бактерий и обеспечивает максимум клинических эффектов входящих в состав препарата пробиотиков. Таким образом, оптимальный состав данного пробиотического средства (в него входят штаммы, демонстрирующие эффективность при ОКИ), инновационная технология доставки действующего вещества и клинический опыт применения позволяют рекомендовать препарат в терапии острых инфекционных диарей.

Литература

1. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-октябрь 2017 г. (по данным формы № 1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях») [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=9284 (дата обращения 10.03.2018).
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и

- благополучия человека, 2017. 220 с.
3. Железнова Л. И. Клинико-лабораторные особенности микрoэкологических нарушений слизистой толстой кишки при острых кишечных инфекциях у детей. Автореферат дис. ... канд. биол. наук. СПб, 2006. 24 с.
 4. *Physiol.* 2009. Vol. 587, Pt. 17. P. 4159–4167.
 5. *Sekirov I., Finlay B. B.* The role of the intestinal microbiota in enteric infection // Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 3: Пробиотики и функциональное питание. М.: Грантъ, 2001. 286 с.
 6. *Allen S. J., Martinez E. G., Gregorio G. V. et al.* Probiotics for treating acute infectious diarrhoea // *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; CD003048.
 7. *Quigley E. M.* Gut microbiota and the role of probiotics in therapy // *Curr Opin Pharmacol.* 2011. Vol. 11, № 6. P. 593–603.
 8. *Ohara A. M., Shanahan F.* Mechanisms of action of probiotics in intestinal diseases // *Sci World J.* 2007, 7: 31–46.
 9. *Whiting C. V., Tunmore D., Bregenholt S. et al.* The role of up-regulated serine proteases and matrix metalloproteinases in the pathogenesis of a murine model of colitis // *Am. J. Pathol.* 2000. Vol. 157 (6). P. 1927–1935.
 10. *Mattar A. F., Teitelbaum D. H., Drongowski R. A., Yongyi F., Harmon C. M., Coran A. G.* Probiotics up-regulate MUC-2 mucin gene expression in a Caco-2 cell-culture model // *Pediatr Surg Int.* 2002, Oct; 18 (7): 586–590.
 11. *Juntunen M., Kirjavainen P. V., Ouwehand A. C., Salminen S. J., Isolauri E.* Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection // *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001, Mar; 8 (2): 293–296.
 12. *Tacket C., Sztein M., Losonsky G. et al.* Humoral, mucosal, and cellular immune responses to oral Norwalk virus-like particles in volunteers // *Clin. Immunol.* 2003. Vol. 108. № 3. P. 241–247.
 13. *Van der Waaij D.* Evidence of immunoregulation of composition of intestinal microflora and its practice on sequences // *Eur. J. Clin. Microbiol.* 1988. Vol. 7 (1). P. 101–106.
 14. *Reid G.* Probiotics: definition, scope and mechanisms of action // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016, Feb; 30 (1): 17–25. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.12.001.
 15. Плоскирева А. А. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии у детей клиника, диагностика и терапия. Автореферат дис. ... д.м.н. М., 2016.
 16. *Hojsak I., Fabiano V., Pop T. L., Goulet O., Zuccotti G. V., Çokugras F. C., Pettoello-Mantovani M., Kolacek S.* Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups // *Acta Paediatr.* 2018, Jun; 107 (6): 927–937. DOI: 10.1111/apa.14270.
 17. *Szajewska H., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S., Shamir R., Vandenplas Y., Weizman Z.* Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014, Apr; 58 (4): 531–539.
 18. *Lund B., Edlund C.* Probiotic *Enterococcus faecium* strain is a possible recipient of the vanA gene cluster // *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 1384–1385.
 19. *Yasui H., Kiyoshima J., Ushihama H.* Passive protection against rotavirus-induced diarrhea of mouse pups born to and nursed by dams fed *Bifidobacterium breve* YIT4064 // *J Infect Dis.* 1995; 172: 403–409.
 20. *Kang J. Y., Lee D. K., Ha N. J., Shin H. S.* Antiviral effects of *Lactobacillus ruminis* SPM0211 and *Bifidobacterium longum* SPM1205 and SPM1206 on rotavirus-infected Caco-2 cells and a neonatal mouse model // *J Microbiol.* 2015, Nov; 53 (11): 796–803. DOI: 10.1007/s12275-015-5302-2. Epub 2015 Oct 28.
 21. *Lee D. K., Park J. E., Kim M. J., Seo J. G., Lee J. H., Ha N. J.* Probiotic bacteria, *B. longum* and *L. acidophilus* inhibit infection by rotavirus in vitro and decrease the duration of diarrhea in pediatric patients // *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015, Apr; 39 (2): 237–44. DOI: 10.1016/j.clinre.2014.09.006. Epub 2014 Nov 12. PMID: 25459995.
 22. *Martins F. S., Silva A. A., Vieira A. T., Barbosa F. H., Arantes R. M., Teixeira M. M., Nicoli J. R.* Comparative study of *Bifidobacterium animalis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei* and *Saccharomyces boulardii* probiotic properties // *Arch. Microbiol.* 2009, 191, 623–630.
 23. *Collado M. C., Meriluoto J., Salminen S.* Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus // *Lett. Appl. Microbiol.* 2007, 45, 454–460.
 24. *Kawahara T., Makizaki Y., Oikawa Y., Tanaka Y., Maeda A., Shimakawa M., Komoto S., Moriguchi K., Ohno H., Taniguchi K.* Oral administration of *Bifidobacterium bifidum* G9–1 alleviates rotavirus gastroenteritis through regulation of intestinal homeostasis by inducing mucosal protective factors // *PLoS One.* 2017, Mar 27; 12 (3): e0173979. DOI: 10.1371/journal.pone.0173979. eCollection 2017.
 25. *Kim K., Lee G., Thanh H. D., Kim J. H., Konkitt M., Yoon S., Park M., Yang. S, Park E., Kim W.* Exopolysaccharide from *Lactobacillus plantarum* LRCC5310 offers protection against rotavirus-induced diarrhea and regulates inflammatory response // *J Dairy Sci.* 2018, Apr 4. Pii: S0022–0302 (18)30309–6. DOI: 10.3168/jds.2017–14151.
 26. *Huang Y. F., Liu P. Y., Chen Y. Y., Nong B. R., Huang I. F., Hsieh K. S., Chen K. T.* Three-combination probiotics therapy in children with salmonella and rotavirus gastroenteritis // *J Clin Gastroenterol.* 2014, Jan; 48 (1): 37–42. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31828f1c6 e.
 27. *Foster L. M., Tompkins T. A., Dahl W. J.* A comprehensive post-market review of studies on a probiotic product containing *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Lactobacillus rhamnosus* R0011 // *Benef Microbes.* 2011, Dec 1; 2 (4): 319–334. DOI: 10.3920/BM2011.0032. Review. PMID: 22146691.

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

Контактная информация: antonina@ploskireva.com

Пробиотическая терапия при острых кишечных инфекциях у детей А. А. Плоскирева

Для цитирования: Лечащий врач № 6/2018; Номера страниц в выпуске: 20-24

Теги: кишечник, микробиоценоз, патогенетическая терапия

© «Открытые системы», 1992-2018. Все права
защищены.