

УДК 616.34-053.2:615.37:576.8.094.84

В.В. Бережной, В.В. Корнева

Возможности и перспективы использования отечественного пробиотика на основе спорообразующих бактерий в педиатрической практике

Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.7(71):43-50

Представленный научный обзор отечественной и зарубежной медицинской литературы посвящен анализу эффективности отечественного современного спорообразующего самоэлиминирующегося пробиотика «Биоспорин-Биофарма» в педиатрической практике.

Ключевые слова: дисбактериоз, пробиотик, спорообразующие бактерии, Биоспорин-Биофарма.

Роль микробиологии кишечника в обеспечении здоровья организма очень важна, так как даже незначительные нарушения состава микробиоты приводят к развитию различных заболеваний. Доказано, что микробные консорциумы организованы в многослойные биопленки, сбалансированные по видовому составу. Среди лекарственных препаратов, используемых для восстановления микробиоценоза человека, особое место занимают специфические микробные препараты — пробиотики [12,27].

Понятие «пробиотики» известно уже более 100 лет. Начало концепции пробиотиков положил Илья Ильич Мечников. Следует отметить, что сам термин «пробиотики» (в буквальном переводе означает «за жизнь») возник гораздо позже (в 50-е годы XX века), в первую очередь как альтернатива термину «антибиотики», что в буквальном переводе означает «против жизни». Понятие пробиотики, как и антибиотики, в настоящее время очень актуально. И если XX век можно назвать веком антибиотиков, то XXI век логично и закономерно становится веком пробиотиков [2].

Во всем мире продукцию, содержащую пробиотические бактерии, широко используют как для функционального питания, так и в лечебно-профилактических целях. Именно широкое внедрение в клиническую практику в ближайшие десятилетия продуктов и препаратов пробиотического происхождения позволит сократить потребление населением планеты медикаментозных химиопрепаратов не менее чем на треть [27,43].

Особенно актуальна пробиотикотерапия у детей. Это обусловлено: морфо-функциональными особенностями детского возраста, фоновым состоянием, частотой заболеваний у детей и необходимостью в таких случаях проведения антибиотикотерапии. В терапевтической практике, как у детей, так и у взрослых, уже более 80 лет применяют препараты живых лакто-, бифидо-, колибактерий. Однако они не всегда проявляли достаточное антагонистическое действие в отношении патогенных штаммов бактерий и некоторых грибов. Исследователи считают, что одной из главных причин недостаточной эффективности лакто- и бифидобактерий в составе пробиотика является относительная чужеродность штаммов этих микроорганизмов для человека, а также недостаточный учет видовой, индивидуальной специфичности микрофлоры пациента. В результате этого экспериментальные данные могут не совпадать с индивидуальной клинической эффективностью пробиотикотерапии. Кроме того, не всегда достаточный эффект лакто- и бифидобактерий в составе пробиотика можно объяснить негативным конкурирующим влиянием на них патогенной и условно-патогенной микробиоты,

особенно при дисбиозе кишечника. В этих условиях представители пробиотической микрофлоры не достигают слизистой оболочки кишечника, уменьшается их адгезивная способность, угнетается рост, усиливаются процессы их разрушения. Это влечет за собой уменьшение протекторного влияния нормальной микрофлоры на слизистую оболочку кишок, активацию провоспалительных механизмов, нарушение системы местного иммунитета.

Исходя из этого, необходимым условием для повышения эффективности пробиотикотерапии является санация кишечника, направленная на элиминацию патогенных и условно-патогенных бактерий. Это создаст условия для развития и восстановления индигенной микрофлоры. Не следует забывать, что пробиотические бактерии влияют, прежде всего, на экспрессию генов, которые кодируют разные функции организма. Поэтому, образно говоря, «протезирование» нарушенных функций собственной микрофлоры должно быть кратковременным. В дальнейшем должна произойти их самоэлиминация [1,15,23].

Все вышеуказанное мотивирует исследователей к поиску новых биоэнтросептиков, способных к активной самоэлиминации. К микроорганизмам, обладающим биоэнтросептической активностью, относятся бактерии рода *Bacillus*, *Brevibacillus*, *Clostridium*, *Sporolactobacillus* [11,15,23,34,41].

По данным Н.А. Hong и соавт. (2005), бактерии рода *Bacillus* и другие подавляют условно-патогенную и патогенную флору кишечника и связанные с ними кишечные расстройства даже в большей степени, чем классические пробиотики на основе лактобацилл и бифидобактерий. Осторожность в назначении пробиотиков на основе спорообразующих бактерий обусловлена, во-первых, их родством с патогенными и токсигенными видами (*Bacillus anthracis*, *Clostridium perfringens*, *C. botulinum*) и, во-вторых, чужеродностью к нормальной микрофлоре кишечника. Поэтому способность к самоэлиминированию является важным обязательным свойством данного вида пробиотических препаратов, которые были названы самоэлиминирующимися антагонистами [15,23,34,41].

Особый интерес из указанных микроорганизмов представляют бактерии рода *Bacillus*, которые относятся к аэробным спорообразующим бактериям семейства *Bacillaceae*. Род *Bacillus* насчитывает 77 видов и включает в себя обширную группу аэробных или факультативно-анаэробных грамположительных микроорганизмов палочковидной формы, которые способны образовывать эндоспоры. Способность образовывать эндоспоры способствует их высокой устойчивости, чем выгодно отличает их от других бактериальных организмов.

Из этой группы наиболее типичен вид *B. subtilis*. При помощи *B. subtilis* создаются анаэробные условия роста [12,41,42]. Представители рода *Bacillus* выделяются из воды, пыли, почвы и воздуха. В организм человека *Bacillus* попадают случайно или в результате приема ферментированных продуктов питания.

Началом действия всех пробиотических препаратов на основе штаммов бактерий рода *Bacillus* можно считать время их попадания в пищеварительный канал. Данные пробиотики представляют собой лиофилизированную массу бактерий, большинство из которых находится в форме спор, т. е. в состоянии анабиоза. После попадания в пищеварительный канал бактерии разбавляются в секрете слизистых оболочек и желудка и начинают интенсивно прорастать, независимо от физико-химического состояния желудочного содержимого. В организме человека происходит преобразование спор в вегетативные клетки. При этом происходит активизация ферментов, энергетических и биосинтетических процессов. В нижних отделах кишечника споры и вегетативные формы пробиотических штаммов *Bacillus* стимулируют иммунокомпетентные клетки кишечника и макрофаги, приводя к усилению продукции интерферонов и цитокинов [12,15,33,34].

Спорообразующие бактерии обладают способностью разлагать структурные белковые соединения до аммиака, что стало одной из основных физиологических характеристик этой группы бактерий. Именно таким образом бактерии проявляют антагонистическую активность ко многим патогенным и условно-патогенным микроорганизмам. Немаловажные свойства спорообразующих бактерий связаны с:

- активизацией размножения лактобактерий путем синтеза субтилизина и каталазы (F. Cremonini, S. Di Caro, M. Covinoи соавт., 2002);
- «популяционным давлением», т.е. конкурентным вытеснением патогенных и условно-патогенных бактерий из ЖКТ;
- поддержкой процессов пищеварения и трофическим действием на кишечный эпителий за счет продукции липазы, амилазы и аминокислот;
- укреплением барьерных функций слизистой оболочки кишечника путем синтеза белков-дефензинов;
- компенсации дефицита витаминов группы В за счет их синтеза;
- нормализацией моторно-эвакуаторной функции кишечника, что обуславливает клинический эффект пробиотикотерапии спорообразующими бактериями, как при поносах, так и при запорах [12,15,19,23,31].

Следует отметить, что бактерии рода *Bacillus*, в отличие от традиционных пробиотиков на основе лактобацилл и бифидобактерий, обладают более высокой антагонистической активностью в отношении оппортунистической флоры, в частности стафилококков, дрожжей, основных грамположительных бактериальных агентов (*Staphylococcus aureus*, *C. difficile*, *Enterococcus faecium*), а также активны и против ротавирусов (G.R. Gibson, M.B. Roberfroid, 1995; M.C. Urdaci, Ph. Bressollier, 2004; I. Pinchuk, 2004) [3,5,18,40].

Доказано, что уже на третий день после введения спорообразующего пробиотика значительно уменьшалось количество *Staphylococcus aureus* и *E. coli*, а в последующие дни наблюдалась полная элиминация их из организма. Данный эффект подавления патогенной и условно-патогенной микрофлоры особенно важен, т. к. доказана роль патогенной микрофлоры, содержащейся в ЖКТ, в развитии бактериемии с последующей транслокацией ее в органы и ткани [12,19,21].

Антагонизм вегетативных форм бацилл связан с синтезом значительного количества антибактериальных веществ. Наиболее важными и изученными являются бактериальный антисептик дипикоплин (который выделяется уже через два часа после приема препарата) и антибиотик типа А клаузин и др. Антибиотики — это класс бактериоцинов, которые взаимодействуют с промежуточным липидным соединением в биосинтезе полимеров стенок бактериальных клеток (Bouhss и соавт., 2009). Нарушение синтеза приводит к образованию пор в цитоплазматической мембране, что делает патогенную бактерию уязвимой и ускоряет ее гибель. При этом бактерии рода *Bacillus*, а именно *B. clausii*, устойчива к действию около 200 антибиотиков, эта резистентность генетически обусловлена и не может передаваться другим микроорганизмам [1,15,19,20,23].

Актуальным и злободневным является вопрос полирезистентности пробиотиков к антибиотикам и их безопасности. Ведь геномы микроорганизмов служат важным дополнением генома человека, что дает основания рассматривать человека, как «сверхорганизм». Для сравнения: в геноме человека всего 2,85 миллиарда пар оснований, а в геноме одной бактерии — 2-5 миллионов пар оснований. Все это создает определенную опасность при бессистемном применении пробиотиков; при использовании препаратов, не прошедших контроль на риск непредвиденных побочных эффектов. Поэтому применение пробиотиков в виде самоэлиминирующихся антагонистов (транзиторная флора) является крайне актуальным [1,15,19]. Следует отметить, что бактерии рода *Bacillus*, в частности *B. clausii*, передают генетический материал только вертикально - при делении бактерий. *B. clausii* не остаются в составе собственной микрофлоры человека, а спонтанно элиминируются из ЖКТ в сроке до 30 дней после курса лечения [2,15,18].

Вопросы полирезистентности к антибиотикам, безопасности, способности к самоэлиминации у рода *Bacillus* освещены в литературных обзорах Patrice Courvalin (2008), M. Gueimonde и соавт. (2013), И.Н. Скрыпник и соавт. [1,19,33]. Авторы обзоров цитируют ряд работ о высокой эффективности самоэлиминирующихся пробиотиков в виде бактериальных спор (микроорганизмов типа *Bacillus*). Изучение резистентности к антибиотикам и безопасности пробиотика на основе *Bacillus clausii* (препарат «Энтерожермина») показало, что *Bacillus clausii* хорошо выживают в условиях одновременного приема с антибиотиками.

Как указывалось выше, с точки зрения безопасности терапии пробиотиками на основе бактерии рода *Bacillus* очень важна быстрая их самоэлиминация. Такие свойства, а именно способность к самоэлиминации, отмечены как у *B. clausii*, так и у *B. subtilis*. Эти вопросы постоянно изучает и контролирует Европейское агентство по безопасности продуктов питания - European Food Safety Authority (EFSA 2005, 2008). Согласно положению EFSA, пробиотик должен отвечать требованиям Qualified Presumption of Safety (QPS), в том числе нуждается в контроле уровня антибиотикорезистентности и ее вариабельности (M. Gueimonde и соавт., 2013). Это важно для одобрения QPS-статуса [1,19,30,31].

В то же время M. Gueimonde и соавт. (2013), И.Н. Скрыпник и соавт. (2013), Р.В. Марушко и соавт. (2014) пришли к выводу, что большинство бактерий рода *Bacillus*, даже в концентрациях, намного превышающих необходимые для применения, совершенно безвредны для человека. Эти микроорганизмы способны значительно стимулировать неспецифические факторы защиты, что

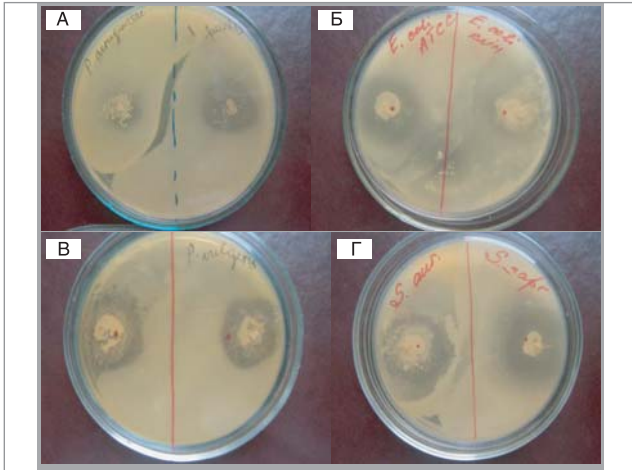


Рис. Антагоністическа активність препарату «Біоспорин-Біофарма» відносно індикаторних культур: А — *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus faecalis*; Б — *Escherichia coli* ATCC 25922 и *Escherichia coli* (клінічний штам); В — *Proteus vulgaris* (2 штамма); Г — *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus saprophyticus*. Зони задержки росту перелічених індикаторних культур показані около «бляшек» інюкулірованого препарату «Біоспорин-Біофарма».

показали, що изготовлений на основе *V. clausii* біоентеросептик ефективно применяется у больних с язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. На фоне стандартной антихеликобактерной терапии этот препарат не только предупреждает возникновение побочных эффектов и снижает частоту их развития, но и повышает эффективность эрадикации, улучшает переносимость лечения. В реализации этого эффекта важна способность спор и вегетативных форм пробиотика *V. clausii* адгезироваться к клеткам кишечного эпителия, предотвращая адгезию энтеропатогенных микроорганизмов по принципу конкурентного блокирования специфических локусов (A. Angioli, S. Zanetti, A. Sanna, 1995). Высокая эффективность пробиотика, изготовленного на основе *V. clausii*, к *Helicobacter pylori* представлена в плацебо-контролируемом исследовании Е.С. Nista (2004) [15,31]. Следует отметить, что механизм действия препарата «Біоспорин-Біофарма» при антихеликобактерной терапии, вероятно, аналогичный и нуждается в дальнейшем клинико-лабораторном исследовании [21,40].

Роботами ряда исследователей [6,10,11] была продемонстрирована эффективность препарата «Біоспорин-Біофарма» при атопических синдромах у детей, что в значительной мере объясняется комплексным ферментативным действием спорообразующих бактерий - расщепле-


BIOFARMA






з народження *
по 1 саше 2 рази на добу
За 30-40 хвилин перед їжею
Рекомендований курс - 20 днів

з 12 років*
по 1 капсулі 2 рази на добу
За 30-40 хвилин перед їжею
Рекомендований курс - 20 днів

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДО СПОЖИВАННЯ:

- При порушеннях функції кишечника
- Для нормалізації мікрофлори кишечника та покращення його функціонального стану
- В випадках, пов'язаних з виникненням кишкових розладів
- При зміні раціону харчування
- При подорожах, для покращення травлення.

Рекомендований в якості дієтичної добавки до раціону харчування

* Згідно листка вкладиша
Не є лікарським засобом. Має застереження щодо застосування.
Перед прийомом ознайомтесь із листком вкладишем та текстом на упаковці.
Висновок ДСЕС № 05.03.02-04/28857 від 02.07.2015., Висновок ДСЕС № 05.03.02-04/28856 від 02.07.2015.

активизирует иммунитет в целом и делает многие виды бактерий нецелесообразными в борьбе с патогенной флорой. Высокая ферментативная активность позволяет не только стимулировать пищеварение, но и оказывать антитоксическое и противоаллергическое действие [1,11,19,23,31].

К группе бактерий, которые могут с успехом использоваться в медицине, относятся широко распространенные в природе бактерии *Bacillus subtilis* и *Bacillus licheniformis*. Это наиболее древние микроорганизмы, с которыми человек сталкивался на протяжении многовекового сосуществования. Именно эти два вида бактерий, взаимно усиливая лечебный эффект друг друга, входят в состав отечественного пробиотического препарата «Биоспорин-Биофарма» производства ЧАО «Биофарма» [20].

Препарат «Биоспорин-Биофарма» разработан учеными Киевского НИИ микробиологии и вирусологии НАН Украины во главе с академиком В.В. Смирновым и известен на фармацевтическом рынке более 20 лет. Препарат входит в группу самоэлиминирующихся антагонистов патогенной и условно-патогенной микрофлоры с четко выраженным пробиотическим эффектом. Одна доза препарата «Биоспорин-Биофарма» содержит лиофилизированные живые микробные клетки *Bacillus subtilis* УКМ В-5007: $1 \times 10^9 - 8 \times 10^8$, *Bacillus licheniformis* УКМ В-5514: $1 \times 10^9 - 2 \times 10^8$. Препарат выпускается в форме саше (применяется с рождения), во флаконах (с 3-х месяцев), капсулах (с 12 лет). Применяется в зависимости от возраста и диагноза по 1–2 дозы 1–2 раза в день в течение 5–10–20 дней.

Началом пробиотического действия Биоспорин-Биофарма следует считать контакт препарата с эпителиальными клетками ЖКТ организма-реципиента и с последующей диффузией на слизистые протеолитических ферментов, каталазы, дипиколиновой кислоты. Все это создает условия для активирования пищеварительных и обменных процессов. Далее, в течение двух часов, около 90% спор переходят в вегетативные формы с интенсивной продукцией физиологически активных веществ, которые воздействуют на процессы пищеварения и на патогенные микроорганизмы. Биоспорин-Биофарма потенцирует элиминацию патогенной микрофлоры, а через небольшой промежуток времени (в среднем до девяти дней), являясь транзитным участником кишечного микробиоценоза, самоэлиминируется [3,21,24].

Работами И.Б. Сорокуловой и соавт. (2003, 2007, 2014), В.Д. Похиленко и соавт. (2007) было показано, что *Bacillus subtilis* и *Bacillus licheniformis* обладают самоэлиминированием, что является одним из ведущих международных критериев безопасности пробиотического спорообразующего препарата [9,12,21,22].

Следует отметить, что при сниженной секреторной функции желудка и повышенной перистальтике пищеварительного канала, типичных для функциональных изменений ЖКТ, а также для острых кишечных инфекций (ОКИ), вегетативные формы бактерий обнаруживаются в кишечнике уже через несколько минут после введения препарата. Поэтому быстрая клиническая эффективность, как при комбинированной, так и при монотерапии ОКИ у детей разных возрастных групп, препаратом «Биоспорин-Биофарма» вполне объяснима [13].

Самоэлиминирующийся препарат «Биоспорин-Биофарма» проявляет высокую антагонистическую активность по отношению к патогенным и условно-патогенным микробам и не влияет на нормальную микрофлору кишечника. Антагонистическое действие бактерий осуществляется за счет продукции различных по природе биологически активных веществ: полипептидных анти-

биотиков (более 200 антибиотикоподобных веществ, во многих случаях с синергетическим эффектом, — полимиксин С, бацитрацин, тиротрициновый комплекс, грамицидин С, субтилиин, эдеин, микробацитлин и др.), лизоцима, литических ферментов, которые обладают как бактерицидным, так и бактериостатическим эффектом. Кроме того, *Bacillus subtilis* и *Bacillus licheniformis* в процессе своей жизнедеятельности потенцируют выработку в эпителии слизистой ЖКТ антимикробных пептидов [12,21].

Очень важен синтез компонентами препарата «Биоспорин-Биофарма» дипиколиновой кислоты, которая, кроме выделения антибиотикоподобных веществ, меняет рН кишечника в кислую сторону, тем самым потенцирует эффект эндогенных пребиотических факторов, в результате чего создаются благоприятные условия для заселения кишечника нормофлорой и восстановления собственной микрофлоры. Дипиколиновая кислота проявляет антагонистическую активность по отношению к *Staphylococcus aureus*, *Candida*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella*, *Campylobacter Coli u Jeuni*, *Citrobacter*, *Streptococcus pneumoniae*.

В таблице представлены данные исследований С.К. Борща (2013) [4], который изучал антагонистическую активность пробиотика «Биоспорин-Биофарма» по отношению у грамположительным и условно-патогенным микроорганизмам, выделенным у больных детей. Данные таблицы, а также приведенные автором показатели высокой чувствительности этих штаммов к Биоспорин-Биофарма (от 34,4% до 66,7%) свидетельствуют, что изучаемый препарат является активным антагонистом патогенной и условно-патогенной микрофлоры, что очень актуально как в лечебной, так и профилактической терапии многих заболеваний детского возраста.

На рисунке приведены данные О.П. Корнийчук и соавт. (2013), которые исследовали *in vitro* противомикробную активность препарата «Биоспорин-Биофарма» и подтвердили высокую активность этого пробиотика [16].

Работами Pinchuk Irena V. (2004) было продемонстрировано, что пробиотик Биоспорин-Биофарма антагонистически влияет на *Helicobacter pylori* [40]. В данном случае уместно процитировать результаты научных исследований I. Degtyarova, I. Skrypnyk, (2001), F. Cremonini и соавт. (2002), Ю.М. Степанова (2015). Исследователи

Таблица

Антагонистическая активность пробиотических штаммов Биоспорина относительно клинических грамположительных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов

Микро-организмы	Биоспорин	
	Зоны задержки роста (в мм)	Процент чувствительных и высокочувствительных штаммов, %
<i>Staphylococcus aureus</i> (MS)	14,2±0,73	75,6±4,53
<i>Staphylococcus aureus</i> (MR)	9,0±0,98	50,0±20,41
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MS)	15,8±1,38	79,3±7,52
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MR)	8,2±1,47	66,7±19,24
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9,0±2,42	50,0±20,41
<i>Enterococcus faecalis</i>	13,8±8,76	66,7±19,24
<i>Bacillus spp.</i>	2,81±1,13	–

Примечание. MS — метициллин-чувствительные штаммы, MR — метициллин-резистентные штаммы.

нием пищевых или микробных аллергенов на субъединицы, лишённые биологической активности; активным участием в синтезе ферментов, в том числе субтилизина. Субтилизин - ферменты класса гидролаз, катализирующие гидролиз белков и пептидов, а также сложных эфиров и амидов N-защищенных аминокислот. Субтилизин обладает широкой специфичностью по отношению к аминокислотам, образующим пептидную связь. Этот фермент продуцируется *Bacillus subtilis* и родственными бактериями [25,36,37].

Благодаря высокой метаболической активности бактерий в кишечнике, отмечается прекращение образования и всасывания продуктов брожения, происходит и потенцируется ферментативное расщепление токсинов, высокомолекулярных белков и других аллергенов, тем самым купируется симптом метеоризма [10,11]. Симптом метеоризма - одна из ведущих причин кишечных колик у младенцев. Помимо этого у таких детей часто отмечается изменение состава кишечной микробиоты, склонность к аллергическим гастроинтестинальным синдромам. Логично, что эти малыши нуждаются в терапии пробиотиками, которые способны, наряду с восстановлением кишечного эубиоза, уменьшить газообразование, обладают комплексным ферментативным действием, которое потенцирует расщепление пищевых или микробных аллергенов. Эти свойства присущи препарату Биоспорин-Биофарма. Следует отметить, что в 2015 году производителем разработана новая форма выпуска в качестве функционально пищевого продукта - саше, которая предназначена детям с рождения, что имеет прямое практическое значение.

Исследования Р.В. Марушко, Т.Л. Марушко (2014) показали, что препарат «Биоспорин-Биофарма» эффективен в терапии кишечных колик у детей раннего возраста [11]. Исследователями изучалась эффективность пробиотика-антагониста Биоспорин-Биофарма на основании данных общеклинических и лабораторных исследований, в том числе бактериологических и иммунологических (-TNF в сыворотке крови, SIgA, лизоцим в копрофильтрах). Результаты проведенного исследования показали высокую частоту и выраженность кишечного дисбиоза не только при органических, но и при функциональных заболеваниях кишечника. Использование препарата Биоспорин-Биофарма в качестве препарата первого звена для коррекции дисбиоза кишечника в комплексной терапии заболеваний кишечника у детей раннего возраста оказывало положительное влияние на клиническое течение этих заболеваний; способствовало восстановлению и длительному сохранению высокого уровня индигенной микрофлоры кишечника; благоприятно влияло на показатели иммунной системы детей. Авторы объясняют механизм позитивного эффекта при кишечных коликах у младенцев не только уменьшением проявлений дисбиоза, но и уменьшением образования и всасывания продуктов брожения в кишечнике. Комплексное ферментативное действие биоэнтросептика Биоспорин-Биофарма способствует расщеплению пищевых и микробных аллергенов, что имеет весьма важное значение как при функциональных, так и органических гастроинтестинальных проблемах у детей раннего возраста. Близкие к вышеизложенным данные о положительных эффектах Биоспорин-Биофарма приводят в своем исследовании Г.О. Леженко, О.Е. Пашкова (2014) [10].

У детей в периоде новорожденности часто встречаются гнойно-септические заболевания. Эти состояния во многом обусловлены микробным обсеменением новорож-

денного при рождении от матерей, страдающих инфекционной патологией (ОКИ, микробно-воспалительными заболеваниями мочевых путей, кандидозами как местного, так и системного характера). Поэтому своевременная и эффективная санация беременных является профилактической мерой для новорожденных детей. Работами А.В. Руденко и соавт. (2014) [17] было показано, что усовершенствование схемы лечения инфекционно-воспалительных заболеваний мочевых путей и сопутствующей генитальной инфекции у женщин репродуктивного возраста с использованием Биоспорина-Биофарма позволило в три раза снизить риск рецидивов этой патологии. Такой подход является важным в терапии беременных женщин и может рассматриваться как профилактическая мера для их будущих детей. Особенно актуально применение Биоспорин-Биофарма в комплексном лечении указанной патологии при осложненном течении беременности, риске преждевременных родов.

Работами Р.П. Дзигал, Н.В. Верба (2013) было продемонстрировано, что применение препарата «Биоспорин-Биофарма» в виде монотерапии у беременных при ОКИ на ранних сроках беременности и перед родами позволяет уменьшить медикаментозную нагрузку на беременную, предупредить и устранить проявления дисбиоза, избежать побочного токсического действия антибактериальных средств на плод. Данная монотерапия препаратом поможет предотвратить рецидивирующее течение бактериальных инфекций, является профилактической мерой обсеменения ребенка патогенной флорой во время родов и в послеродовом периоде [8].

При хронических рецидивирующих кандидозных вульвовагинитах у беременных применение препарата «Биоспорин-Биофарма» в качестве монотерапии и в комплексном лечении давало быстрый, стойкий клинический эффект (Т.П. Шаблій, 2013). Такой подход был особенно актуален для женщин последних месяцев беременности [26].

Результаты исследований И.Б. Сорокуловой (1997, 2007), С.К. Борщ (2008, 2013) продемонстрировали высокую антагонистическую активность Биоспорин-Биофарма *in vitro*, *in vivo* в отношении клинических штаммов *Candida*. У больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и сопутствующим кандидозом препарат эффективно использовали в виде монотерапии [4,5,21].

Аналогичные результаты клинической эффективности биоэнтросептика, изготовленного на основе *B. clausii*, при СРК привела профессор Т.Д. Звягинцева (2015) на III научной сессии Института гастроэнтерологии НАМН Украины «Новейшие технологии в клинической и теоретической гастроэнтерологии (18–19 июня, г. Днепрпетровск). Автор объясняет высокий клинический эффект спорообразующего биоэнтросептика, изготовленного на основе *B. clausii*, при СРК (даже без существенного изменения кишечной микробиоты у пациента) рядом моментов:

— выявлены ассоциированные с СРК гены, которые кодируют трансмембранные рецепторы иммунного ответа (TLR9, CDH1 и IL6) и контролируют состояние плотных контактов слизистой оболочки кишечника (R.L. Levi и соавт., 2001; A.Villanu и соавт., 2008; N.J. Talley, 2012);

— получены данные, подтверждающие роль нормальной микробиоты кишечника в поддержании возбудимости сенсорных нейронов кишечника, что, вероятно, лежит в основе взаимодействия микрофлоры и нервной системы (F. De Ponti, 2013);

— связь СРК с воспалительными заболеваниями кишечника, а также с перенесенными ОКИ (теория субклинического минимального воспаления), что зачастую

стирает грань между функциональными и органическим изменениями [15].

Следует отметить также эффект клинического применения препарата «Биоспорин-Биофарма» при лечении кандидоза полости рта, при стоматитах разной этиологии, в качестве местной терапии при ОРВИ на фоне хронической носоглоточной инфекции. Учитывая ценовую доступность препарата, простоту амбулаторных лечебных манипуляций (сублингвальное закапывание, местная обработка), такие подходы в терапии этих распространенных заболеваний являются существенным подспорьем для педиатра и семейного врача [4,13].

Для детей разных возрастных групп весьма актуальной является иммунная коррекция, как в остром, так и восстановительном периодах заболеваний. Позитивный иммунокорректирующий эффект терапии с включением препарата «Биоспорин» был показан в работах ряда исследователей. Так, при попадании бактерий рода *Bacillus* в ЖКТ происходила нормализация соотношения белковых фракций крови, вероятно, за счет активации синтеза специфических иммуноглобулинов, улучшались другие показатели иммунитета (И.Б. Сорокулова, 2007; Р.В. Марушко и соавт., 2014 и др.) [9,11,21,40]. Протеолитические, пектинолитические, липолитические и целлюлолитические свойства представителей рода *Bacillus* могут приводить к разрушению тромбов, уменьшают образование токсических продуктов и аллергенов, тормозят образования холестерина в мицелл (В.Д. Похиленко и соавт. 2007) [15]. Совокупность таких эффектов в итоге способствует купированию микробно-воспалительного ответа, является залогом полноценного восстановительного периода после заболевания.

Актуальным является установленный некоторыми авторами положительный клинический эффект применения биоэнтросептика «Биоспорин-Биофарма» при хронических запорах детей (ХЗД). Данные о разностороннем действии свидетельствуют о том, что препарат эффективен для коррекции микрофлоры ЖКТ, его механизм действия создает условия для купирования ряда симптомов, типичных для этих пациентов; помогает нормализовать моторно-эвакуаторную функцию кишечника; потенцируют клинический эффект препарата лактулозы — наиболее распространенного препарата стартовой терапии ХЗД [6].

Использование препарата «Биоспорин-Биофарма» при терапии ХЗД проводилось в Киевской городской детской клинической больницы №1 (главный врач Ю.А. Кожара), которая является клинической базой кафедры педиатрии №2 НМАПО им. П.Л. Шупика (заведующий кафедрой — профессор В.В. Бережной).

Изучение эффективности препарата «Биоспорин-Биофарма» осуществлялось на протяжении 2010–2015 годов. Под наблюдением было 60 пациентов, страдающих ХЗД. 42 из них вошли в катамнестическую группу наблюдения. Полученные результаты сопоставлялись с группой сравнения (30 больных ХЗД), пациенты которой получали в комплексной терапии другие препараты с пробиотическим эффектом.

Клинические симптомы ХЗД в виде запора, абдоминальных болей, метеоризма, астеновегетативного, дерматоаллергического, интоксикационного синдромов были статистически равнозначными у детей обеих групп. Но в процессе комплексной терапии у детей основной группы (с включением в терапию препарата «Биоспорин-Биофарма») было выявлено существенное уменьшение исходных клинических симптомов по сравнению с группой сопоставления.

У всех детей исследовали микрофлору кишечника с целью определить характер нарушений биоценоза.

Изменения в составе кишечной микробиоты до начала лечения были выявлены у всех больных с ХЗД. У детей основной группы, которые в комплексной терапии получали препарат с пробиотической активностью «Биоспорин-Биофарма», в динамике лечения наблюдалась достоверно выше тенденция к нормализации кишечной микробиоты, чем у детей группы сопоставления ($p < 0,05$). Так, в основной группе после окончания лечения нормализации содержания представителей бифидофлоры удалось достигнуть у 93,3% детей (в группе сопоставления — у 83%); лактобактерий — у 90% (в группе сопоставления — у 80%), *E. coli* — у 90% (76,6%), *St. Aureus* — у 93,4% (83,3%), *Klebsiella spp.* — у 93,4% (86,7%), *Proteus spp.* — у 93,4% (86,7), гемолитической *E. coli* — у 97,7% (86,7%) соответственно.

Таким образом, на фоне проводимой терапии и после окончания приема Биоспорин-Биофарма у пациентов основной группы была установлена отчетливая тенденция к улучшению микробного пейзажа кишечника. Эта тенденция проявлялась, прежде всего, нормализацией защитной флоры (бифидо- и лактобактерий, непатогенных штаммов кишечной палочки), исчезновением или значительным снижением обсеменения условно-патогенной микрофлорой (стафилококком, протеем, гемолитической *E. coli*, клебсиеллой). В то же время в группе сопоставления отмечена более медленная тенденция к улучшению микробного пейзажа кишечника.

Нами также было проведено катамнестическое наблюдение на протяжении 12–36 месяцев за 42 пациентами основной группы, которые получали в комплексном противорецидивном лечении ХЗД биоэнтросептик Биоспорин-Биофарма (по 1 дозе 2 раза в сутки в течение 10–20 дней внутрь). Противорецидивные курсы проводились 2–3 раза за год. Катамнестическое наблюдение проводилось также за 16 пациентами с ХЗД, которые исходно входили в группу сопоставления. У детей этой группы на протяжении катамнестического периода наблюдений противорецидивного курсового приема пробиотиков не было.

Анализ постмаркетингового наблюдения на протяжении 12–36 месяцев показал, что у 87% детей основной группы не имелись очерченных проявлений ХЗД и ассоциированных с ним клинических симптомов. В 100% случаев не беспокоил симптом метеоризма. Клинические проявления ХЗД были у 50% детей в группе сопоставления, в том числе не удалось стойко купировать проявления метеоризма. Учитывая небольшую катамнестическую группу наблюдений, пока сложно делать окончательные выводы. Данная проблема остается в поле нашего внимания [6].

Противорецидивная высокая эффективность препарата «Биоспорин-Биофарма» у пациентов с ХЗД в первую очередь обусловлена эффектом нормализации микрофлоры кишечника на фоне приема препарата, а также позитивным влиянием на его моторику [4,6,13,15]. Большое значение имеет и противоаллергическое действие препарата «Биоспорин-Биофарма», которое в значительной мере объясняется комплексным ферментативным влиянием спорообразующих бактерий, расщеплением пищевых или микробных аллергенов на субъединицы, лишенные биологической активности. Этими же свойствами, вероятно, обусловлено снижение градиента гнилостной микрофлоры кишок, что существенно уменьшает симптомы метеоризма. Купирование метеоризма также обусловлено нормализацией кишечной микробиоты [6,14,28].

В заключение обзора хотелось бы подчеркнуть, что пациент-ориентированные подходы терапии при функциональных гастроинтестинальных расстройствах детей,

при острых кишечных инфекциях, с целью профилактики и лечения дисбиоза желудочно-кишечного канала, предполагают включение в комплексную терапию таких

состояний самоэлиминирующегося антагониста патогенной и условно-патогенной микрофлоры — отечественного препарата «Биоспорин-Биофарма».

ЛИТЕРАТУРА

1. Антибиотикорезистентность пробиотиков: доводы «за» и «против» / Patrice Courvalin, M. Gueimonde [et al.] // Здоров'я України. — 2008. — № 7/1 квіт. — С. 12—13.
2. Белоусова Е. Ю. Алгоритмы назначения пробиотиков у детей / Е. Ю. Белоусова // Здоров'я України. — 2015. — № 3 (34). — вер. — С. 10—11.
3. Биоспорин Биофарма при лечении кишечных инфекций / К. Лигеза, В. Чаплинский, И. Сорокулова [и др.] // Доктор. — 2004. — № 3. — С. 54—56.
4. Борщ С. К. Диференційоване використання Біоспорину для антагоністичного впливу на грампозитивні бактерії при лікуванні захворювань кишечника / С. К. Борщ // Современная педиатрия. — 2013. — № 3 (51). — С. 57—60.
5. Борщ С. К. Диференційоване використання пробіотиків для антагоністичного впливу на грампозитивні бактерії у лікуванні кишкових інфекцій і синдрому дисбактеріозу кишечника / С. К. Борщ // Ліки і життя. — 2008. — № 6. — С. 23—31.
6. Ведущие проявления хронических запоров у детей — возможные пути их разрешения / В. В. Корнева, В. Г. Козачук, Е. А. Боярская, М. А. Капичина // Совр. педиатрия. — 2014. — № 6. — С. 92—96.
7. Гопчук Е. Н. Вагинальный кандидоз — современная альтернатива традиционной терапии / Е. Н. Гопчук, Т. Е. Маковская // Здоровье женщины. — 2014. — № 10 (96). — С. 100—104.
8. Дзигал Р. П. Застосування Біоспорину для лікування гострих кишкових інфекцій у вагітних / Р. П. Дзигал, Н. В. Верба // Современная педиатрия. — 2013. — № 7 (55). — С. 42—46.
9. Корекція Біоспорином порушень мікробіоценозу кишечника у новонароджених дітей / І. Б. Сорокулова, Л. А. Сафронова, В. П. [та ін.] // Современная педиатрия. — 2014. — № 3 (59). — С. 121—124.
10. Леженко Г. О. Досвід застосування препарату Біоспорин-Биофарма в корекції функціональних розладів шлунково-кишкового тракту у дітей грудного віку / Г. О. Леженко, О. Е. Пашкова // Здоровье ребенка. — 2014. — № 7(58). — С. 7—10.
11. Марушко Р. В. Ефективність застосування самоелімінуючих пробіотиків-антагоністів при захворюваннях кишечника у дітей раннього віку / Р. В. Марушко, Т. Р. Марушко // Современная педиатрия. — 2014. — № 8 (64). — С. 3—8.
12. Похиленко В. Д. Пробиотики на основе спорообразующих бактерий и их безопасность / В. Д. Похиленко, В. В. Перельгин // Химическая и биологическая безопасность. — 2007. — № 2—3. — С. 27—33.
13. Препараты, восстанавливающие микробиоценоз, как этиотропная терапия острых кишечных инфекций у детей / И. Б. Ершова, А. А. Мочалова, Т. В. Осипова [и др.] // Актуальна інфектологія. — 2015. — № 2 (7). — С. 12—17.
14. Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення : наказ МОЗ України від 29.01.2013 № 59 [Електронний документ]. — Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
15. Пробиотики в современной гастроэнтерологии и педиатрии: мировые тенденции глазами украинских ученых (материалы III научной сессии Института гастроэнтерологии НАМН Украины «Новейшие технологии в клинической и теоретической гастроэнтерологии», 18—19 июня, г. Днепрпетровск) // Здоров'я України. — 2015. — № 11—12 (360—361). — С. 4—5.
16. Протимікробна активність Біоспорину: дослідження in vitro / О. П. Корнійчук, Л. М. Бутова, Г. С. Лаврик [та ін.] // Современная педиатрия. — 2013. — № 6 (54). — С. 92—97.
17. Руденко А. В. Обґрунтування етіотропної терапії жінок репродуктивного віку із гострим неускладненим та загостреним хронічним пієлонефритом та з супутніми інфекційно-запальними процесами статевих шляхів, зумовленими збудниками різного таксономічного положення / А. В. Руденко, С. П. Пасечніков, М. В. Мітченко // Здоровье женщины. — 2015. — № 1 (97). — С. 34—37.
18. Скрыпник И. Н. Современные спорообразующие пробиотики в клинической практике / И. Н. Скрыпник, А. С. Маслова // Сучасна гастроентерол. — 2009. — № 3 (47). — С. 81—86.
19. Скрыпник И. Н. Эффективность и безопасность современных спорообразующих пробиотиков при лечении нарушений микробиоценоза кишечника / И. Н. Скрыпник, А. С. Маслова // Здоров'я України. — 2013. — № 22 (323). — листоп. — С. 28—30.
20. Смирнов В. В. Антибиотики и/или пробиотики: размышления и факты / В. В. Смирнов // Лікування та Діагностика. — 2001. — № 3. — С. 8—16.
21. Сорокулова И. Б. Влияние пробиотиков из бацилл на функциональную активность макрофагов / И. Б. Сорокулова // Российский вестн. перинатол. и педиатрии. — 2007. — № 2. — С. 28—30.
22. Сорокулова И. Б. Коррекция Биоспорином нарушений микробиоценоза кишечника у новорожденных и детей грудного возраста / И. Б. Сорокулова // Российский вестн. перинатол. и педиатрии. — 2008. — № 5. — С. 17—19.
23. Ткач С. М. Кишечная микробиота в норме и при патологии. Современные подходы к диагностике и коррекции кишечного дисбиоза / С. М. Ткач, К. С. Пучков, А. К. Сизенко. — Киев, 2014. — 227 с.
24. Чаплинский В. Я. Биоспорин — эффективный лечебный препарат на основе бацилл / В. Я. Чаплинский // Доктор. — 2004. — № 4. — С. 75—76.
25. Чернякова В. И. Бактериологическая и иммунологическая эффективность биоспорина при неспецифическом язвенном колите / В. И. Чернякова, Н. М. Береза, С. И. Селезнева // Провизор. — 1998. — № 11. — С. 12—14.
26. Шаблий Т. П. Хронический рецидивирующий кандидозный вульвовагинит: инновационные подходы в лечении / Т. П. Шаблий // Здоровье женщины. — 2013. — № 8 (84). — С. 202—205.
27. Янковский Д. С. Микрофлора и здоровье человека / Д. С. Янковский, Г. С. Дымент. — Київ : Червона Рута Турс, 2008. — 552 с.
28. American Gastroenterological Association. AGA technical review on irritable bowel syndrome // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 123. — P. 108—139.
29. Dunne C. Probiotics: from myth to reality. Demonstration functionality in animal models disease and in human clinical trials / C. Dunne, L. Murphy, S. Flynn // Журн. мікробіол., епідеміол. і імунобіол. — 1999. — Вып. 76, № 1—4. — P. 279—292.
30. EFSA. Opinion of the FEEDAP Panel on the updating of the criteria used in the assessment of bacteria for resistance to antibiotics of human or veterinary importance // EFSA J. — 2005. — Vol. 223. — 112 p.
31. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence — Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014 / Copyright 2014 by ESPGHAN and NASPGHAN. Unauthorized reproduction of this article is prohibited // JPGN. — 2014. — Vol. 59, № 1. — С. 132—152.
32. Fuller R. Probiotics and prebiotics: microflora management for improved gut health / R. Fuller, G. R. Gibson // Clin. Microbiol. Infect. — 1998. — Vol. 4. — P. 477—480.
33. Gibson G. R. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics / G. R. Gibson, M. B. Roberfroid // J. Nutr. — 1995. — Vol. 125. — P. 1401—1412.
34. Hong H. A. The use of bacterial sporeformers as probiotics / H. A. Hong, L. H. Duc, S. M. Cutting // FEMS Microbiol. Rev. — 2005. — Vol. 29, № 4. — P. 813—835.
35. Hyman P. E. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate / P. E. Hyman, P. J. Milla, M. A. Benninga / Toddler. Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130 (5). — P. 1519—1526.
36. Katz T. The peptide antibiotics of Bacillus: chemistry, biogenesis and possible functions / T. Katz, A. E. Demain // Bacteriol. Rev. — 1997. — Vol. 41. — P. 449.

37. Lebenthal E. Пробиотики: концепция лечебного применения, ожидающая своего признания / E. Lebenthal, Y. Lebenthal // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. — 2013. — № 4. — С. 88—90.
38. Mazza P. The use of bacillus subtilis as an antidiarrhoeal microorganism / P. Mazza // Bull. Chim. Farm. — 1994. — Vol. 133. — P. 3—18.
39. Pediatric gastroenterology drug formulary. The Therapeutics Subcommittee of the Patient Care Committee, North American // Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. — July. — 2000.
40. Pinchuk Irena V. In Vitro активность пробиотического штамма *Bacillus subtilis* 3, направленная против *Helicobacter pylori*, обусловлена секрецией антибиотиков / Irena V. Pinchuk, Philipp Bressollier // RMN, Universite Claude Bernard, Lyon 1, ESPCPE Lyon, 2004. — 69622 Vxllerbane Cedex, Франция.
41. Sanders M. E. Sporeformers as human probiotics: *Bacillus*, *Sporolactobacillus*, and *Brevibacillus* / M. E. Sanders, L. Morelli, T. A. Tompkins // Compr. Rev. Food Sci. and Food Safety. — 2003. — Vol. 2. — P. 101—102.
42. Stein T. *Bacillus subtilis* antibiotics: structures, syntheses and specific functions / T. Stein // Mol. Microbiol. — 2005. — Vol. 56. — P. 845—857.
43. Von Wright A. Regulating the safety of probiotics — the European approach / A. Von Wright // Curr. Pharm. Des. — 2005. — Vol. 11. — P. 17—23.
-

Можливості та перспективи використання вітчизняного пробіотика на основі споротвірних бактерій у педіатричній практиці

В.В. Бережний, В.В. Корнева

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Наведений науковий огляд вітчизняної та закордонної медичної літератури, присвячений аналізу ефективності вітчизняного сучасного споротвірного самоелімінуючого пробіотика «Біоспорин-Біофарма» у педіатричній практиці.

Ключові слова: дисбактеріоз, пробіотик, споротвірні бактерії, Біоспорин-Біофарма.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.7(71):43-50

Opportunities and prospects of use of domestic probiotic based on spore-forming bacteria in pediatric practice

V.V. Berezhnoi, V.V. Korneva

P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

The scientific review of domestic and foreign medical literature devoted to the analysis of the effectiveness of modern domestic spore-forming, self-eliminating probiotic «Biosporin-Biopharma» in pediatric practice is presented.

Key words: dysbiosis, probiotic, spore-forming bacteria, Biosporin-Biopharma.

Сведения об авторах:

Бережной Вячеслав Владимирович — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

Корнева Валентина Владимировна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №2 НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30, тел. (044) 412-40-58

Статья поступила в редакцию 20.10.2015 г.