



СОВРЕМЕННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ДИАРЕЙ У ДЕТЕЙ

10–11 апреля в г. Одессе прошла 6-я ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Новые медицинские технологии в педиатрии и семейной медицине», посвященная памяти академика Б.Я. Резника.

Среди рассматриваемых вопросов обсуждались актуальные аспекты развития ятрогенных диарей у детей и возможности их коррекции назначением пробиотиков. Этой теме был посвящен доклад *ведущей кафедрой педиатрии № 2 Украинской медицинской стоматологической академии (г. Полтава) доктора медицинских наук, профессора Татьяны Александровны Крючко.*

Микрофлора желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представляет сложную экосистему, которая выполняет множество необходимых для поддержания нормального состояния человеческого организма функций. Более 60 % микроорганизмов заселяют желудочно-кишечный тракт. Общее количество клеток кишечной микрофлоры у взрослого человека составляет в среднем 10^{13} – 10^{15} КОЕ/г, что в 10 раз превышает количество собственных клеток организма. Общий геном бактерий ЖКТ насчитывает 600 тыс. генов, что в 24 раза превышает размер генома человека (Reinhardt C., Reigstad C.S., Backhed F. Intestinal microbiota during infancy and its implications for obesity // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2009; 48(3): 249-56).

В настоящее время кишечная микрофлора признана основной детерминантой здоровья и болезни. Кишечный микробиом рассматривается как отдельный орган, ответственный за метаболические процессы в организме и определяющий в значительной степени не только физическую составляющую человеческой жизни, но во многом и психическую и психологическую. Изменение взаимосвязи между составом кишечной микробиоты и организмом человека сопровождается развитием аллергических и иммунопатологических состояний, а также ряда заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет 2-го типа, синдром раздраженного кишечника, и различных видов онкологической патологии (Maslowski K.M., Mackay C.R. Diet, gut microbiota and immune responses // Nat. Immunol. 2011; 12: 5-9).

Формирование кишечной микрофлоры — это многостадийный процесс, протекающий на протяжении всей жизни хозяина. Он зависит от состава пищевого рациона, клинического состояния организма и условий окружающей среды. Наличие здоровой кишечной флоры с самого рождения, а также ее сохранение на протяжении последующей жизни является неперенным условием сохранения здоровья человека. Уже в первые часы жизни желудочно-кишечный тракт новорожденного, прежде стерильный, заселяется аэробными и анаэробными бактериями, между которыми устанавливается определенное равновесие. Материнское молоко оказывает огромное влияние на развитие детской микрофлоры: с возрастом ребенка в его кишечнике постепенно нарастает количество и меняется видовой состав бифидобактерий. От того, какой станет микрофлора, насколько разнообразны ее видовой состав и функциональные возможности ее компонентов, зависит развитие ребенка, начиная от скорости прибавки веса и роста и заканчивая особенностями его метаболизма, иммунитета и даже интеллекта (Nelson K.E., Weinstock G.M., Highlander S.K. et al. A Catalog of Reference Genomes from the Human Microbiome // Science. 2010; V. 328, № 5981: P. 994-999).

Диарея часто является ведущим синдромом при многих патологических состояниях: кишечной диспепсии, антибиотик-ассоциированной диарее, псевдомембранозном колите, кандидозе органов пищеварения, сегментарном геморрагическом колите. В этиологической структуре диареи до 53 % занимают вирусные инфекции, функциональные расстройства приводят к развитию диарейного синдрома в 20 % случаев, на долю бактериальных приходится до 10 %, а в 12 % случаев причину диареи установить невозможно. Несмотря на то, что антибиотик-ассоциированные диареи возникают лишь в 5 % случаев, в настоящее время они представляют серьезную медицинскую проблему.

Среди факторов риска поражения ЖКТ при проведении антибактериальной терапии важное значение имеют возраст ребенка меньше 6–7 лет, его склонность к послаблению стула, назначение антимикробных средств широкого спектра действия, на-

личие в анамнезе длительных госпитализаций и парентерального питания, применение ингибиторов протонной помпы и противоопухолевых препаратов, постановка клизм, частые эндоскопические исследования, выполнение хирургических операций на органах брюшной полости.

Показано, что частота возникновения антибиотик-ассоциированной диареи зависит от назначаемого антибиотика. Так, при назначении ампициллина антибиотик-ассоциированная диарея возникает в 5–10 % случаев, амоксицилин — в 10–25 %, цефтриаксон — в 15–20 %, других цефалоспоринов — в 2–5 %, макролидов — в 2–5 %, фторхинолонов — в 2 %, клиндамицина и линкомицина — в 20–30 %. Сегодня известно, что антибиотики, содержащие клавулановую кислоту, способны усиливать моторную функцию кишечника. Макролиды (особенно эритромицин) стимулируют мотилиновые рецепторы кишечника. Цефтриаксон и цефоперазон приводят к билиарной недостаточности, мальдигестии и усиливают кишечную перистальтику.

Причиной развития диареи на фоне применения антибиотиков является условно-патогенная микрофлора: *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp., *Klebsiella oxytoca*, *Candida* spp., *Clostridium difficile*. Токсин-продуцирующие штаммы *Clostridium difficile* являются распространенной причиной возникновения нозокомиальной диареи, составляя в среднем до 15–25 % случаев всех антибиотик-ассоциированных диарей. Они зачастую характеризуются тяжелым течением, развитием жизнеугрожающих осложнений и нередко летальным исходом, особенно в случае проведения неадекватной терапии. Показана дозозависимая взаимосвязь между использованием антацидных препаратов и риском развития *C.difficile*-ассоциированных диарей, которая ранее не изучалась в большинстве работ. Несмотря на существующие противоречия по данному вопросу, FDA (Food and Drug Administration — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) в феврале 2012 г. опубликовало предупреждение о возможной связи ингибиторов протонной помпы с развитием *C.difficile*-ассоциированной диареи.

Основными патогенетическими механизмами развития диареи являются снижение количества анаэробов и нарушение метаболической функции микрофлоры, что приводит к нарушению переваривания и всасывания углеводов (клетчатки) и снижению синтеза короткоцепочечных жирных кислот. Нарушение деконъюгации желчных кислот приводит к избытку холевой и дезоксихолевой кислот в просвете кишечника. На фоне нарушения абсорбции воды и электролитов и осмотической секреции воды формируется диарейный синдром (Baron S. Medical Microbiology, 2004).

Согласно рекомендациям Всемирной гастроэнтерологической ассоциации, изданным в мае 2008 года, лечение и профилактика антибиотик-ассоциированной диареи пробиотиками имеет высокую

степень доказательств (класс А) в отношении клинической эффективности.

Перспективность пробиотикотерапии при различных заболеваниях в настоящее время широко обсуждается. Так, согласно гигиенической теории, для нормального становления иммунной системы ребенку необходимо в первые годы жизни контактировать с максимальным количеством микроорганизмов, включая те, которые относят к условно-патогенным. В этом могут быть полезны пробиотики, которые способствуют поляризации Т-хелперов, стимулируя про- или противовоспалительные иммунные реакции. Наблюдаемые иммуномодулирующие эффекты пробиотиков отражают тип организации микробиоты, необходимый конкретному организму-хозяину, что обусловлено его генетическими особенностями.

Назначение пробиотиков при антибиотик-ассоциированной диарее сопровождается несколькими терапевтическими эффектами. Прежде всего это нормализация кишечной микрофлоры, что повышает колонизационную резистентность и снижает риск развития антибиотик-ассоциированной диареи. Результаты исследований, проведенных в эксперименте и клинике, подтверждают способность кишечной микрофлоры оказывать иммуномодулирующий эффект, который способствует восстановлению иммунного баланса (Meydani S.N., Ha W.K., 2000; Isolauri E. et al., 2001). Показано, что пробиотики могут модулировать параметры как врожденного, так и приобретенного иммунитета, снижая риск развития аллергических реакций. Положительные метаболические эффекты терапии пробиотиками заключаются в повышении обеспечения витаминами, улучшении переносимости лактозы, снижении уровня холестерина, уменьшении токсических реакций и риска развития рака кишечника (по Jayanti Tokas, Deepika Gupta, Shalini Jain и Hariom Yadav).

Эффективность применения пробиотиков с целью профилактики и лечения диареи связывают с их способностью восстанавливать доминирующую непатогенную кишечную микрофлору после инфекционного процесса, поддержанием целостности слизистой оболочки толстого кишечника и улучшением электролитного баланса.

В настоящее время основные тенденции в разработке пробиотиков основываются на подборе перспективных штаммов бифидобактерий, изучении бактериальных и биохимических свойств штаммов в пределах одного вида. Создание пробиотических препаратов происходит с учетом особенностей количественного и качественного состава микрофлоры кишечника у детей разных возрастных групп, что имеет важное практическое значение. Совершенствование лекарственных форм пробиотиков проводится с целью улучшения органолептических свойств для применения в детской практике, создания высококодифференцированных пробиотиков на основе живых микроорганизмов, их метаболитов и интерферонов с эффектом иммуномодуляции.

Разработка современных пробиотических препаратов базируется на требованиях, предъявляемых к такому средству, а именно:

1. Прежде всего основу пробиотика должен составлять нормальный непатогенный представитель микрофлоры человека, который обладает устойчивостью к действию желудочного сока, способен к персистенции, продукции антибиотикоподобных веществ и проявляет антагонизм к патогенным микроорганизмам.

2. Пробиотик должен содержать пребиотический компонент и влиять на местную метаболическую активность, иммунологическую реактивность.

3. Пробиотик должен обладать точной таксономической идентификацией, способностью взаимодействовать с резидентной флорой, иметь генетическую стабильность (Reid G., 2012; Майданник В.Г., 2013).

4. Количество микроорганизмов, входящих в состав пробиотика, должно быть достаточным.

Указанным требованиям в полной мере соответствует современный пробиотик с пребиотическим компонентом Колифагина ПРО, в одном флаконе которого содержится 1 млрд *Bifidobacterium breve* BR03 и 1 млрд *Lactobacillus rhamnosus* LR06. Это два генетически типированных и запатентованных штамма, которые выживают при комнатной температуре, сохраняя свою биологическую активность длительное время.

Колифагина ПРО содержит также фруктоолигосахариды пребиотических волокон, которые способствуют бактериальной колонизации и поддержанию целостности иммунной системы.

Преимуществами Колифагины ПРО также являются четкое типирование штаммов и облигатный характер выделенных культур.

Благодаря тому, что Колифагина ПРО изготовлена по сложной запатентованной технологии (микрочапуляции), входящие в ее состав бактерии сохраняют свою жизнеспособность при прохождении через желудочный барьер.

Bifidobacterium breve BR03 значительно увеличивает продукцию Т-хелперов и секрецию цитокинов. Их противовоспалительная активность позволяет рекомендовать применение пробиотика Колифагина ПРО при синдроме раздраженного кишечника,

метеоризме, функциональных запорах (Stefania Nicola et al., April 2010). *Lactobacillus rhamnosus* LR06 вызывает дозозависимое увеличение уровня цитокинов, модулирует иммунный ответ при инфекционных процессах, положительно влияет на иммунный гомеостаз урогенитального тракта. Как показано в лабораторных исследованиях, в отличие от других лактобацилл этот вид выявляет антагонистическое действие по отношению к разным биотипам *E.coli* (Bertrand Evrard et al. // PLoS ONE, April 2011).

Эффективность штаммов, входящих в состав пробиотика Колифагина ПРО, у детей с острой диареей продемонстрирована в метаанализе 9 рандомизированных клинических исследований. Показано уменьшение продолжительности диареи на 0,7 дня (95% CI 0,3–1,2 дня) и снижение частоты испражнений на второй день лечения (Van Niel C.W. et al. // Pediatrics. 2002; 109: 678-84).

Колифагина ПРО показана детям старше 3 лет в дозе 1 флакон в день натощак в течение 10 дней. Взрослым дозу можно увеличивать до 2 флаконов в день. При лечении антибактериальным средством промежуток между приемом Колифагины ПРО и антибактериального средства должен составлять минимум 3 часа.

Таким образом, баланс кишечной микрофлоры обеспечивает нормальное пищеварение, а также естественную защиту организма от инфекций и воздействия неблагоприятных факторов внешней среды. Входящие в состав пробиотического комплекса бактерии нормализуют баланс микрофлоры кишечника, способствуют снижению риска развития кишечных расстройств, в частности диареи, а также положительно влияют на иммунный ответ. Учитывая широкое применение антибиотикотерапии, в том числе и не всегда оправданной, актуальность проблемы ятрогенных диарей тяжело переоценить. В связи с этим применение современных и высокоэффективных комплексных пробиотических средств, в частности Колифагины ПРО, является существенным подспорьем в практике врача-педиатра.

Подготовила Галина БУТ

Получено 19.04.14 ■