

ГОУ ВПО  
Российский  
Государственный  
медицинский  
университет  
Росздрава

# Пробиотики в педиатрической практике

Д.м.н. Л.И. КАФАРСКАЯ, д.м.н. Б.А. ЕФИМОВ,  
А.Н. ШКОПОРОВ, Ю.М. ГОЛУБЦОВА, М.Л. ШУНИКОВА

*Формирование нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта является сложным, многоэтапным процессом, который начинается сразу же после рождения ребенка и продолжается на протяжении первых полутора лет жизни. Источником колонизации микроорганизмами новорожденного в первые часы жизни является мать, персонал и объекты окружающей внешней среды.*

Не вызывает сомнения тот факт, что тип вскармливания ребенка во многом определяет состав микрофлоры кишечника новорожденного. В грудном молоке содержится много компонентов, способствующих стабильной колонизации пищеварительного тракта ребенка бифидобактериями. Лактоза и олигосахариды являются энергетическим субстратом для нормофлоры, стимулируя рост бактерий-комменсалов. У детей, находящихся на грудном вскармливании с первых часов жизни, создаются оптимальные условия для формирования нормального микробиоценоза кишечника.

Кишечная микрофлора представлена множеством видов бактерий и может влиять на различные физиологические функции, участвовать

в метаболических и биосинтетических процессах, проявлять иммуномодулирующие свойства, являясь составляющей частью организма хозяина [1]. Антагонистическая активность бактерий-комменсалов, направленная против экзогенной микрофлоры, основывается на различных механизмах. Важнейшая роль принадлежит продукции органических кислот. Молочная и уксусная кислоты – основные органические кислоты, снижают рН в желудочно-кишечном тракте, оказывает бактериостатическое действие. Резидентные микроорганизмы способны продуцировать различные антимикробные соединения, бактериоцины, конкурировать в борьбе за прикрепление к эпителию и питательные вещества, контролировать численность условно-патогенной флоры в тол-

стом кишечнике, препятствовать ее проникновению в верхние отделы желудочно-кишечного тракта и транслокации из просвета кишечника во внутренние органы. Представители индигенной микрофлоры находятся в тесной симбиотической связи с макроорганизмом и могут активно противостоять заселению кишечника экзогенными патогенными и условно-патогенными микроорганизмами.

Бифидобактерии участвуют в расщеплении солей желчных кислот и оказывают выраженное иммуностимулирующее действие на систему местного иммунитета кишечника [2].

В настоящее время дискутируется вопрос о возможном участии микрофлоры в контроле моторной активности кишечника посредством продукции монокарбоновых (короткоцепочечных) жирных кислот.

Значительная часть облигатной микрофлоры кишечника здорового человека сформирована за счет бифидобактерий. В толстой кишке у детей бифидобактерии являются основной группой сахаролитических бактерий и составляют до 95% от общей популяции микроорганизмов. У взрослых людей бифидобактерии в количественном отношении уступают только бактериям классов *Bacteroidetes* и *Clostridia*.



В наших исследованиях было установлено, что для микрофлоры кишечника здоровых детей первого года жизни характерен высокий уровень бифидобактерий. Высокая частота встречаемости бифидобактерий в толстой кишке у детей всех исследованных нами возрастных групп соответствует ранее представленным данным (до 95% общего количества микроорганизмов) [3].

Бифидобактерии обладают высокой антагонистической активностью по отношению к патогенным микроорганизмам, выделяют в процессе жизнедеятельности большое количество кислых продуктов, лизоцима, бактериоцинов, спиртов, что препятствует проникновению микробов в верхние отделы пищеварительного тракта и другие внутренние органы.

Кроме того, недавно было выяснено, что некоторые штаммы бифидобактерий, выделенные из кишечника новорожденных, способны к продукции конъюгированной линолевой кислоты.

Конъюгированные линолевые кислоты представляют собой смесь частично гидрогенированных *Cis-9 Trans-11* и *Trans-10 Cis-12* производных линолевой кислоты, являющихся промежуточными продуктами биохимического пути восстановления линолевой кислоты в стеариновую. Показано, что данные вещества обладают антиканцерогенными, иммуномодулирующими, антиатеросклеротическими свойствами [4].

Иммуномодулирующий эффект бифидобактерий связан с их способностью к индукции синтеза ряда про- и противовоспалительных цитокинов, а также со способностью к модуляции экспрессии поверхностных маркерных молекул на цитоплазматических мембранах иммунокомпетентных клеток. Различные виды бифидобактерий, доминирующие в кишечнике здоровых людей в разные возрастные периоды, способны индуцировать экспрессию разных репертуаров цитокинов [5].

Важное значение имеет не только определение общего количе-

ственного уровня бифидобактерий, но и их видового состава.

Возрастная динамика видового состава бифидобактерий у человека до настоящего времени недостаточно изучена. Использование для типирования бактерий молекулярно-генетических методов исследований позволило изменить наши представления о видовом составе бифидобактерий [6]. Так, ранее с использованием классических бактериологических методов было установлено, что часто встречающимися видами в микрофлоре кишечника взрослых людей являются *Bifidobacterium adolescentis* и *B. longum*, а у детей первых месяцев жизни, находящихся на естественном вскармливании, *B. infantis* и *B. breve*. Однако в работах последних лет, в том числе проведенных в нашей лаборатории с использованием в качестве метода видовой детекции бифидобактерий ПЦР с видоспецифичными праймерами, амплифицирующими уникальные консервативные области генов 16 S рибосомальной РНК (рРНК), было установлено, что в микрофлоре кишечника взрослых людей весомое место занимают бактерии группы *B. catenulatum* (*B. catenulatum* и *B. pseudocatenulatum*), а у грудных детей относительно большая частота встречаемости характерна также и для *B. longum* [7].

Наиболее важным и принципиально новым этапом в изучении биологии бифидобактерий явилось секвенирование генома *Bifidobacterium longum*. Анализ особенностей генома бифидобактерий показал их выраженную филогенетическую и экологическую адаптацию к условиям существования в кишечнике. Было показано, что большое количество обнаруженных генов вовлечено в катаболизм полисахаридов и олигосахаридов [8].

Лактобациллы в наших исследованиях регистрировались с меньшей частотой. Было установлено, что только 66,6% детей были колонизированы лактобациллами в первом полугодии жизни. В дальнейшем в нашей работе просле-

живалась устойчивая тенденция к повышению частоты колонизации кишечника лактобациллами с увеличением возраста человека. Однако частота встречаемости этих бактерий у детей разных возрастных групп, в отличие от бифидобактерий, была подвержена значительным колебаниям [9].

*Известно, что течение многих воспалительных заболеваний кишечника сопровождается значительными иммунологическими нарушениями. Назначение препаратов-пробиотиков в комплексной терапии этих заболеваний оказывает иммуномодулирующий эффект: они усиливают локальный ответ в кишечнике и повышают толерантность к пищевым антигенам.*

У разных видов лактобацилл наблюдаются существенные отличия в способности индуцировать секрецию цитокинов: *L. casei* служит мощным стимулятором продукции ИЛ-6, ИЛ-12, фактора некроза опухоли  $\alpha$  и экспрессии маркеров созревания, тогда как *L. reuteri* является слабым индуктором ИЛ-12, подавляет секрецию цитокинов и экспрессию маркеров созревания, вызванных другими видами лактобактерий. Полученные результаты позволяют предположить, что разные виды/штаммы лактобактерий могут оказывать различное влияние на функционирование дендритных клеток, и, таким образом осуществлять регуляцию первоначальных этапов иммунного ответа [10].

У здоровых детей, находящихся на грудном вскармливании, лактобациллы обнаруживаются в количестве  $10^6$ – $10^8$  КОЕ/г. У детей, находящихся на искусственном вскармливании, уровень этих микроорганизмов выше –  $10^8$  КОЕ/г.

Очевидно, качественный и количественный состав лактобацилл, в отличие от менее иммуногенных



бифидобактерий в большей степени зависит от контроля со стороны иммунной системы организма человека.

У детей в период новорожденности количество бациллоидов обычно ниже, чем бифидобактерий. К концу первого месяца жизни бациллоиды обнаруживаются только у 35% детей, их уровень составляет  $10^9$  КОЕ/г. В дальнейшем частота обнаружения бациллоидов возрастает до 48% у детей в возрасте 2-х месяцев и до 59% у детей к концу первого полугодия жизни. Запаздывание контаминации толстой кишки грамотрицательными неспорообразующими облигатно-анаэробными бактериями может быть связано с их высокой чувствительностью к токсическому действию кислорода воздуха, а также с необходимостью предварительного снижения окислительного потенциала в толстой кишке ребенка, которое достигается в результате первичной колонизации кишечника бактериями, относящимися к аэробной флоре. Бациллоиды, колонизирующие кишечный тракт человека, обладают выраженными гликофильными свойствами, которые проявляются в способности к ферментации не перевариваемых человеком полисахаридов, входящих, например, в состав пищевых волокон растительного происхождения. Бациллоиды, которые испытывают недостаток в оргanelлах адгезии (*B. thetaiotaomicron*), осуществляют доступ кнутриентам частично за счет продуцируемых ими гликан-специфических поверхностных мембранно-связанных протеинов. Прикрепление к пищевым платформам (частицы пищи, пищевые волокна, слизи покров, слущенные эпителиальные клетки) помогают этим бактериям избежать смыва из кишечного биоактора. Таким образом, задержка колонизации кишечника бациллоидами у детей раннего возраста может быть связана с особенностями их диеты, которая в ранние сроки физиологической адаптации отличается отсутствием или дефицитом пищевых волокон растительного происхождения [10].

Клостридии в кишечнике новорожденных появляются к 6–7 дню жизни и могут достигать уровня  $10^6$ – $10^7$  КОЕ/г исследуемого материала.

К представителям облигатной микрофлоры кишечника относятся *Escherichia coli*, количество их незначительно (менее 0,01%) по сравнению с доминирующими, неспорообразующими анаэробами (бифидобактериями, лактобактериями, бациллоидами). В кишечнике человека *E. coli* появляются в первые дни после рождения, сохраняясь в течение жизни человека на уровне  $10^8$ – $10^9$  КОЕ/г.

В результате изучения качественного и количественного состава бактерий, относящихся к семейству *Enterobacteriaceae*, всего было выявлено 20 различных видов энтеробактерий. Исследования показали, что у детей от 6 месяцев до 1,5 лет с наибольшей частотой высевались бактерии, относящиеся к виду *Escherichia coli*. Вместе с тем обнаруживалось значительное количество штаммов *E. Coli* со сниженными ферментативными свойствами, а также штаммов, способных продуцировать гемолизины. Кроме того, с высокой частотой определялись и другие представители семейства (клебсиеллы, энтеробактеры и цитробактеры). К концу первого года жизни по мере созревания иммунной системы ребенка происходит частичная или полная элиминация условно-патогенных бактерий.

Энтерококки выявляются у большинства обследованных детей в течение всего периода грудного вскармливания.

Еще одной группой бактерий, колонизация которыми толстого кишечника детей была зарегистрирована в раннем возрасте, были стафилококки. Причем у всех детей микроорганизмы вида *Staphylococcus aureus* в количественном отношении преобладали над коагулазо-негативными стафилококками, а у детей в возрасте 8 месяцев и 1 года была отмечена также более высокая частота встречаемости золотистых стафилококков.

Наиболее выраженные изменения в кишечной микрофлоре происходят у детей на первом году жизни. Для них характерны высокие уровни и частота выделения не только таких аутохтонных групп бактерий, как бифидобактерии, энтерококки, непатогенные эшерихии, но и бактерий, относящиеся к условно-патогенным аллохтонным группам. Такими группами бактерий являются лецитиназо-позитивные клостридии, цитрат-ассимилирующие энтеробактерии и эшерихии с низкой биохимической активностью, а также со способностью к продукции гемолизина, кроме того, к этой группе относятся коагулазо-позитивные стафилококки. В последующем по мере взросления ребенка происходит прогрессивная элиминация бактерий этой последней группы. Основными механизмами, участвующими в контроле качественного и количественного уровня бактерий в микрофлоре кишечника, по нашему мнению, являются неспецифические и специфические факторы иммунологической защиты, созревание которых происходит по мере взросления человека.

Бифидобактерии благодаря способности благотворно влиять на здоровье человека нередко добавляются во многие ферментируемые молочные продукты, а также входят в состав многих препаратов пробиотиков, используемых для комплексного лечения различных заболеваний.

Пробиотические штаммы реализуют свои положительные для здоровья эффекты на разных уровнях: в просвете кишечника, кишечном эпителии, на уровне иммунной системы.

В последние годы все большее значение придается влиянию **пробиотиков на иммунную систему**. Не вызывает сомнения, что желудочно-кишечный тракт является важной частью иммунной системы человека. Об этом свидетельствует целый ряд факторов, включая тот факт, что значительная часть лимфоидной ткани сосредоточена в кишечнике.

# Примадофилус® Детский

В НОВОЙ компактной упаковке **50** гр.

**ТЕПЕРЬ  
ДОСТУПНЕЕ!**



- Для детей с рождения
- Не содержит лактозу
- Гипоаллергенный
- Один раз в день
- Комбинация про- и пребиотика

Высокопроизводительные штаммы  
лакто- и бифидобактерий.  
Для детей от 0 до 5 лет.

- Bifidobacterium infantis
  - Bifidobacterium longum
  - Lactobacillus rhamnosus
  - Lactobacillus acidophilus
- (не менее  $2 \times 10^9$  в суточной дозе)  
в комбинации с мальтодекстрином.

Производство: Nature's Way, США тел. (495) 972 8529 [www.primadophilus.ru](http://www.primadophilus.ru)

Свид. о гос. рег. № 77.99.23.3.У.2808.4.09 от 02.04.2009

Не является лекарством. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом.

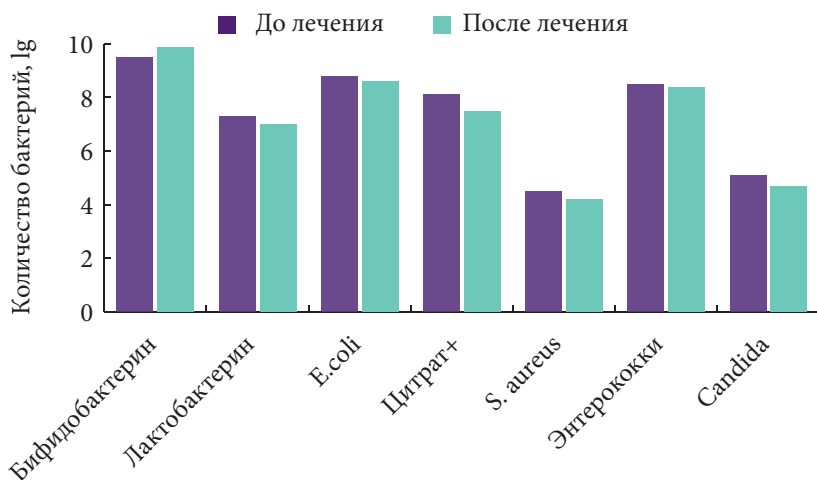


Рис. 1. Влияние комплексного бактериального препарата «Примадофилус» на микрофлору толстой кишки у детей раннего возраста из групп риска по развитию дисбактериоза кишечника

В реализации иммунных механизмов на уровне интестинального тракта принимают участие три ключевых взаимосвязанных компонента:

1. нормальная микрофлора;
  2. лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой кишечника;
  3. цитокины, как факторы межклеточного взаимодействия, продукты секреции иммунокомпетентных и фагоцитарных клеток.
- Недавние исследования показали, что механизмами защитного действия пробиотиков против возбудителей кишечных инфекций могут быть стимуляция специфического фактора и усиление естественной резистентности.

Известно, что течение многих воспалительных заболеваний кишечника сопровождается значительными иммунологическими нарушениями. Назначение препаратов-пробиотиков в комплексной терапии этих заболеваний оказывает иммуномодулирующий эффект: они усиливают локальный ответ в кишечнике и повышают толерантность к пищевым антигенам. Дефицит или отсутствие ИЛ-2 и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 вызывает патологический ответ на микроорганизмы-комменсалы кишечника, что проявляется чрез-

мерно интенсивным воспалительным процессом [11].

В наших исследованиях изучалось влияние комплексного бактериального препарата **Примадофилус** на качественный и количественный состав микрофлоры кишечника у детей раннего возраста из групп риска по развитию дисбактериоза кишечника. Неонатальный период у обследуемых детей протекал с осложнениями, и в их лечении использовались антибактериальные препараты.

Препарат-пробиотик **Примадофилус** создан с учетом особенностей видового состава бифидобактерий и лактобацилл у детей раннего возраста. Основу препарата **Примадофилус** составляют *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus rhamnosus* *Lactobacillus acidophilus*. **Примадофилус Детский**, производства Nature's Way (США), содержит  $2 \times 10^9$  КОЕ в 3 г, разрешен к применению у детей с рождения. Рекомендуется принимать по 0,5–1 чайной ложке порошка 1 раз в день в день, растворив в 10 мл воды, или любой другой жидкости. Препарат не содержит лактозы, и устойчив к антибиотикам.

У всех обследуемых детей преморбидный фон был отягощен. 7 детей родилось преждевременно на сроках беременности

32–36 недель, 18 детей – самостоятельно в срок, 12 детей – путем оперативного родоразрешения. Дети получали препарат **Примадофилус** в условиях стационара и после выписки из клиники. Наши исследования показали, что на фоне применения комплексного бактериального препарата происходило восстановление оптимальных качественных и количественных показателей лактофлоры и бифидофлоры у детей в неонатальном и раннем постнатальном периодах. При этом количественный и качественный уровень других групп облигатно-анаэробных бактерий (бактероиды и клостридии) не претерпевал статистически значимых изменений. Применение комплексного препарата не предотвращало колонизацию кишечника детей, находящихся в стационаре, госпитальными штаммами бактерий. Не было обнаружено статистически значимых изменений в частоте встречаемости и количественном уровне дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Однако наблюдалась тенденция к уменьшению количественного уровня этих микроорганизмов. Выявление сохраняющегося высокого уровня обсеменения грибами на фоне лечения **Примадофилусом** обосновывает необходимость предварительного или фонового использования антимикотических препаратов.

Таким образом, пробиотический препарат **Примадофилус** способен эффективно восстанавливать молочнокислую флору. Применение препарата не приводит к элиминации условно-патогенных микроорганизмов, поскольку происходит постоянная контаминация микроорганизмами, колонизирующими объекты окружающей среды. Основными механизмами, участвующими в контроле качественного и количественного состава микроорганизмов кишечника, являются факторы естественной резистентности и иммунологической защиты, созревание которых происходит по мере взросления ребенка.