

УДК 616-008.87-053.2-085

КОРРЕКЦИЯ МИКРОБИОТЫ КАК НЕОТЪЕМЛЕМАЯ ЧАСТЬ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

И.В. Соловьева, И.В. Белова, Г.И. Григорьева, К.Я. Соколова, Т.П. Иванова, А.Г. Точилина, ФГУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной Роспотребнадзора»

Соловьева Ирина Владленовна – e-mail: lab-lb@yandex.ru

Проведено слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности включения авторских пробиотиков «LB-комплекс», «LL-комплекс» в алгоритмы ухода за 4088 новорожденными, в лечебные программы второго этапа выхаживания 3574 недоношенных новорожденных, в алгоритмы лечения 66 детей в возрасте 4–14 лет с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и атопическими дерматитами и в программы оздоровления 850 детей в детских дошкольных учреждениях. Доказана высокая эффективность включения авторских препаратов в лечебные и профилактические программы.

Ключевые слова: коррекция, дисбиотические нарушения, лечебные и профилактические программы, препараты-пробиотики.

Carried out is the blind placebo-control investigation of efficiency of introducing the author's probiotics (LB-complex, LL-complex) in the algorithms of care for 4088 newborns, in the therapeutic programs of the second stage of fostering of 3574 premature newborns, in the algorithms of treatment of 66 children aged 4 to 14 for gastrointestinal diseases and atopic dermatitis as well as in the programs of sanitation of 850 children in the children's preschool institutions. High efficiency of introducing the author's preparations in the therapeutic and prophylactic programs is proved.

Key words: correction, disbiotic abnormalities, therapeutic and prophylactic programs, medicine-probiotics.

Введение

В основе патогенеза многих заболеваний детского возраста лежат дисбиотические нарушения микробиоты. Наиболее представительным и значимым для человека является микробиоценоз желудочно-кишечного тракта. Чем тяжелее и длительнее протекает заболевание, тем существеннее сдвиги в составе кишечной микрофлоры, представители которой колонизируют пристеночную зону слизистой, где формируют микроколонию, образующие биопленку, находящуюся в тесной взаимосвязи с кишечной стенкой и составляющую с ней единый микробно-тканевый комплекс. Последний обладает сложной многоуровневой системой регуляции симбиотических взаимоотношений между микробными популяциями и клетками макроорганизма. В результате микроорганизмы оперативно получают информацию о состоянии внутренней среды организма человека и отвечают изменением метаболической активности, направленной и на нивелирование неблагоприятных сдвигов в гомеостазе человеческого организма.

В настоящее время активно обсуждается роль изменений состава и активности микробиоценозов в патогенезе широкого круга заболеваний человека, о чем свидетельствует постоянно возрастающее число публикаций по данной проблеме [1, 2]. Относительно недавно кишечная микрофлора, в частности бактерии толстой кишки, стали рассматриваться как основная детерминанта здоровья и заболеваний у людей [3].

Подтверждением этого тезиса является выпуск отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» [4], в котором представлен обширный список показаний для проведения микробиологического исследования микрофлоры просвета толстого кишечника при раз-

личных нозологических формах заболеваний, а также регламентировано обязательное включение пре- и пробиотиков в алгоритмы лечения заболеваний, отягощенных дисбиозом желудочно-кишечного тракта.

Цель работы: включение авторских пробиотических препаратов в алгоритмы лечения и профилактики различных нозологических форм заболеваний в педиатрической практике.

Материалы и методы

В ходе работы использованы созданные авторами уникальные жидкие бактериальные концентраты на основе гидролизатов: «LB-комплекс» – бактериальный концентрат четырех симбиотических штаммов – двух штаммов *B.bifidum*, *L.plantarum* и *L.fermentum*; «LL-комплекс», содержащий два штамма-продуцента *L.plantarum* и *L.fermentum*. Препараты обладают выраженной антагонистической активностью к патогенным и условно-патогенным бактериям и множественной антибиотикорезистентностью, недетерминированной плазмидами. Они выгодно отличаются от сухих форм пробиотиков тем, что в жидком субстрате клетки микроорганизмов находятся в активном состоянии и способны колонизировать желудочно-кишечный тракт уже через 2 часа после попадания в организм (сухие только через 8–10 часов, а процесс пищеварения у детей длится 4–6 часов). В жидких препаратах содержатся все метаболиты, являющиеся дополнительными лечебными факторами, а микробы сохраняют свои адгезивные свойства. Фруктоолигосахарид, входящий в состав авторских пробиотиков, способствует селективной стимуляции роста и активизации метаболизма молочнокислых бактерий.

В алгоритм по уходу за 4088 новорожденными (в МЛПУ «Родильный дом №4» и МЛПУ «Родильный дом №1») был

включен «LB-комплекс» по 2 мл в сутки. Для оценки эффективности программы были выбраны 97 детей из групп риска по развитию гнойно-воспалительных заболеваний, из которых в основную группу (с включением пробиотика) вошли 67 детей, 30 детей составили контрольную группу с плацебо. В Детской городской клинической больнице № 27 «Айболит» города Нижнего Новгорода 3574 ребенка в возрасте от 5 дней до 1,5 месяцев, находящиеся в отделении патологии новорожденных, получали «LB-комплекс» от 2 до 5 мл в сутки. Бактериологически обследовано 30 детей основной и 30 детей контрольной группы. 33 ребенка в возрасте 4–14 лет, находящиеся в гастроэнтерологическом отделении, получали «LL-комплекс» по 5 мл в сутки. Также в отделениях были выделены контрольные группы с плацебо 30 и 33 человека соответственно. «LB-комплекс» по 5 мл в сутки был включен в программы оздоровления 850 детей в возрасте 3–6 лет в 14 детских дошкольных учреждениях, расположенных на экологически депрессивных территориях г. Нижнего Новгорода.

Результаты и обсуждение

За последние годы значительно изменились взгляды на процесс колонизации кишечника здорового доношенного младенца. Если ранее считалось, что плод в утробе матери стерилен, то в настоящее время доказано, что первый контакт ребенка с микрофлорой матери начинается *in utero* за счет «феномена бактериальной транслокации» [2]. Массивное заселение микрофлоры желудочно-кишечного тракта ребенка начинается в интранатальном периоде и эта стадия называется «условно-асептической». Вторая стадия через 10–12 часов после рождения – стадия «нарастающего инфицирования» или «нарастающей колонизации». В этот период колонизация осуществляется гетерогенными микроорганизмами, в основном микроорганизмами матери (при условии раннего прикладывания к груди) или «микроорганизмами родильного дома». Поскольку ткани кишечника новорожденного богаты кислородом, то в первую очередь в нем идет активный рост аэробных и факультативно анаэробных бактерий, таких как стафилококки, энтерококки и кишечная палочка [5, 6]. Они быстро размножаются, поглощая кислород и создают при этом необходимые условия для роста микроаэрофилов и строго анаэробных бактерий. С 3–5-го дня наступает третья стадия трансформации микрофлоры, в результате которой происходит вытеснение молочнокислой флорой (бифидобактерии, лактобациллы, молочнокислые и фекальные стрептококки) других микроорганизмов. В это время молочнокислые бактерии становятся основной резидентной микрофлорой кишечника [7].

«LB-комплекс» был введен в алгоритм по уходу за новорожденными из групп риска по развитию гнойно-септических инфекций в физиологическом и обсервационном отделении. Их микрофлора характеризовалась наличием условно-патогенных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Citrobacter* spp. и др.) –

34,8% в значимых количествах (т. е. более 10^5 КОЕ/мл), энтерококков – 35%, стафилококков – 43,5%, причем условно-патогенные микроорганизмы в ассоциациях выделялись у 30,4% обследованных. Бифидобактерии отсутствовали у 43,3%, а лактобациллы у 29,9%. К 5-му дню бифидофлора в достаточных количествах (10^8 - 10^9 КОЕ/мл) сформировалась только у 26,6%, лактофлора – у 57%. У детей, получавших «LB-комплекс» с первых суток жизни снизилось частота встречаемости условно-патогенных форм, ассоциации выделялись в 20% случаев. Бифидофлора сформировалась у 73,3%, а лакто – у 83,4% (рис. 1а,б; 2).

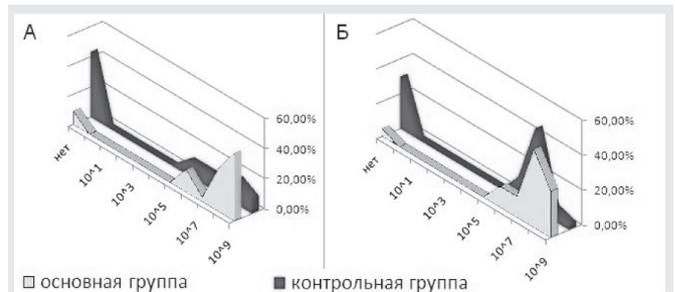


РИС. 1. Количество бифидобактерий (А) и лактобацилл (Б) у новорожденных на 3-5 сутки.

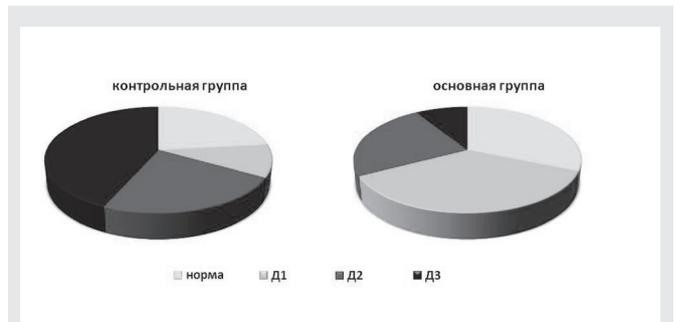


РИС. 2. Характеристика микрофлоры толстого кишечника детей по степени дисбиотических изменений на 4-5-й день после рождения.

У недоношенных детей и младенцев, получавших реанимационное пособие и интенсивную терапию, заселение микроорганизмами происходит медленно и установление резидентной микрофлоры задержано. Избыточный бактериальный рост является одним из главных факторов, содействующих бактериальной транслокации в кишечнике. Необходимость широкого использования антибактериальной терапии у недоношенных и больных детей способствует формированию штаммов с множественной антибиотикорезистентностью (часто госпитальных) и нарушению естественного процесса становления нормального микробиоценоза кишечника, что приводит иногда к выраженной диарее, а в дальнейшем к стойким нарушениям микрофлоры.

В отделении патологии новорожденных «LB-комплекс» получали дети на втором этапе выхаживания недоношенных. Бактериологические исследования, проведенные в

контрольной группе (на плацебо), показали, что у всех детей имелись выраженные нарушения микробиоценоза кишечника: дисбактериоз II (у 6,7% детей) и III степени (у 93,7% детей). Микрофлора характеризовалась отсутствием (у 53,3% лактобацилл и у 36,6% бифидобактерий) или сниженным содержанием анаэробного компонента на фоне значительного обсеменения условно-патогенными микроорганизмами. Наиболее часто выделялись *K.pneumoniae* – у 70% обследованных, *S.epidermidis* – у 40%, а также *C.albicans*, *S.aureus*, *E.aerogenes* и *P.mirabilis*. Ассоциации условно-патогенных микроорганизмов (2–4-го вида) встречались у 73,3% больных.

В опытной группе после курса лечения «LB-комплексом» ни у одного ребенка не было выявлено дисбактериоза III степени, в то время как в контрольной группе у части детей продолжали выявляться выраженные нарушения в микробном пейзаже (рис. 3).

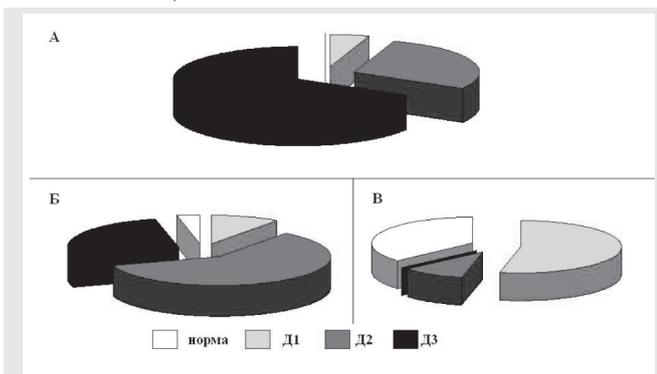


РИС. 3. Состояние микрофлоры кишечника недоношенных новорожденных при поступлении (А) и после курса лечения: базовая терапия с плацебо (Б) и базовая терапия с «LB-комплексом» (В).

После курса лечения бифидофлора и лактофлора в контрольной группе отсутствовала у 55% обследованных детей, в то время как в основной группе не было случаев отсутствия у детей молочной кислоты флоры. Бифидобактерии выделялись в достаточных количествах (10^8 – 10^{11} КОЕ/мл) у 86,5%, а лакто – у 100% обследованных (10^7 – 10^{11} КОЕ/мл) (рис. 4).

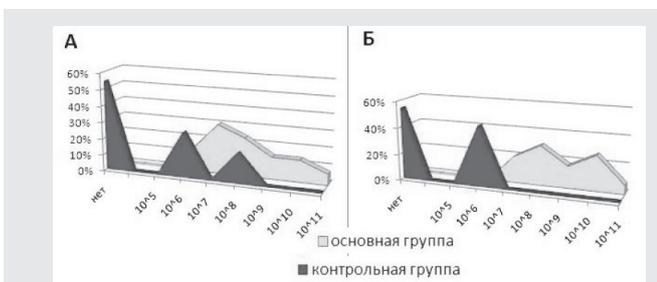


РИС. 4. Количество бифидобактерий (А) и лактобацилл (Б) у недоношенных новорожденных после курса лечения.

Опыт использования «LB-комплекса» показал его выраженную клиническую эффективность: улучшалось общее состояние детей, повышалась двигательная активность, ежесуточная прибавка массы тела возросла с 10,0–20,0 до

30,0–40,0 г. Ни у одного ребенка не отмечено побочных реакций. За период введения в комплексную терапию «LB-комплекса» в отделении в два раза снизилось количество детей с гнойно-септическими проявлениями (конъюнктивит, пиодермия, отит), ни у одного ребенка не наблюдали диарейный синдром.

В последние годы в педиатрической практике увеличилась частота дисбактериозов с избыточным ростом грибов рода *Candida*, причем у 10,4% больных выявляются признаки микогенной сенсибилизации. Реализация патологического процесса при неинвазивном кандидозе кишечника происходит за счет интенсивного размножения *Candida spp.* в просвете пищеварительной трубки, при этом индуцируется ступенчатое углубление дефицита облигатной микробиоты и присоединение микст-инфекции. Частота микст-инфекции при дисбиозе кишечника с повышенной пролиферацией грибов рода *Candida* по данным литературы составляет 63% [8]. При этом чаще обнаруживают ассоциацию со значительным количеством бактерий с так называемым протеолитическим основным путем метаболизма (условно-патогенными) – представителями семейства *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Bacillaceae* (*Clostridium spp.*). При применении и, особенно, перегрузке макроорганизма антибиотиками могут создаваться прочные ассоциации *Candida* с устойчивой или зависимой от антибиотиков патогенной микрофлорой.

При обследовании детей с гастроэнтерологической патологией и атопическими дерматитами у 77,3% детей был выявлен дисбактериоз, ассоциированный с *C.albicans*. (рис. 5). В алгоритм лечения детей с данной патологией был включен авторский препарат «LL-комплекс», обладающий выраженной антагонистической активностью в отношении *C.albicans*.

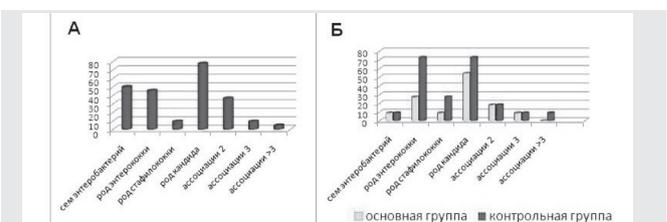


РИС. 5. Частота выделения УПМ до лечения (А) и после курса проведенного лечения в основной и контрольной группах (Б).

После курса лечения в основной группе (базовая терапия + «LL-комплекс») снизилось частота выделения *C.albicans* с 77,3% (в количестве более 10^4 КОЕ/мл) до 54,5% (в количествах 10^2 КОЕ/мл), тогда как в контрольной группе (базовая терапия + плацебо) частота выделения грибов осталась на том же уровне. В основной группе ассоциации условно-патогенных по три вида и более после проведенного курса лечения не выделялись ни у одного ребенка (рис. 5). Количество лакто- и бифидобактерий значительно выросло в основной группе по сравнению с контрольной (рис. 6).

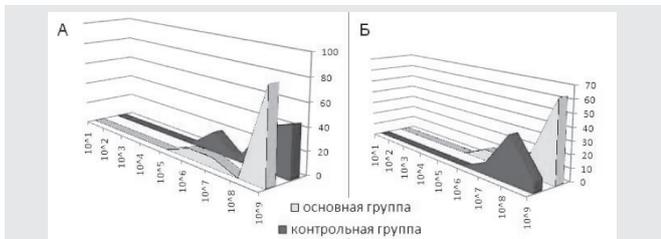


РИС. 6.
Количество бифидобактерий (А) и лактобацилл (Б) после курса лечения.

В последнее время число здоровых дошкольников уменьшилось в 5 раз и составляет около 10% контингента детей, поступающих в школу. Многолетние исследования по изучению структуры микробиоценозов, частоты возникновения их нарушений подтвердили чрезвычайно широкую распространенность дисбактериозов детей дошкольного возраста.

Оценка эффективности профилактической комплексной программы с включением «LB-комплекса» проводилась по результатам анализа показателей физического развития и первичной заболеваемости детей в ДОО. Отмечены позитивные сдвиги антропометрических показателей детей, прежде всего в динамике массы тела (МТ). Средние значения МТ детей до оздоровления составили $18,9 \pm 0,24$ кг и статистически значимо не различалась у детей сравниваемых групп ($p < 0,2$). Средний темп нарастания массы тела у детей оздоровительной группы составил 2,12 кг/год против 1,46 кг/год у детей контрольной группы. Физическое развитие детей, в питание которых не включался «LB-комплекс», отличалось средним ежегодным дефицитом прибавки массы тела около 660 грамм. Длина тела у детей оздоровительной группы также характеризовалась опережающим темпом прироста в среднем на 1,5 см/год. Оздоровление детей способствовало

снижению первичной заболеваемости в 2,2 раза. Продолжительность одного случая заболевания сократилась в группах здоровья в среднем на 40% (по отдельным ДОО на 57%), тогда как в контрольной лишь на 11%. При анализе отдаленных результатов (через три года) установлено, что у детей из групп оздоровления была более низкая восприимчивость к простудным заболеваниям. Отмечена хорошая переносимость «LB-комплекс» и полное отсутствие, каких-либо побочных эффектов.

Выводы. Проведенные исследования позволяют сделать вывод о целесообразности и высокой эффективности включения жидких пробиотиков на основе гидролизатов в комплексные программы профилактики и лечения дисбиотических состояний в педиатрической практике. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий кишечника в полиорганной патологии человека. М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2007. 64 с.
2. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. Под ред. Е.И. Ткаченко, А.Н. Суворова. СПб.: СпецЛит, 2007. 238 с.
3. Тутельян В.А., Попова Т.С. Новые стратегии в лечебном питании. М.: Медицина, 2002. 144 с.
4. Отраслевой стандарт ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (утв. Приказом МЗ РФ от 09.06.2003 г. № 231) М., 2003. 173 с.
5. Edwards C.A., Parret A.M. Intestinal flora during the first months of life: new perspective. Br. J. Nutr. 2002. Vol. 88 (11). P. 11-18.
6. Orrhagt K., Nord C.E. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breastfed infants. Acta Paediatr Suppl. Aug. 1999. Vol. 88 (430). P. 47-57.
7. Булатова Е.М., Богданова Н.М. Становление и роль микробиоты у детей. Современные подходы к диагностике и лечению дисбиоза кишечника в педиатрической практике. В кн: Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. Под ред. Е.И. Ткаченко, А.Н. Суворова. СПб.: ИнформМед, 2009. С. 175-223.
8. Шевяков М.А. Диагностика и лечение кандидоза кишечника. Сучасна гастроентерологія. 2004. № 3. С. 56–59.