

Место метабиотиков в коррекции дисбиоза кишечника

Статья в журнале "Вопросы практической педиатрии", апрель 2018

М.М.Гурова¹, А.И.Хавкин²

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

²Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е.Вельтищева РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва, Российская Федерация

Результаты проекта «Микробиом человека» позволили расширить наши знания о механизмах взаимодействия макроорганизма и микробиоты в норме и при развитии патологических состояний. Структурно-функциональные изменения со стороны кишечной микробиоты являются облигатным звеном развития любого патологического процесса в организме человека. Хилак форте, являющийся метаболическим пробиотиком (метабиотиком), содержит концентрат продуктов жизнедеятельности грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов — симбионтов толстой кишки без живых бактерий. Препарат продемонстрировал по результатам проведенных исследований высокие показатели эффективности в комплексном лечении острых кишечных инфекций, функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта, при атопическом дерматите. Имеющиеся результаты позволяют рассматривать метабиотики как группу препаратов с высоким терапевтическим потенциалом при коррекции дисбиотических нарушений у детей всех возрастных групп и взрослых.

Ключевые слова: микробиом человека, дети, микробиота, пробиотики, метабиотики

Для цитирования: Гурова М.М., Хавкин А.И. Место метабиотиков в коррекции дисбиоза кишечника. Вопросы практической педиатрии. 2018; 13(2): 70–76. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-2-70-76

В настоящее время благодаря результатам масштабных проектов по изучению микробиома («Проект человеческого микробиома», «Human Microbiome Project Consortium») произошло переосмысление роли «старых», а точнее, в свете проведенных и продолжающихся исследований — «новых» друзей, представителей микробного биоценоза, резидентов (симбионтов) человеческого организма. Взаимодействие собственной микробиоты и человека на геномном уровне с формированием общего банка генов — метагенома и на метаболическом уровне с созданием центральных (общих) и дополнительных (в большей степени зависящих от индивидуальности микробиома) метаболических путей определяет роль микробиоты в поддержании биохимического, метаболического и иммунного равновесия макроорганизма¹.

Благодаря количественному превосходству микроорганизмов человек получает генетический набор, превосходящий собственный более чем в 200 раз, обладающий огромным потенциалом вероятных генетических вариаций и функциональной активностью². Дополнительные возможности, получаемые человеком от данного симбиоза, определяются основными характеристиками микробиома, включающими:

- огромное видовое разнообразие микроорганизмов;

- варьирование степени разнообразия в зависимости от эпитопа — наибольшая в ротовой полости и дистальном отделе кишечника, наименьшая — эпитоп влагалища;
- вариабельность состава микробиоты определяет особенности структурно-функциональной организации и метаболической активности;
- структурно-функциональная организация и метаболическая активность остаются относительно стабильными до тех пор, пока сохраняется стабильность состава микробиоты (прежде всего, кишечной);
- микробиота претерпевает значительные изменения при болезненных состояниях.

Полученные данные открывают перспективы для изучения этиологии, понимания механизмов патогенеза, разработки подходов к лечению и профилактике функциональных и хронических заболеваний человека.

Взаимодействие микробиота—человек в своем развитии подчиняется филогенетическим и онтогенетическим закономерностям. В отличие от филогенетического развития (обусловленного возрастом изменения состава микробиоты — микробной сукцессии), онтогенетическое развитие может изменяться под воздействием внешних и внутренних факторов, влияющих на функционирование метагенома, благодаря большей пластичности и изменчивости генного пула микробиоты^{1,2}. К эндогенным факторам, влияющим на становление микробиома, относятся особенности функционирования рецепторного аппарата слизистых оболочек, состояние иммунной и нервной системы, активность ферментов пищеварительного конвейера, состояние моторной функции пищеварительной системы и др.³. Экзогенные факторы включают особенности питания беременной женщины и новорожденного, способ родоразрешения, воздействие антибиотиков, ксенобиотиков, стрессов и т.п. (рис. 1).

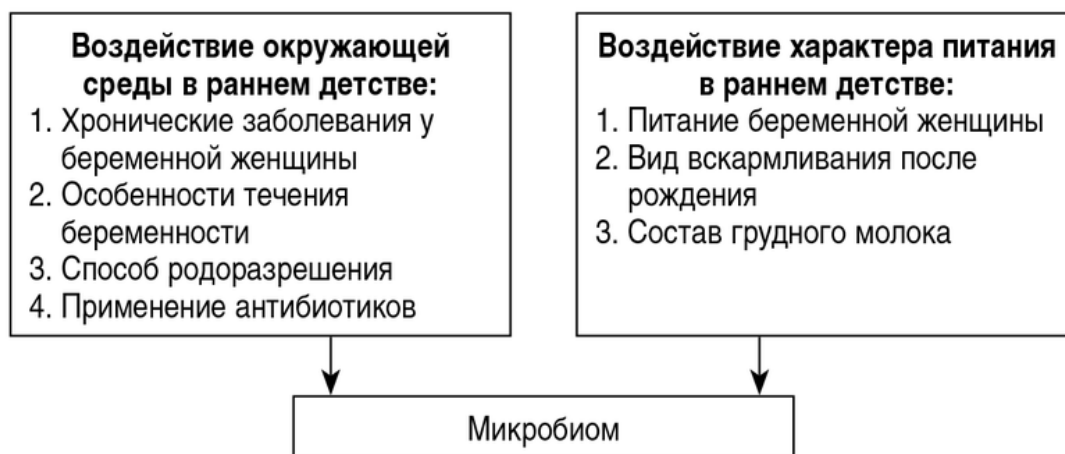


Рис. 1. Взаимосвязь между микробиотой кишечника, окружающей средой и питанием в раннем детстве.

При возникновении «структурных» изменений со стороны микробиоты происходит ряд функциональных нарушений, которые при длительном существовании становятся облигатным звеном любого патологического процесса в организме, реализующегося через изменение спектра короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). Начальные изменения связаны с нарушением состояния защитного комплекса кишечного барьера, поддерживающего целостность гомеостаза,

способствующего конкурентному подавлению патогенов и поддержанию контролируемой воспалительной реакции в кишечнике для противодействия возбудителям кишечных инфекций^{3,4}.

В случае патологических изменений меняется спектр КЦЖК, уникальный для каждого микробного сообщества в кишечнике, благодаря эволюционно сложившемуся набору генов, влияющему на степень полноты ферментации неперевариваемых пищевых волокон⁴. В результате вместо локального контролируемого воспаления развивается системная воспалительная реакция, инициированная повышенным поступлением липополисахарида (ЛПС) во внутреннюю среду организма, взаимодействием с CD14 и Толл-подобными рецепторами 4, с последующей повышенной продукцией провоспалительных цитокинов⁵⁻⁷ (рис. 2)

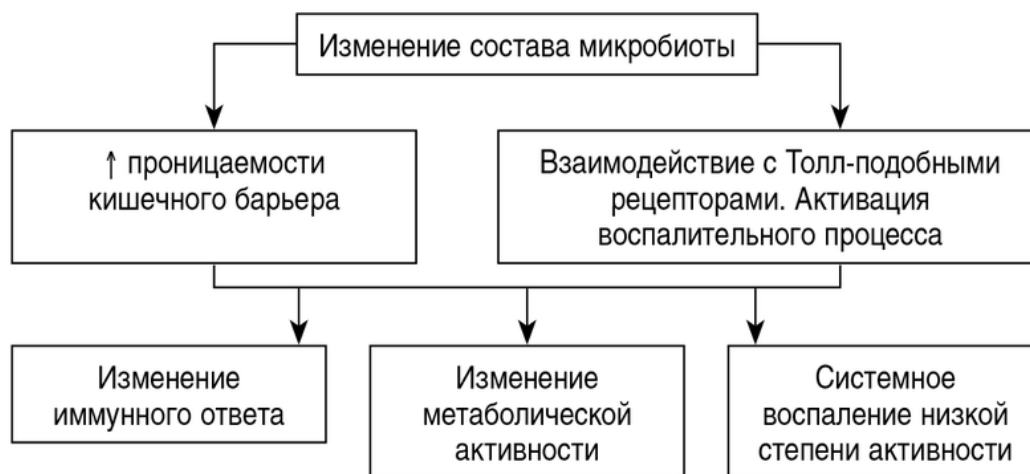


Рис. 2. Системные изменения в организме, происходящие в ответ на изменения в составе кишечного микробиома.

Все вышеперечисленное предполагает участие микробиоты, в случае возникновения качественных и/или количественных изменений⁸:

- в качестве фактора риска (предрасположенности), этиологического фактора в возникновении острых и хронических заболеваний;
- в патогенезе заболеваний, агравирова патологические сдвиги и клинические проявления;
- в качестве дополнительного фактора, влияющего на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных препаратов и, как следствие, на успешность лечения патологических состояний⁹;
- как мишень терапевтического воздействия при использовании про- и пребиотиков.

В связи с этим очевиден интерес к группе препаратов про- и пребиотиков, направленных на восстановление состояния кишечной микробиоты и ее функциональной активности и обладающих высокой степенью безопасности. К экспериментально подтвержденным эффектам применения отдельных штаммов пробиотиков относятся:

- антимикробная защита, благодаря прямому антимикробному эффекту дефензинов (антимикробных пептидов)¹⁰; предотвращению возможности адгезии и инвазии (синтез молочной кислоты, КЦЖК, перекиси водорода, сероводорода)¹¹; нейтрализации токсинов вирусов и бактерий¹¹;

- уменьшение проницаемости кишечного барьера за счет стимуляции секреции муцина, укрепления цитоскелета клеток кишечного эпителия, инициации синтеза и активации рецептора эпителиального фактора роста (EGF), увеличение синтеза гормоноподобных веществ, усиливающих процессы регенерации эпителия¹²;
- иммуномодулирующее действие, реализующееся на уровне эпителия, дендритных клеток, моноцитов/макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток. В результате повышается продукция иммуноглобулинов, особенно IgA, фагоцитирующих клеток и натуральных киллеров^{13,14}.

Эффективность пробиотиков является штаммоспецифичной и определяется устойчивостью к агрессивным средам пищеварительного тракта (соляной кислоте, протеазам поджелудочной железы, желчи). Если повышение выживаемости бактерий имеет техническое решение (применение защиты — капсулирование, повышение выживаемости бактерий за счет увеличения их количественного содержания в препарате), то проблема безопасности в связи с увеличением числа иммунокомпрометированных пациентов и недостаточно изученными отдаленными эффектами остается актуальной^{1,15}. Кроме того, на положительный потенциал пробиотических препаратов, даже при подтвержденной эффективности, оказывают влияние дополнительные факторы — одновременный прием других препаратов (антибиотики), физико-химические особенности отдельных компартментов пищеварительной системы, включая кислую среду желудка, протеолитическую активность пищеварительных секретов желудочно-кишечного тракта, особенности моторики и др.¹⁶.

При сравнении пробиотической активности гомопробиотических штаммов лактобацилл, бифидобактерий, инактивированной нативной культуры и жидкой питательной среды на скорость восстановления кишечного микробиоценоза большие показатели были установлены у надосадочной жидкости, содержащей метаболиты бифидо- и лактобактерий, в улучшении состояния микробиоценоза¹⁷. Фармакологически активные компоненты продуктов жизнедеятельности кишечных бактерий могут не только подавлять рост патогенных бактерий, стимулируя развитие собственной флоры, но и влиять на генетические, эпигенетические, физиологические функции организма¹⁸. К таким продуктам жизнедеятельности, играющим роль сигнальных молекул, относятся бактериоцины, короткоцепочечные жирные кислоты, биосурфактанты, полисахариды, пептидогликаны, технические кислоты, липо- и гликопротеины, витамины, антиоксиданты, различные протеины, в том числе ферменты, лектины, пептиды с различной активностью, аминокислоты, факторы роста и адгезии и др.¹⁹.

Препаратом, содержащим метаболиты (пробиотик метаболитного типа), является Хилак форте. Особенностью препарата является наличие в его составе метаболитов кишечной микробиоты — КЦЖК и молочной кислоты, полученных от четырех видов полезных бактерий (*Lactobacillus helveticus*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecalis*). Биологическая активность 1 мл препарата Хилак форте соответствует активности примерно 100 млн (107–109) живых микроорганизмов^{20,21}.

Активность препарата исследовалась при функциональных заболеваниях ЖКТ, острой инфекционной патологии (острые гастроэнтериты), для профилактики осложнений антибиотикотерапии (антибиотик-ассоциированная диарея) (таблица).

Таблица. Результаты исследований, оценивающих эффективность метаболитического пробиотика Хилак форте при различных патологических состояниях у детей

Авторы	Патология, при которой применялся Хилак® форте	Результат
Урсова Н.И., Римарчук ГВ, Савицкая КИ., 1999 ²²	Хронические запоры	При дополнительном назначении Хилак-форте к базисной терапии — нормализация частоты дефекаций у 81% пациентов, консистенции стула — у 90,4% пациентов. Нормализация количественного содержания бифидо-, лактобактерий, кишечной палочки и энтерококков
Леонтьева Н.И., Щербаков И.Т., Партин О.С. и соавт., 2001 ²³	ОКИ	Сокращение продолжительности интоксикации, диспепсических явлений на 1,3 дня по сравнению с контрольной группой, более быстрая нормализация стула
Аваков А.А., Гаврилов АФ, Щербаков ИТ, Соловьева АИ., 2004 ²⁴	Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника	Быстрое исчезновение симптомов интоксикации, кишечной диспепсии, нормализация стула. Стимуляция репаративных процессов — увеличение толщины СО толстой кишки, высоты эпителия и глубины крипт, увеличение числа митозов

в клетках крипт.

Пастухова В.А., Зайцева О.В., Ардатская М.Д., 2007²⁵

Комплексное
лечение детей
с атопическим
дерматитом

88 детей 1–6 лет:
44 ребенка
дополнительно
к стандартной
терапии АД получали
Хилак форте
в возрастных
дозировках (основная
группа), 44 ребенка
получали стандартную
терапию (контрольная
группа).
Продолжительность
приема препарата 1–
2 мес.
Результаты:
— Уменьшение
активности АД на 14,7
баллов против 9,0 в
группе контроля
— Улучшение
состояния
микробиоценоза
толстой кишки
по сравнению
с группой контроля
(число детей
с дисбактериозом
кишечника 2–3 ст.
уменьшилось на 37%
против 24%
в контрольной группе)
— Повышение общего
содержания КЖК
по сравнению
с контрольной
группой — до $6,27 \pm$
 $1,43$ мг/г против $5,59 \pm$
 $1,24$ мг/г

Плоскирева А.А., Усенко Д.В., Горелов А.В., 2010²⁶

Комплексная терапия острых респираторных заболеваний у детей с помощью антибиотиков

104 ребенка со среднетяжелыми и осложненными формами ОРЗ в возрасте 0–13 лет. 32 пациента дополнительно получали Хилак форте (в возрастных дозировках, 8–10 дней), 22 пациента — Виферон. 20 — Генферон, 30 детей (группа сравнения) — не получали дополнительного лечения.

Результаты:

— Сокращение длительности интоксикационного синдрома ($3,7 \pm 0,3$ против $4,6 \pm 0,4$ сут в группе сравнения, $p = 0,049$)
— Нормализация уровня бифидобактерий к концу лечения в 62,5%, лактобактерий — у 28,2% больных, энтерококков — 28,1%, элиминация стафилококков, Proteus, Clostridium, в два раза реже обнаруживали повышенные титры дрожжеподобных грибов (с 46,9 до 21,9%), несмотря на антибактериальную терапию.
— Повышение неспецифической резистентности

организма путем развития адаптационных реакций сопоставимое с результатами приема Виферона и Генферона.

Мазанкова Л.Н., Ильина Н.О., Бегиашвили Л.В., 2010²⁷

ОКИ (вирусной этиологии) — легкие и средне-тяжелые формы

44 ребенка 1–3 лет: 24 ребенка дополнительно к стандартной терапии ОРИ получала Хилак форте в возрастных дозировках 7 дней (основная группа), 30 детей получали стандартную терапию + Бифидумбактерин (контрольная группа).
Результаты:
— Сокращение лихорадочного периода — до $1,95 \pm 0,65$ дня против $3,1 \pm 0,60$ — в группе сравнения.
Уменьшение продолжительности диарейного синдрома — $3,58 \pm 0,97$ дня против $4,13 \pm 1,01$ — в группе сравнения.
— Сокращение сроков госпитализации — $4,6 \pm 1,25$ дня в основной группе ($5,7 \pm 1,06$ — в группе сравнения).
— Нормализация общего уровня КЖК в основной группе.

Михайлова Е.В., Каральский С.А., Левин Д.Ю., Шведова Н.М., 2015²⁹

ОКИ ротавирусной этиологии, среднетяжелые формы

71 ребенок 6 мес.— 3 лет: 46 детей дополнительно к стандартной терапии получали Хилак форте в возрастных дозировках (основная группа), 25 детей получали стандартную терапию (контрольная группа).

Результаты:

— Уменьшение продолжительности гипертермии — в среднем 2,5 дня, в группе сравнения — 4 дня ($p < 0,05$).
— Сокращение продолжительности диарейного синдрома — 3 суток против 5 дней в контрольной группе.
— Сокращение сроков госпитализации до $5,3 \pm 1,44$ дней в основной группе ($5,9 \pm 1,23$ дня в группе сравнения)

Погорелова О.О., Горелов А.В., Усенко Д.В., Плоскирева А.А., 2015³⁰

Комплексная терапия острых респираторных заболеваний у детей на фоне антибиотикотерапии

60 детей 1–5 лет: 30 детей дополнительно к стандартной терапии ОРВИ получала Хилак форте в возрастных дозировках (основная группа), 30 детей получали стандартную терапию (контрольная группа).

Результаты:

— Сокращение сроков госпитализации $5,3 \pm 0,8$ дня против $6,7 \pm 0,8$ сут, $p < 0,001$ в

группе сравнения.
— Снижение частоты
бактериальных
осложнений (43%
против 70%). У 66,6%
детей после
окончания
применения Хилак-
форте повысился или
нормализовался
уровень sIgA

ААД — антибиотик-ассоциированная диарея, АД — атопический дерматит, КЖК — короткоцепочечные жирные кислоты, ОКИ — острые кишечные инфекции, ОРЗ — острые респираторные заболевания, ОРИ — острая респираторная инфекция, СО — слизистая оболочка, sIgA — секреторный иммуноглобулин А.

Поскольку в Хилак форте нет живых микроорганизмов, препарат характеризуется кислото- и антибиотикоустойчивостью. Выпускается в жидком виде и дозируется каплями. Детям в возрасте до 1 года назначается по 15–30 капель (в зависимости от возраста) 3 раза в день. Показана хорошая переносимость препарата, независимо от возраста, у детей раннего возраста, у беременных и кормящих женщин^{31,32}.

В настоящее время фирма-производитель выпустила новую удобную лекарственную форму препарата — саше с индивидуальной дозой для детей (1,1 мл) и для взрослых (2,2 мл); также в продажу поступил препарат с вишневым вкусом во флаконах 100 и 30 мл.

Таким образом, многочисленные клинические исследования позволяют сделать вывод о высоких показателях эффективности и терапевтическом потенциале метабиотиков в коррекции дисбиотических нарушений во всех возрастных группах. Кроме этого, спектр показаний для назначения препарата включает органические и функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, энтерогенные заболевания гепатобилиарной системы, заболевания кожи аллергического характера (крапивница и эндогенно обусловленная хроническая экзема) и острые кишечные инфекции. Из-за отсутствия в составе живых бактерий препарат идеально подходит для совместного использования с антибиотиками и имеет соответствующее показание.

HLKF-RU-00334-Doc-Pharm

Статья подготовлена при поддержке ООО «Тева»,
115054, Россия, Москва, ул. Валовая 35,
тел.: +74956442234,
факс: +74956442235, www.teva.ru