МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА РЕБЕНКА И ЗДОРОВЬЕ

ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?

Исследования последних лет доказывают важность влияния микрофлоры кишечника на здоровье человека. В особенностях формирования и сохранения кишечной микробиоты у младенцев нам помогла разобраться главный педиатр ЦФО, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО доктор медицинских наук, профессор Ирина Николаевна Захарова.

— Уважаемая Ирина Николаевна, что такое микробиота человека и чем она характеризуется у детей первого года жизни?

— Микробиота человека – это сообщество микробов, которые обитают в открытых полостях человеческого организма. Есть микробиота кожи, полости рта, различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Сегодня ученые подробно изучают микробиоту человека, считая, что ее состояние оказывает большое влияние на здоровье всего организма в целом, а нарушения микробиоты – дисбиоз способствует формированию различных патологических состояний.

История изучения кишечной микробиоты насчитывает более трех столетий. Еще в 1681 г. Антони ван Левенгук обнаружил микроорганизмы в фекалиях и выдвинул гипотезу о совместном существовании различных видов микроорганизмов в ЖКТ. В 1850 г. Луи Пастер создал теорию о функциональной роли бактерий в процессе пищеварения, а Р. Кох продолжил исследования в этом направлении и разработал методику разграничения болезнетворных и полезных микроорганизмов. Учение о роли симбионтной микрофлоры в организме человека связано с именем великого русского ученого, лауреата Нобелевской премии И.И. Мечникова, который в 1888 г. научно обосновал теорию о том, что в кишечнике человека обитает комплекс микроорганизмов, обладающих «аутоинтоксикационным эффектом». Он полагал, что введение в ЖКТ «здравословных» бактерий способно стабилизировать действие кишечной микрофлоры и противодействовать интоксикации. Существенный вклад в изучение микрофлоры человека внес немецкий ученый Альфред Ниссле, который с 1912 г. активно занимался изучением бактерий. Им же в 1916 г. был впервые предложен термин «дисбактериоз». Второе дыхание учение о кишечной микрофлоре получило уже в 70-е гг. XX в., во многом благодаря работам А.М. Уголева, который определил дисбактериоз кишечника как изменение качественного и количественного состава бактериальной флоры, возникающее под влиянием различных факторов: питания, изменения перистальтики кишечника, возраста, воспалительных процессов, лечения антибактериальными препаратами, стресса, тяжелых соматических заболеваний.

Прошли годы. Новая эпоха в изучении кишечной микробиоты наступила несколько лет назад и связана с появлением молекулярно-генетических методов исследования, перевернувших старые представления о микробиоте кишечника. По инерции часть врачей еще продолжает назначать бактериологический анализ кала на дисбактериоз. Недостатки культурального метода исследования фекалий: дороговизна, длительность и трудоемкость, зависимость результата от техники сбора, вариабельность нормы, низкая разрешающая способность (100 жизнеспособных бактериальных клеток), а главное – большинство микроорганизмов в кале являются некультивируемыми. Активное внедрение молекулярно-генетических технологий в практику микробиологических исследований позволило получить новую информацию о составе и свойствах интестинальной микробиоты у людей разного возраста. В последние годы был разработан метод полимеразной цепной реакции, позволяющий не только быстро и достоверно определить видовую принадлежность выделяемых микроорганизмов, но и проводить их количественную оценку непосредственно в исследуемом материале без этапа культивирования. К основным преимуществам молекулярно-генетических методов исследования относятся: высокая специфичность, чувствительность (позволяют выявить единичные клетки бактерий и вирусы), прямое определе-

ние наличия возбудителя, универсальность, высокая скорость получения результатов. С внедрением метода секвенирования ДНК (1999) – определения нуклеотидной последовательности генов 16S РНК – удалось установить, что только 10% микрофлоры кишечника культивируется. Это значит, что наши представления о микрофлоре кишечника безнадежно устарели. Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволил установить, что в кишке живет около тысячи видов микроорганизмов, 99% из них – это анаэробы, состав которых существенно отличается от того, который ранее представлялся по данным посева. Согласно данным Национального института здоровья США (National Institutes of Health, NIH), только 10% клеток, входящих в состав человеческого организма, являются собственно человеческими клетками, а остальные 90% принадлежат бактериям, населяющим различные биотопы человека. Таким образом, гомо сапиенс является «суперорганизмом», в котором сосуществует большое количество различных организмов. В 2008 г. был запущен глобальный проект «Микробиом человека», ставивший своей целью расшифровку генома бактерий, населяющих организм человека. Термин «микробиом» был впервые внедрен в 2001 г. для обозначения коллективных геномов микробиоты. Расшифровкой генома бактерий, населяющих ЖКТ, занимается Европейский консорциум MetaHIT. Уже расшифровано около 3 млн генов, что примерно в 150 раз больше набора генов человека. Результаты проекта позволят исследовать взаимосвязи этих генов, состояния здоровья человека, развития заболеваний и его фенотипа. В 2010 г. в исследование метагенома человека также активно включились российские ученые. По версии журнала Science, расшифровка метагенома человека входит в число величайших научных открытий последнего десятилетия. Удалось установить, что по составу микрофлоры всех людей можно разделить на три энтеротипа, каждый из которых включает множество видов бактерий, вне зависимости от места проживания, состояния здоровья или возраста. Исследователи объединили популяции бактерий в кластеры, названные согласно доминирующим в них родам. Данное открытие можно сравнить с делением людей на группы крови. Bacteroides являются доминирующими у первого энтеротипа, Prevotella преобладает у второго энтеротипа, а Ruminococcus – у третьего. Так, энтеротип Bacteroides отличается активностью в отношении разложения углеводов, а также способствует выработке витаминов С, В2, В5. Можно предположить, что первый энтеротип будет реже страдать сахарным диабетом, атеросклерозом, либо его старт начнется в более позднее время. Ruminococcus, наоборот, улучшают всасывание углеводов и повышают уровень сахара в крови. Они синтезируют фолиевую кислоту и витамин В1. Бактерии Prevotella в процессе жизнедеятельности разрушают защитный слизистый покров, что, вероятно, предрасполагает к дефектам слизистой кишечника. Следовательно, наличие определенного энтеротипа позволит прогнозировать особенности обмена веществ и указывать на предрасположенность к определенным заболеваниям.

С нарушенной микробиотой кишечника ассоциируется широкий спектр заболеваний: инфекции, диарея, язвенная болезнь, рак желудка, толстой кишки, ожирение, мальабсорбция, сахарный диабет, пищевая аллергия, бронхиальная астма, воспалительные заболевания кишечника, кишечная колика, синдром раздраженного кишечника, поведенческие нарушения. Это обусловлено тем, что микробиота кишечника участвует в разнообразных физиологических функциях организма: защитной, пищеварительной, детоксикационной и антиканцерогенной, синтетической, генетической, иммуногенной, в регуляции обмена холестерина и оксалатов, в формировании как местного (активация продукции иммуноглобулинов класса А (IgA), фагоцитарной активности), так и системного иммунитета. Само наличие бактерий в кишечнике приводит к постоянному антигенному тренирующему эффекту. В этом смысле кишечник можно образно назвать самым большим «иммунным органом» человека. В слизистой кишечника локализовано около 80% иммунокомпетентных клеток. Еще один факт, свидетельствующий о важной роли микробиоты кишечника: около 20% питательных веществ, поступающих в него, 10% энергии, вырабатываемой организмом человека, расходуются на питание интестинальной микрофлоры.

Основная защитная роль микробиоты кишечника у младенцев реализуется за счет наиболее многочисленной ее части – бифидобактерий. К факторам, влияющим на становление кишечной микробиоты у младенцев, относятся микробиота матери (вагинальная, кишечная, кожная), окружающая среда, условия родов и способ родоразрешения, гестационный возраст.

Присутствие условно-патогенной флоры в кишечнике не только способствует стимуляции иммунной системы, но и в ряде случаев сопровождается появлением признаков воспаления в слизистой кишки. В этой связи мы часто задаем себе вопрос: является ли воспаление в кишке отражением процесса адаптации, т. е. физиологическим, или свидетельствует о срыве адаптации и поражении слизистой, т. е. патологическим? Одним из возможных маркеров воспаления в кишечнике может служить уровень кальпротектина в кале. Кальпротектин – белок, отражающий степень гранулоцитарной инфильтрации слизистой оболочки, свойственной воспалению. Проведенное в 2010 г. N. Kapel и соавт. исследование уровня кальпротектина у здоровых доношенных и недоношенных младенцев показало повышенный уровень этого белка при некротическом энтероколите, инфекциях, аллергии, аутоиммунной энтеропатии, а пониженный уровень — у детей с врожденными аномалиями энтероцитов. Исследование кальпротектина в кале детей первых месяцев жизни с младенческими кишечными коликами и без них, проведенное J.H. Roads и соавт. (2009), показало, что кальпротектин повышен у всех детей, что косвенно подтверждает наличие слабой степени воспаления слизистой кишечника в этом возрасте. Однако у детей с кишечными коликами уровень кальпротектина оказался выше, чем в контрольной группе, более чем в два раза. С помощью молекулярно-генетического метода авторы обнаружили, что у всех детей с коликами имеются дисбиотические изменения, в частности более частое присутствие Klebsiella. На основании полученных данных был сделан вывод о важной роли альтерации кишечной микробиоты и связанным с ней воспалением слизистой оболочки кишечника в генезе кишечных колик у младенцев.

Хочу отметить, что только в нашей стране и всем постсоветском пространстве врачи очень любят лечить дисбиоз, а методы, которые используют для его коррекции, вызывают огромные опасения. К сожалению, в недавно созданных Стандартах лечения дисбиоза рекомендовано применять антибиотики. Соответственно, такое лечение способствует уничтожению не только патогенных микробов, но и полезных микробов, которые необходимы для полноценного формирования микробиоты.

Условно патогенная флора у детей первых 1,5–2 лет жизни должна присутствовать в кишке, ее ни в коем случае убивать нельзя, т. к. она влияет на формирование иммунного ответа организма ребенка, особенно в период временной транзиторной иммунологической недостаточности, которая свойственна детям первых лет жизни. Поэтому чем более разнообразна микробиота кишечника младенца, тем более здоровым будет расти ребенок. Уничтожение микроорганизмов в кишечнике с помощью антибиотиков способствует развитию тяжелой аллергии, язвенного колита и болезни Крона. Поэтому я хочу особенно сделать акцент на том, что педиатры не должны назначать антибиотики для коррекции дисбиоза. Руки прочь от микробиоты!

— А как влияет на формирование микробиоты кишечника сам процесс рождения ребенка?

— Процесс рождения ребенка очень важен для формирования микробиоты ЖКТ. Если ребенок проходит родовые пути в течение 12–14 ч, родоразрешение происходит естественным путем, то ЖКТ младенца одновременно заселяется различными микроорганизмами от матери, что способствует формированию защиты от инфекций, снижению риска развития аллергии. Если ребенок родился при помощи кесарева сечения, он не получает одномоментно в процессе родов микробов, в дальнейшем это часто приводит к развитию аллергии.

— К каким патологиям может приводить нарушение интестинальной микробиоты, какие заболевания возникают на этом фоне?

— В последние годы огромный интерес к микробиоте кишечника у врачей различных специальностей. Большое количество различных болезней связывают с нарушенной интестинальной микробиотой. Например, болезни с нарушением поведения ребенка – расстройства аутистического спектра. Дети, страдающие ранним детским аутизмом, имеют массу гастроэнтерологических нарушений, проявляющихся в виде отказа от еды, запоров, рвоты, поноса и др. В настоящее время в лечении детей с аутистическими расстройствами особое внимание уделяют диете с исключением белка коровьего молока, глютена, лактозы и глутамата. Также сегодня ученые предпринимают попытки лечения аутистов с помощью применения Bacteroides fragilis.

— Каковы основные функции микробиоты человека?

— Стоит отметить, что микробиота выполняет очень важные функции в организме человека: защитную, пищеварительную, детоксикационную; синтез витаминов, способствует регуляции обмена холестерина. Главная роль микробиоты – иммуногенная, поскольку кишечник – главный орган иммунной системы.

— В чем заключается принцип лечения дисбиотических нарушений и выбор пробиотиков?

— В настоящее время проводится огромное количество рандомизированных клинических исследований, а также метаанализы (III–IV уровень доказательной медицины). Главное – нужно помнить, что пробиотики, которые мы назначаем детям для восстановления интестинальной микробиоты, должны обладать доказанной безопасностью и эффективностью. Мы должны применять пробиотики у детей с доказанными свойствами, точно понимая действие каждого штамма, особенно это касается новорожденных детей. В настоящее время изучается штамм-специфичность, т. е. возможное использование конкретного штамма в лечении конкретной болезни. Например, получены результаты применения штамма Lactobacillus rhamnosus (LGG) в профилактике рекуррентных инфекций респираторного тракта, при лечении острого гастроэнтерита, антибиотик-ассоциированной диареи, гастроинтестинальной аллергии. В Протокол ведения детей с острым гастроэнтеритом Европейского общества педиатров, гастроэнтерологов, гепатологов и детских нутрициологов (ESPGHAN), утвержденный в Иерусалиме в 2014 г., вошли 4 штамма микроорганизмов: Saccharomyces boulardii, Lactobacillus rhamnosus (LGG), Lactobacillus reuteri и Lactobacillus acidophilus LB. При антибиотикоассоциированной диарее применяются Saccharomyces boulardii и Lactobacillus rhamnosus (LGG), а при непереносимости лактозы – термофильный стрептококк (Streptococcus thermophilus) и болгарская палочка.

— Каковы последние современные тенденции в разработке и применении пробиотических препаратов у детей раннего возраста?

— Сегодня наше внимание привлекают мультиштаммовые пробиотические препараты, которые оказывают комплексное воздействие в лечении функциональных нарушений ЖКТ у детей раннего возраста. Чтобы разобраться в эффективности таких препаратов, мы провели исследование на базе одной из поликлиник Москвы. Свой выбор мы остановили на препарате нового поколения Бак-Сет Беби, который является мультиштаммовым пробиотиком, созданным в Великобритании. Сегодня он зарегистрирован в России. В его состав включены Lactobacillus casei, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus acidophilus, 3 вида бифидобактерий – Bifidobacterium breve, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium longum, а также термофильный стрептококк (Streptococcus thermophilus), способствующий усвоению лактозы. В качестве стимулятора роста собственной полезной микрофлоры кишечника добавлены пребиотики – фруктоолигосахариды. Необходимо подчеркнуть тот факт, что все штаммы, входящие в состав препарата, имеют оригинальное происхождение и включены в перечень европейского качества, что доказывает высокий уровень безопасности. Поэтому мы очень рады, что к нам наконец-то поступил этот препарат.

— Существует распространенное мнение, что бактерии не выдерживают кислую среду желудка и, соответственно, не оказывают должного действия в кишечнике. А что можно сказать о препарате Бак-Сет Беби?

— Все штаммы, входящие в состав препарата Бак-Сет Беби, абсолютно кислотоустойчивы и сохраняют высокую активность в кишке.

— С какого возраста можно применять Бак-Сет Беби у детей?

— Одним из достоинств препарата является то, что применять его можно с первых дней жизни ребенка.

— Ирина Николаевна, мы знаем, что, прежде чем применение Бак-Сет Беби стало разрешено на территории России, препа-

рат исследовался за рубежом. Не могли бы вы рассказать о результатах, полученных в ходе зарубежных исследований, и о результате вашего собственного исследования?

— Да, безусловно, препарат Бак-Сет Беби имеет клинически доказанную эффективность, полученную в ходе различных исследований. Одно из них проведено в Иране. Авторы изучали возможность применения пробиотика Бак-Сет Беби при запорах у детей. Исследование было выполнено в соответствии с канонами доказательной медицины – с препаратом Бак-Сет Беби сравнивали плацебо и препарат контроля. Авторами было доказано положительное влияние пробиотика Бак-Сет Беби.

В Амбулаторно-поликлиническом центре №133 г. Москвы (главный врач к.м.н. С.И. Лазарева), являющемся клинической базой кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, нами проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с целью оценки клинической эффективности мультиштаммового пробиотика Бак-Сет Беби (Probiotics International Ltd., Великобритания). Работу курировал доцент кафедры, заведующая КДО к.м.н. Н.Г. Сугян. В исследование были включены 45 детей в возрасте от рождения до одного года с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта (ФН ЖКТ), развившимися на фоне перехода на искусственное вскармливание или введения прикорма в рацион питания ребенка (основная группа – 30 детей, контрольная – 15 детей). Дети основной группы получали пробиотик Бак-Сет Беби по одному саше один раз в день за 15 мин до еды в течение 14 дней. Дети контрольной группы – плацебо (мальтодекстрин) по одному саше один раз в день за 15 мин до еды в течение 14 дней. Длительность наблюдения детей основной и контрольной групп составила 21 день.

Оценка клинической динамики проводилась на основании данных осмотра врача и заполненных матерями анкет по следующим критериям: — переносимость пробиотика, аппетит; — динамика клинической симптоматики: изменение частоты и консистенции стула, выраженность других клинических проявлений функциональных нарушений ЖКТ: кишечных колик, метеоризма, срыгиваний; — динамика лабораторных показателей (копрограмма, метаболическая активность кишечной микрофлоры, определяемая методом газожидкостной хроматографии на основании общего содержания короткоцепочечных жирных кислот, абсолютного и относительного содержания каждой кислоты (уксусная, пропионовая, масляная, капроновая, валериановая), АИ, содержание изокислот).

Исследование метаболической активности кишечной флоры проводилось профессором М.Д. Ардатской. Этот метод оценки состояния микробиоты кишечника основан на изучении метаболитов микрофлоры, в частности короткоцепочечных жирных кислот (КЖК). Отдельные кислоты продуцируются различными родами сахаролитической микрофлоры толстой кишки в процессе микробного пищеварения. Кислоты с разветвленной цепью (изокислоты) образуются при метаболизации белков микроорганизмами. Кроме того, между микрофлорой и макроорганизмом происходит обмен низкомолекулярными метаболитами, к которым относятся КЖК и их соли. Они выполняют в организме ряд важных функций, в числе которых энергообеспечение различных тканей, в первую очередь эпителиальных, участие в поставке субстратов липо- и глюконеогенеза, влияние на уровень некоторых гормонов гипофиза, регуляция детоксикационной функции печени, участие в энтерогепатической циркуляции желчных кислот и др.

В основной группе детей, получавших тестируемый мультиштаммовый пробиотик Бак-Сет Беби в течение 14 дней, нарушения характера и частоты стула купировались в 80% случаев, проявления кишечных колик – у 86% детей, срыгивания – у 70% и метеоризм – у 78%. В начале наблюдения у половины детей основной группы стул был жидкий, водянистый, у 26% из них зарегистрировано отсутствие самостоятельного стула. Через 2 нед. от начала приема пробиотика Бак-Сет Беби у 80% детей стул стал кашицеобразным, и только у двух опорожнение кишечника происходило после постановки клизмы. В контрольной группе у 86,6% детей через 2 нед. все еще сохранялись нарушения характера стула, положительная динамика в отношении срыгиваний, вздутия и колик также была выражена незначительно. Нами были детально изучены изменения характера стула у наблюдаемых детей; анализ включал проведение макроскопического и микроскопического исследования кала. В копрограмме были выявлены признаки нарушений переваривания пищи, а также косвенные данные, свидетельствующие о дисбиотических нарушениях в толстой кишке в виде присутствия йодофильной флоры. На фоне приема мультиштаммового пробиотика Бак-Сет Беби происходило значительное снижение содержания растительной клетчатки, йодофильной флоры, что указывает на улучшение состояния кишечной микробиоты.

Переносимость мультиштаммового пробиотика Бак-Сет Беби оценивалась по пятибалльной шкале на 14-й день наблюдения. Средний балл переносимости для пробиотика Бак-Сет Беби составил 4,5. Непереносимость или нежелательные явления не были зарегистрированы ни у одного ребенка.

Исследования метаболической активности облигатных кишечных микроорганизмов подтвердили, что мультиштаммовый пробиотик Бак-Сет Беби у детей с ФН ЖКТ является эффективным средством коррекции и восстановления нарушений кишечной микробиоты у детей первого года жизни: на фоне приема отмечена тенденция к восстановлению активности облигатной толстокишечной микрофлоры, в частности бифидо- и лактобактерий, за счет изменения качественного состава микроорганизмов, характеризующегося снижением активности факультативных и остаточных анаэробных и аэробных популяций микрофлоры, и восстановления внутрипросветной среды обитания. Кроме этого, отмечена тенденция к нормализации процессов протеолиза и элиминация остаточных (условно-патогенных) микроорганизмов на фоне коррекции.

Таким образом, мультиштаммовый пробиотик Бак-Сет Беби может быть рекомендован для коррекции функциональных нарушений ЖКТ у детей первого года жизни (нарушения характера и частоты стула, кишечные колики, срыгивания, метеоризм), возникающих на фоне введения прикорма, перевода ребенка на искусственное или смешанное вскармливание, в качестве эффективного и безопасного средства. Мультиштаммовый пробиотик Бак-Сет Беби характеризуется высокой клинической эффективностью, безопасностью и хорошей переносимостью.

Беседовала Юлия Чередниченко

бак-сет®

МУЛЬТИ-ПРОБИОТИК НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

с рождения

Сделано в Великобритании

Не требует хранения в холодильнике

Не содержит искусственных красителей и **ГМО**

- Эффективность
- Безопасность
- Качество

Награда Ее Величества Королевы Великобритании Елизаветы II

Made in the UK

www.bac-set.ru
www.pharmamed.ru

Консультация специалиста (495) 744-0627
Спрашивайте в аптеках города.

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Реклама