

# ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ РЕБЕНКА ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ НА ЕГО РАЗВИТИЕ

В статье представлены современные данные о влиянии микробиоты на состояние здоровья и развитие детей первого года жизни, рассматривается процесс становления кишечного микробиоценоза у новорожденных. Обсуждается влияние микробиоты кишечника на возникновение и течение таких патологических состояний, как младенческие кишечные колики и некротизирующий энтероколит, а также использование препаратов с пробиотическим действием для профилактики и коррекции дисбиотических нарушений.

**Ключевые слова:** микробиота, дети, нормальные младенческие кишечные колики, некротизирующий энтероколит, пробиотики, Бифиформ.

N.L. PAKHOMOVSKAYA, PhD in medicine, M.M. VENEDIKTOVA, PhD in medicine  
National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of Russia, Moscow  
IMPACT OF EARLY-LIFE MICROBIOTA ON THE DEVELOPMENT OF INFANTS

The article presents present-day knowledge on the impact of microbiota on the health and development of infants, and considers the process of the microflora formation in newborns. It discusses the impact of the gut microbiota on the onset and course of such pathological conditions as infant intestinal colic and necrotizing enterocolitis, and the use of probiotic preparations for the prevention and correction of dysbiotic disorders.

**Keywords:** microbiota, children, normal infant intestinal colic, necrotizing enterocolitis, probiotics, bifiform.

В последнее десятилетие широко обсуждается роль микробиоты в патогенезе различных заболеваний и функционировании органов и систем макроорганизма. Микроорганизмами заселены все органы человека, сообщаемые с внешней средой. Различают микробиоту кожи, слизистых оболочек, влагалища и т. д. Однако самая населенная часть тела – это кишечник, где общий вес микроорганизмов составляет около 1,5 кг. В среднем в 1 мл кишечного содержимого локализуются 1 млн микробов [1, 2].

Желудочно-кишечный тракт представляет собой открытую систему, которая находится в постоянном контакте с окружающим миром, что приводит к формированию относительно устойчивого микробиоценоза кишечника. Кроме этого, каждый человек имеет индивидуальные кишечные сообщества, состав которых на протяжении жизни претерпевает существенные изменения. Микробиоценоз кишечника здорового человека характеризуется значительным разнообразием и способностью противостоять влиянию негативных факторов. При заболеваниях или под воздействием агрессивной окружающей среды (курение, плохая экология) разнообразие видового состава микробиоты уменьшается, нарастает количество патобионтов, а число полезных бактерий снижается [3].

Качественное и количественное изменение бактериальной флоры кишечника обозначают термином «дисбактериоз», который ввел немецкий ученый А. Нисле в 1916 г. О влиянии гнилостных и бродильных процессов в кишечнике на здоровье и процессы старения писал еще

И.И. Мечников в начале прошлого века, он же предложил использовать бактерии, населяющие пищеварительный тракт, в качестве лекарственных препаратов.

Современный термин для обозначения нарушений баланса микробиоты – «дисбиоз». Дисбиоз кишечника является одним из значимых факторов, влияющих на тяжесть течения и частоту рецидивов таких заболеваний желудочно-кишечного тракта, как язвенный колит, аллергический колит, постинфекционный синдром раздраженного кишечника. Нарушение баланса микробиоты также играет роль в патогенезе новообразований толстой кишки. Обсуждается взаимосвязь дисбаланса кишечной микробиоты с некоторыми мультифакториальными патологиями, при которых наследственная предрасположенность может манифестировать как результат совместного влияния различных факторов, в том числе микрофлоры кишечника. Примером такой патологии могут быть некоторые аутоиммунные заболевания.

М. Kalliomaki было показано снижение количества бифидобактерий в составе кишечной микрофлоры у детей, впоследствии страдающих ожирением, что, возможно, является ранним предиктором развития метаболических нарушений. Однако нельзя исключить влияние пищевых привычек на развитие избыточного веса [4].

На сегодняшний день установлено, что нормальная микробиота кишечника выполняет следующие функции:

- предотвращение колонизации пищеварительного тракта патогенными микроорганизмами (прямая конкуренция с патогенными бактериями за питательный субстрат и среду обитания);

- участие в регуляции моторики ЖКТ;
- формирование местного и системного иммунитета (в качестве антигена), а также формирование пищевой толерантности;
- детоксикация неабсорбированных эндогенных и экзогенных субстратов и метаболитов;
- кишечная микробиота абсорбирует токсические вещества и элиминирует их с кишечным содержимым либо утилизирует для собственных нужд [5];
- участие в обмене холестерина в процессе энтерогепатической циркуляции желчных кислот;
- участие в синтезе витаминов В, К, биологически активных веществ и др. Бифидобактерии синтезируют витамины группы В и играют роль в метаболизме витаминов С и D, а выработка витамина К осуществляется микроорганизмами из группы бактероидов [6].

Микробиота кишечника опосредованно влияет на формирование иммунной системы ребенка, а следовательно, на состояние его здоровья в целом, развитие и течение заболеваний. Представители микробного сообщества, особенно некоторые виды микроорганизмов, обладают достаточно высокой иммуногенностью, что стимулирует развитие не только местного, но и системного иммунитета. Активация местного звена иммунитета осуществляется за счет усиления синтеза секреторного IgA, в свою очередь, бактериальная нагрузка на лимфоидный аппарат кишечника стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет [7].

В настоящее время общепризнанным является факт становления иммунного ответа организма под влиянием бактерий. Микробиота, создавая антигенную нагрузку на лимфоидный аппарат кишечника, участвует в формировании пищевой толерантности или развитии пищевой аллергии.

Исследования, в которых изучался состав микробиоты новорожденных из группы риска по атопии и у младенцев с отсутствием риска развития аллергических реакций, выявили достоверные различия в количественном и качественном составе кишечной микробиоты [8]. При изучении микробиоценоза кишечника у детей с атопическим дерматитом, дебютировавшим на фоне поливалентной пищевой аллергии, было выявлено значительное снижение защитной бифидофлоры и повышенное вегетирование штаммов *Staphylococcus aureus*, бактерий рода *Klebsiella*, *Priteus*, гемолизирующей кишечной палочки, грибов рода *Candida* [9].

К последствиям нарушения микробиоты кишечника относятся явления интоксикации, склонность к развитию бродильных и гнилостных процессов в кишечнике, повышение проницаемости кишечного барьера, утяжеление течения аллергического процесса. Показано, что у детей, имеющих проявления атопии в период новорожденности, в составе кишечной микрофлоры отмечалось повышенное содержание клостридий и снижение количества бифидобактерий [10]. У здоровых детей чаще встречаются *Bifidobacterium breve*, *B. infantis* и *B. longum*, у детей с атопией преобладают *B. adolescentis*, более типичные для микробиоценоза кишечника взрослых [10, 11].

В исследовании *Fujimura KE* с соавт. (2016) выявлено достоверное снижение количества *Bifidobacterium*, *Lacto-*

*bacillus*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* и более высокие титры грибов рода *Candida* у детей первых 3 месяцев жизни с развитием атопии, в том числе бронхиальной астмы, после достижения ими 2-летнего возраста по сравнению со здоровыми детьми [12].

Очевидно, что нарушения состава кишечной микробиоты в раннем неонатальном периоде могут являться триггерным механизмом, запускающим каскад реакций, приводящий к развитию атопии в детском возрасте. В свою очередь, развитие аллергического воспаления в слизистой оболочке кишечника изменяет условия обитания кишечных микроорганизмов, что отражается на составе микрофлоры.

Независимо от того, приводят ли дисбиотические сдвиги к развитию аллергических реакций или являются их следствием, микробный дисбаланс в кишечнике неизбежно влияет на функционирование макроорганизма, и в частности усугубляет течение аллергических заболеваний.

Долгое время считалось, что желудочно-кишечный тракт новорожденного стерилен, а его заселение микроорганизмами начинается сразу после рождения. В настоящее время использование молекулярно-генетических методов исследования позволило обнаружить микробные ДНК в меконии и доказать, что колонизация пищеварительного тракта новорожденного происходит уже в антенатальном периоде. Клеточные структуры кишечных бактерий выявлены в плаценте и амниотической жидкости до начала родов без разрыва оболочек плодного пузыря [13]. Преобладающие бактерии в меконии – *Staphylococcus* и *Enterobacteria*, при этом обнаружены корреляции между количеством микроорганизмов и сроками гестации [14].

Состав микробиоты плода во многом определяется характером питания и образом жизни матери, фактом приема антибактериальных и гормональных препаратов во время беременности.

Механизм родоразрешения является одним из наиболее важных факторов, влияющих на микробный пейзаж пищеварительного тракта новорожденного. Состав фекальной микрофлоры младенцев, рожденных естественным путем, сходен с микробиоценозом влагалища матери и отличается доминированием бифидобактерий *B. longum* и *B. catenulatum spp.*, тогда как после кесарева сечения кишечник новорожденного колонизирован бактериями с кожи и слизистых медицинского персонала [15]. Микробиота кишечника у детей после оперативных родов отличается меньшим разнообразием, показана задержка колонизации кишечника «защитными» штаммами бактерий *Bifidobacteria* и *Bacteroides fragilis* и более высокий уровень колонизации *Clostridium perfringens* [16].

Различия, связанные со способом родоразрешения, постепенно уменьшаются к 12 мес., однако скудность микробного пейзажа, задержка колонизации *Bacteroides* и снижение Th1-ответа сохраняются в течение первых 2 лет жизни [11].

В постнатальном периоде на состав микрофлоры кишечника новорожденного ребенка доминантную роль оказывает способ вскармливания. В настоящее время при

помощи генно-инженерных методов идентифицировали микроорганизмы, населяющие материнское молоко. В молоке содержится около 100 видов бактерий, при этом микробиота грудного молока формируется при проникновении микроорганизмов через лимфоидную ткань кишечника (энтеромолочный путь) либо путем эндцитоза за счет повышения проницаемости слизистой кишечника во время родов [17]. Видовой спектр микроорганизмов грудного молока зависит от стадии лактации. Так, в молозиве преобладают лактобациллы, в дальнейшем присоединяются стафилококки и стрептококки, а в зрелом молоке большинство микроорганизмов представлено молочнокислыми бактериями. Материнское молоко обладает симбиотическими свойствами и содержит вещества-пробиотики – неперевариваемые олигосахариды, лизоцим, факторы роста, иммуномодулирующие и противовоспалительные вещества, которые способствуют размножению бактерий комменсалов и ингибируют рост патогенной флоры.

Благодаря пробиотическим свойствам женского молока, в составе кишечной флоры детей, находящихся на грудном вскармливании, преобладают бактерии-пробиотики *Lactobacillus johnsonii/L. gasseri, B. longum*, тогда как у детей на искусственном вскармливании преобладают энтеробактерии *Enterobacter cloacae, Citrobacter spp., C.difficile u Bacteroides* [18]. Интересно, что на первой недели жизни состав микробного пейзажа новорожденных на смешанном и грудном вскармливании практически идентичен, но уже к 4 мес. жизни различия становятся достоверны [19].

Таким образом, микробиота новорожденного, получающего материнское молоко, отличается разнообразием и по функциональным свойствам сходна с материнской флорой, а прекращение грудного вскармливания влечет за собой приближение состава микробиоты к «взрослому» типу.

Первыми бактериями, колонизирующими кишечник, являются факультативные анаэробные бактерии, их функция состоит в потреблении кислорода и создании условий для заселения облигатными анаэробами, в дальнейшем в составе микробиоты вновь преобладают факультативные анаэробы. Эта смена доминирующих видов, вероятно, связана с особенностями рациона новорожденного – вскармливанием грудным молоком или смесью.

Период интенсивной колонизации бактериями желудочно-кишечного тракта новорожденного совпадает с моментом манифестации кишечных коликов. Младенческие кишечные колики проявляются эпизодами беспокойства и плача и служат наиболее частым поводом обращения за медицинской помощью в первые месяцы после рождения. Дебют коликов обычно приходится на 2–3 неделю жизни, а после 3 мес. жизни у большинства детей жалобы отсутствуют. В подавляющем числе случаев около 90–95% младенческих кишечных коликов имеют функциональную природу и лишь у 10% причиной беспокойства могут быть какие-либо органические причины [20].

Согласно международному консенсусу 2006 г. (Римские критерии III), определены диагностические критерии кишечных коликов:

- приступы беспокойства и плача ребенка возникают без явной причины и прекращаются самостоятельно;
- продолжительность крика и беспокойства составляет не менее 3 ч в день; приступы наблюдаются не реже 3 дней в течение 1 недели;
- физическое и психомоторное развитие ребенка не страдает.

Младенческие кишечные колики – полиэтиологическое заболевание, в их генезе играют роль такие факторы, как гастроинтестинальная аллергия, функциональная незрелость пищеварительного тракта, моторные нарушения и др. В настоящее время все больше данных свидетельствуют о заинтересованности микробиоты в развитии кишечных коликов. Микробиота детей, у которых колики отсутствуют или их проявления менее выражены, достоверно отличается от микробиоты новорожденных, страдающих коликами. В составе микробиоты кишечника последних выявлено снижение лактобацилл и увеличение количества газообразующих колиформ [21]. Избыточное газообразование вызывает перерастягивание кишечника, моторные нарушения и, как следствие, болевой синдром. Продукты жизнедеятельности некоторых бактерий нарушают продвижение эффективной перистальтической волны и вызывают тонические спазмы толстой кишки [22].

У детей с коликами в составе кишечной микробиоты повышено содержание *C. difficile*, что может оказывать негативное воздействие на кишечник, приводить к нарушению моторики [23].

В целом микробный пейзаж кишечника новорожденного с коликами менее разнообразен и стабилен, чем у здорового ребенка.

*Diamond B.* предложена теория «временного окна» – этапа онтогенеза, на протяжении которого микрофлора кишечника влияет на дальнейшее формирование и функции энтеральной и центральной нервной системы. Патологические импульсы от энтеральной нервной системы, нарушение ее взаимодействия с ЦНС могут приводить к неэффективной перистальтике или спазмам кишечника, обуславливая болевой синдром [24].

Косвенно участие микробиоты в патогенезе кишечных коликов подтверждает тот факт, что начало кишечных коликов приходится на период активной постнатальной колонизации кишечника новорожденного, а окончание – на возраст, когда формируется уже относительно устойчивый индивидуальный биоценоз конкретного ребенка.

В то же время зависимость состава микробиоты от частоты, а также тяжести кишечных коликов остается недостаточно изученной. Вопрос вторичности нарушений состава микробиоты под влиянием моторных нарушений рассматривается рядом авторов [25].

В последнее время активно изучается роль микробиоты кишечника в патогенезе некротизирующего энтероколита (НЭК) у новорожденных, а также возможности применения пробиотиков для профилактики НЭК. НЭК – тяжелое заболевание периода новорожденности, инфекционно-воспалительной этиологии, вызванное гипоксически-ишемическим повреждением, образованием язв и

некрозом кишечной стенки [26]. Частота НЭК в среднем составляет 1–5 случаев на 1000 новорожденных детей, родившихся живыми, среди них 80–90% составляют глупо недоношенные дети [27].

Общая смертность от НЭК составляет 20–30%; среди детей, перенесших хирургическое вмешательство, – до 50%, но у детей с наиболее тяжелой формой заболевания приближается к 100% [28].

НЭК – полиэтиологичное мультифакторальное заболевание, основным предрасполагающим фактором которого является недоношенность. Функциональная незрелость моторной, дигестивной и барьерной функций кишечника недоношенных, а также несовершенство местного и системного иммунитета являются факторами, предрасполагающими к развитию НЭК [29].

НЭК у недоношенных маловесных детей не только может привести к таким серьезным последствиям, как рецидивирующий сепсис или послеоперационный синдром короткой кишки, но и является основной причиной смертности.

Риск развития НЭК наиболее высок у детей, получающих заменители грудного молока, по сравнению с новорожденными, получающими исключительно материнское молоко [30]. При НЭК происходит неконтролируемый рост условно-патогенной микрофлоры, а грудное молоко содержит естественные антимикробные и пробиотические субстанции, способствующие адекватной колонизации кишечника [31]. Протективная роль грудного молока также обусловлена содержанием в его составе субстанций, влияющих на способность энтероцитов препятствовать диффузии макромолекул через стенку кишечника, и индукцией синтеза секреторного IgA. На фоне грудного вскармливания частота тяжелых форм НЭК снижается примерно на 50% [32]. Микробиота кишечника у недоношенных детей, получающих специализированные смеси, отличается малым разнообразием, вследствие чего у них повышен риск контаминации госпитальной флорой, в частности *Enterobacter sakazaki*. В составе микрофлоры кишечника у детей с НЭК выявлено преобладание таких микроорганизмов, как *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonadaceae*, и снижение количества *Firmicutes*. Согласно данным *Mai V. et al.*, ранняя колонизация тонкой кишки некоторыми видами энтеробактерий и клостридиями может быть предиктором последующего развития НЭК [33]. Избыточный рост бактериальной флоры – один из обязательных механизмов патогенеза НЭК. Ферменты бактерий действуют непосредственно на ткани стенки кишки, вызывая пневматоз кишечника, активируют воспалительные медиаторы слизистой, а короткоцепочечные жирные кислоты, продукты метаболизма многих бактерий, повреждают эпителиальный барьер. Качественное изменение состава микрофлоры кишечника у недоношенных детей и количественный сдвиг в пользу преобладания грамотригативных палочек могут быть связаны с ограничением грудного вскармливания, контаминацией кишечника новорожденного госпитальной флорой, использованием антибактериальных препаратов широкого спектра действия.

В исследовании *Morowitz M.J. et al.* у детей первых 9 дней жизни, у которых впоследствии отмечено развитие

НЭК, было показано достоверное снижение *Propionibacterium* в пробах по сравнению с детьми контрольной группы. Полученные результаты позволили расценивать отсутствие выделения с калом *Propionibacterium* у детей первой недели жизни как фактор, предрасполагающий к развитию НЭК [34].

При выхаживании недоношенных младенцев зачастую врачи вынужденно применяют эмпирически антибактериальные препараты широкого спектра действия, что вызывает необратимые сдвиги в составе кишечной микробиоты и уменьшает разнообразие микробного пейзажа. Установлено, что каждый день приема антибиотиков повышает риск развития НЭК [35].

Кроме того, раннее назначение антибактериальных препаратов, приводящее к дисбалансу микробиоты и, как следствие, нарушению созревания иммунной системы и нервно-регуляторного аппарата энтеральной и центральной нервной системы, нарушениям метаболического гомеостаза, может повлечь за собой развитие различных заболеваний в отсроченной перспективе. Нарушения становления микробиоты на ранних этапах онтогенеза могут способствовать в дальнейшем развитию атопии, бронхиальной астмы, ожирения. В настоящее время широко обсуждается роль микробиоты кишечника в патогенезе аутизма [36].

Восстановление микробного пейзажа после лечения антибиотиками происходит в течение длительного времени, в этот период ребенок наиболее уязвим к оппортунистическим инфекциям в связи с низким содержанием полезных микроорганизмов, необходимых для подавления патогенов.

От состава кишечной микробиоты у ребенка раннего возраста зависит эффективность переваривания пищи и всасывание витаминов и микроэлементов, а следовательно, полноценность дальнейшего психоневрологического и физического развития ребенка. В связи с этим для воздействия на процесс колонизации пищеварительного тракта широко применяются пробиотики – препараты, содержащие живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах оказывают положительное влияние на кишечный микробиоценоз и вызывают улучшение здоровья организма-хозяина. Использование пробиотических препаратов оправданно также в периоды, которые могут спровоцировать дисбаланс микробиоты, когда ребенок наиболее восприимчив к внешним воздействиям. К ним относятся любые стрессы для ребенка, прорезывание зубов, введение прикорма, отлучение от груди и т. д.

Пробиотические штаммы бактерий оказывают благоприятное влияние на макроорганизм, включая уменьшение газообразования и нормализацию моторики пищеварительного тракта, снижение интенсивности и продолжительности диареи, улучшение переносимости лактозы. При этом эффекты пробиотиков реализуются как за счет прямого действия содержащихся в них бактериальных штаммов на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, так и опосредованно через стимуляцию местного кишечного звена иммунитета (стимулирование секре-

ции IgA, индукция синтеза эндогенного интерферона), а также за счет их нормализующего действия на численность и состав кишечной микробиоты.

В настоящее время изучено множество микроорганизмов, которые могли бы использоваться в качестве пробиотиков, но далеко не все официально признаются таковыми.

Пробиотические штаммы должны соответствовать ряду критериев согласно современным требованиям [37]:

- быть человеческого или животного происхождения в зависимости от их предполагаемого назначения;
- не должны разрушаться желудочным и кишечным соками (быть кислото- и желчустойчивыми);
- обладать антагонизмом к патогенным бактериям;
- обладать адгезивностью (должны активно фиксироваться на кишечном эпителии);
- должны стимулировать иммунную систему.

В качестве пробиотиков наиболее широко используют микроорганизмы из семейства *Bifidobacterium*, так как они обеспечивают колонизационную устойчивость кишечника по отношению к патогенным бактериям [38].

В исследовании *Saavedra J.M. et al.*, включавшем 209 детей, применение штаммов *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4*, по сравнению с плацебо и симетиконом, уже на 7-е сутки терапии приводило к сокращению времени плача и беспокойства, при этом максимальный эффект достигался только через 21 день лечения. Штаммы *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4* сокращали время плача в среднем на 1 ч, побочных эффектов при этом не наблюдалось [39]. Таким образом, влияние на процесс колонизации пищеварительного тракта новорожденного, в частности использование пробиотиков, штаммов *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus*, может способствовать купированию колик или уменьшить тяжесть их клинических проявлений.

Согласно некоторым исследованиям, назначение пробиотиков, содержащих штаммы *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4*, снижает риск развития НЭК. По данным *Deshpande G. et al.*, у новорожденных, родившихся до 33 нед. гестации, получавших пробиотики (штаммы *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4*), отмечался меньший риск развития НЭК и смертности от НЭК – на 53 и 64% соответственно по сравнению с контрольной группой [40]. На основании этого был сделан вывод, что вышеуказанные штаммы бактерий снижают риск развития НЭК и смертности у недоношенных детей.

Мы имеем собственный опыт использования комбинации штаммов бактерий *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4* в амбулаторной практике на базе консультативного отделения ФГАУ НМИЦ здоровья детей МЗ РФ. Штаммы бактерий *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4* назначались детям 1 года жизни с диагнозами «младенческие колики», «дисахаридазная (лактазная) недостаточность» и/или «гастроинтестинальная форма пищевой аллергии», с жалобами на метеоризм, учащение дефекаций или нарушение характера стула.

По результатам наблюдений прием *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4* приводит к уменьшению выраженности метеоризма, уменьшению частоты дефекаций и улучшению характера стула (нормализация консистенции и уменьшение содержания слизи) к 7–10-му дню терапии.

Одним из представителей комбинации бактерий *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4* является пробиотик Бифиформ® Бэби. Действие препарата направлено на нормализацию количественного и качественного состава микробиоты кишечника.

В состав этого препарата входят штаммы *Bifidobacterium BB-12*  $1 \times 10^8$  КОЕ и *Streptococcus thermophilus TH-4*  $1 \times 10^7$  КОЕ. Одним из преимуществ данного пробиотика является отсутствие в составе лактозы, что позволяет использовать препарат у детей с ее непереносимостью.

Согласно рекомендациям ВОЗ, Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) и Организации по продуктам питания и сельскому хозяйству ООН (FAO), пробиотики считаются безопасными и имеют GRAS-статус (Generally Regarded As Safe – «в целом оцениваются как безопасные»). В частности, стоит подчеркнуть, что безопасность штаммов BB-12 и TH-4 подтверждена в многочисленных клинических исследованиях.

Согласно ряду исследований использование пробиотиков при младенческих коликах сокращает время плача и беспокойства ребенка. Эффективность пробиотика *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4* подтверждена в клинических исследованиях. По данным *J.M. Saavedra*, добавление *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4* в состав молочной смеси, по сравнению с плацебо, достоверно уменьшало частоту и продолжительность эпизодов кишечных колик у вскармливаемых детей [41].

Пробиотическая эффективность комбинации *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4* также подтверждается в исследовании Беляевой И.А. с соавт. Комбинация штаммов *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4* назначалась недоношенным детям, родившимся на сроке 34 нед. гестации и менее, в возрасте 5–6 дней, с антибиотико-ассоциированным дисбиозом и риском развития некротизирующего энтероколита. В группе детей, получавших данный пробиотик, было отмечено более быстрое восстановление первоначальной массы тела, а у большинства детей этой группы к 8–9-му дню лечения были купированы функциональные нарушения пищеварения и нормализовались показатели копрологического анализа кала. При оценке количественного и качественного состава микробиоты было отмечено достоверное увеличение числа бифидо- и лактобактерий и снижение концентрации выделяемого энтерококка в пробах фекалий [42].

Комбинация штаммов *B. lactis BB-12* и *S. thermophilus TH4* показала свою эффективность в профилактике нозокомиальных диарей у стационарных пациентов с хроническими заболеваниями, а также при лечении пациентов с уже развившейся диареей. При вскармливании новорожденных смесями, которые имели в своем составе штаммы

указанных пробиотиков, эпизоды диареи были менее тяжелыми и протекали с меньшим обезвоживанием [43].

При включении пробиотиков, имеющих в своем составе *Bifidobacterium BB-12*  $1 \times 10^8$  КОЕ и *Streptococcus thermophilus TH-4*  $1 \times 10^7$  КОЕ, в комплексную терапию недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, получающих антибактериальную терапию, достигается снижение частоты пищеварительных дисфункций, достоверно более быстро происходит достижение полного энтерального питания и удовлетворительной прибавки массы тела, что позволяет сократить сроки стационарного лечения [44].

Таким образом, микробиота пищеварительного тракта новорожденного оказывает значимое влияние на здоровье детей 1-го года жизни и их дальнейшее развитие. Представители микробиоты участвуют в процессах пищеварения, а также предотвращают колонизацию ЖКТ новорожденного патогенными бактериями, участвуют в становлении местного и системного иммунитета, уменьшают риск развития аллергических реакций.

Разнообразие и стабильность микробного пейзажа оказывают положительное влияние на дальнейшее развитие ребенка, снижают вероятность развития атопии и ряда хронических заболеваний в течение всего периода детства, выполняют протективную роль, препятствуя колонизации пищеварительного тракта патогенными бактериями, таким образом, снижая частоту инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста.

На основании этого можно сделать вывод о необходимости применения пробиотиков, содержащих в своем составе штаммы *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4*, что способствует уменьшению выраженности и продолжительности младенческих кишечных колик, а также приводит к снижению риска развития нозокомиальных диарей у детей 1-го года жизни. Кроме этого, назначение штаммов *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4* приводит к снижению риска развития НЭК и смертности у недоношенных детей.

При поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации»



## ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Потехина Т.В. Младенческие колики – новый взгляд на старую проблему. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*, 2015, 1: 137-144.
2. Корниенко Е.А., Мазанкова Л.Н., Горелов А.В., Ших Е.В., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А. Применение пробиотиков в педиатрии: анализ лечебного и профилактического действия с позиций доказательной медицины. *Лечащий врач*, 2015 сентябрь, 9.
3. Chan YK, Estaki M, Gibson DL, et al. Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. *Ann Nutr Metab*, 2013, 63(Suppl 2): 28-40.
4. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, et al. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 107(1): 129-134.
5. Кешисян Е.С. Микрофлора кишечника при вскармливании детей первых месяцев жизни. *Вопросы практической педиатрии*, 2010, 5(3): 56-59.
6. Allen SJ, Okoko B, Martinez, et al. Probiotics for treating infectious diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, 2.
7. Sillivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis*, 2001, 1(2): 101-104.
8. Fujimura KE, Sitarik AR., Havstad S, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med*, 2016, 22(10): 1187-1191.
9. Макарова С.Г., Боровик Т.Э. *Вопросы современной педиатрии*, 2008, 7(2).
10. Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S, et al., Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87(3): 534-538.
11. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Митиш М.Д., Потехина Т.В., Харитоновна Н.А. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушений детского здоровья. *Вопросы современной педиатрии*, 2017, 16(1): 29-38.
12. Fujimura KE, Sitarik AR., Havstad S, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med*, 2016, 22(10).
13. DiGiulio DB, Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin Fetal Neonatal med*, 2012, 17(1): 2-11.
14. Collado MC, Rautava S, Aakko J, et al. Human gut colonization may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep*, 2016, 6: 23129. doi: 10.1038/srep23129.
15. Backhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(6): 852. doi: 10.1016/j.chom.2015.05.012.
16. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroides colonization and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut*, 2014, 63(4): 559-566.
17. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*, 2012, 96(3): 544-551. doi: 10.3945/ajcn.112.037382.
18. Fernandez L, Langa S, Martin V, et al. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res*, 2013, 69(1): 1-10.
19. Bezirtzogiou E, Tsiotsias A, Welling GW. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe*, 2011, 17(6): 478-482.
20. Беляева И.А. Пробиотические добавки для коррекции младенческих колик: перспективы использования. *Эффективная фармакотерапия*, 2015, 41: 2-7.
21. Anabress J, Indrio F, Paes B, Alfaleh K. Probiotics for infantile colic: a systematic review. *BMC Pediatr*, 2013 Nov 15, 13: 186. doi: 10.1186/1471-2431-13-186.
22. De Weerth C, Fuentes S, Puylaert P, de Vos WM. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. *Pediatrics*, 2013, 131(2): 588-591.
23. Sung V, Hiscock H, Tang M et al. Probiotics to improve outcomes of colic in the community: protocol for the Baby Biotics randomized controlled trial. *BMC Pediatr*, 2012, 12(135).
24. Diamond B, Huerta PT, Tracey K, Volpe BT. It takes guts to grow a brain: Increasing evidence of the important role of the intestinal microflora in neuro- and immune-modulatory functions during development and adulthood. *Biessays*, 2011, 33(8): 95-99.
25. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F et al. Effects of probiotic and prebiotic on gastrointestinal motility in newborns. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2009, 60(Suppl. 6): 27-31.
26. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT et al. Necrotizing enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. *Pediatr. Perinat. Epidemiol.*, 2006, 20: 498-506.
27. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J. Pediatr. Surg.*, 2009, 44: 1072-1076.
28. Berrington JE, Hearn RI, Bythell M et al. Deaths in preterm infants: changing pathology over 2 decades. *J. Pediatr.*, 2012, 160(3): 49-553.
29. Yee WH, Soraisham AS, Shan VS, et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics*, 2012, 129(2).
30. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics*, 2012, 129(2): 298-304.
31. Eds Buonocore G, Bracci R, Weindling M. A Practical Approach to Neonatal Diseases. Italia: Springer-Verlag, 2012. 1348 p.
32. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Харитоновна Н.А., Потехина Т.В., Садчиков П.Е. Клинико-патогенетические и микробиологические параллели при некротизирующем энтероколите у недоношенных новорожденных. Доказательные возможности профилактики. *Российский педиатрический журнал*, 2016, 19(3): 166-173.
33. Mai V, Young CM, Ukhanova M et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One*, 2011, 6.
34. Morowitz MJ, Deneff VJ, Costello EK, et al. Strain-resolved community genomic analysis of gut microbial colonization in a premature infant. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, 108: 1128-1133.
35. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J. Pediatr*, 2011, 159(3): 392-397.
36. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(5): 553-564.
37. Borchers AT et al. Probiotics and immunity. *J. Gastroenterol*, 2009, 4: 26-46.
38. Patel B, Shan J. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: A systematic review. *ISRN Gastroenterol*, 2012, 2012: ID 562594. doi:10.5402/2012/562594.
39. Saaverda JM, Abi-Hanna A, Moore N et al. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotics bacteria: tolerance and safety. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004, 79(2): 261-267.
40. Deshpande G et al. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomized controlled trials. *Lancet*, 2007, 369: 1614-1620.
41. Saaverda JM, Abi-Hanna A, Moore N et al. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotics bacteria: tolerance and safety. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004, 79(2): 261-267.
42. Беляева И.А., Митиш М.Д., Катосова Л.К. Эффективность использования пробиотиков у недоношенных детей. *РМЖ*, 2009, 17(15): 1000-1004.
43. Thibault H, Aubert-Jacquin C, Goulet O. Effects of long-term consumption of a fermented infant formula on acute diarrhea in healthy infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*, 2004, 39: 147-152.
44. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Турти Т.В. и др. Кишечная микробиота у недоношенных детей: современное состояние проблемы (обзор литературы). *Педиатрическая фармакология*, 2015, 12(3): 296.