

ЗДОРОВАЯ КОЛОНИЗАЦИЯ КИШЕЧНИКА У РЕБЕНКА – КРЕПКИЙ ИММУНИТЕТ

В статье представлены актуальные данные о составе и функциях кишечной микробиоты, рассмотрены механизмы влияния микрофлоры на состояние здоровья макроорганизма. На основании анализа состава и оценки функций кишечной микрофлоры, а также механизмов симбиотических отношений «микрофлора – макроорганизм» и причин, приводящих к развитию кишечного дисбиоза, показаны необходимость и возможность его коррекции. С учетом современных рекомендаций представлены основные группы препаратов (пробиотики, пребиотики, синбиотики), используемых для коррекции микробиоценоза кишечника.

Ключевые слова: микробиота, дисбиоз, дети, пробиотики, пребиотики, синбиотики.

N.L. PAKHOMOVSKAYA, M.M. VENEDIKTOVA

National Medical Research Center for Children's Health, Federal State Autonomous Institution of the Ministry of Health of Russia

HEALTHY INTESTINAL COLONIZATION IN CHILDREN: STRONG IMMUNITY

The article presents actual data on the composition and functions of the intestinal microbiota, and examines the mechanisms of the microbiota effect on the macroorganism's health state. The necessity and possibility of correction of microbiota are shown by the analysis of the composition and evaluation of the functions of the intestinal microbiota, and the mechanisms of the symbiotic relationship «microflora - macroorganism» and the causes leading to the development of intestinal dysbiosis. The main groups of preparations (probiotics, prebiotics, synbiotics) used for correction of intestinal microbiocenosis are presented by taking into account the modern guidelines.

Keywords: microbiota, dysbiosis, children, probiotics, prebiotics, synbiotics.

В последние годы активно изучается влияние представителей нормальной микрофлоры пищеварительного тракта и препаратов на их основе на развитие различных заболеваний и здоровье человека в целом. К настоящему моменту в результате многочисленных исследований получены убедительные данные, подтверждающие роль микрофлоры в функционировании различных органов и систем организма.

Взаимосвязь между микроорганизмами, заселяющими пищеварительный тракт человека, и возникновением заболеваний установлена еще в конце XIX в. французским ученым Луи Пастером. Русский ученый И.И. Мечников, профессор Пастеровского института в Париже, лауреат Нобелевской премии, изучавший влияние микрофлоры кишечника на здоровье, предположил, что «кишечная аутоинтоксикация» может быть уменьшена путем коррекции кишечной микробиоты и замещения протеолитических микробов, которые продуцируют токсические вещества, полезными лактобактериями. Он обнаружил способность молочнокислых бактерий благотворно влиять на здоровье и увеличивать продолжительность жизни. В дальнейшем попытки изменить состав кишечной микробиоты, используя живые непатогенные бактерии, предпринимались и другими учеными. Так, Анри Тиссье (Пастеровский институт) в начале прошлого века впервые изолировал *Bifidobacterium* от новорожденного на грудном вскармливании для последующего ее введения детям, страдающим острой диареей. Немецкий ученый

Альфред Ниссле в 1917 г. выделил непатогенный штамм *Escherichia coli*, он стал первым примером пробиотика, не связанного с молочнокислыми бактериями.

Несмотря на столь длительную историю, проблема актуальна и в настоящее время. На сегодняшний день результатом поиска в PubMed являются более 1500 опубликованных клинических исследований по пробиотикам и более 300 – по пребиотикам.

Микроорганизмами заселены все поверхности организма человека, которые соприкасаются с внешней средой и противостоят ее воздействию. Микрофлора человека – это 10^{14} бактерий, что превышает более чем в 10 раз количество собственных клеток организма [1, 2]. Различают микрофлору кожи, слизистых оболочек, влагалища, кишечника. В пищеварительном тракте содержится около 60% от всей микробиоты организма; 15% – в ротовой полости, носоглотке, гортани; 14% представлено на коже; 11% – в мочеполовой системе [3]. В различных отделах пищеварительного тракта микробный пейзаж также представлен неравномерно. Количество бактерий увеличивается по мере продвижения по кишечной трубке сверху вниз. В пищеводе бактерий совсем немного, и они родственны бактериям ротовой полости. В желудке массивной микробной колонизации препятствуют соляная кислота, желчь и панкреатические ферменты. Желудок и двенадцатиперстная кишка содержат очень небольшое количество микроорганизмов – $<10^3$ клеток на грамм содержимого, а фазовая пропульсивная перистальтика, в

т. ч. и в тонкой кишке, мешает стабильной колонизации просвета. В желудке и толстой кишке в основном присутствуют лактобактерии и стрептококки. В тонком кишечнике количество бактерий прогрессивно увеличивается по мере продвижения к толстому кишечнику – от 10^4 клеток на грамм содержимого в тощей кишке до 10^7 клеток в дистальных отделах подвздошной кишки. Толстый кишечник густо заселен анаэробами – до 10^{12} клеток на грамм содержимого просвета, здесь количество микроорганизмов максимально – более 500 видов бактерий, они занимают площадь более 200 м^2 и насчитывают около 10^{12} клеток. В составе микробиоценоза толстой кишки помимо бактериальных клеток присутствуют грибки и протисты в минимальном количестве, а также вирусы и фаги, количество которых может превышать количество бактерий.

В целом кишечные микробы добавляют в среднем 600 тыс. генов каждому человеческому организму. Общий вес микрофлоры кишечника составляет около 1,5 кг, а в 1 мл кишечного содержимого локализуется 1 млн микробов [4, 5].

Микрофлора кишечника условно подразделяется на главную (облигатную), факультативную (условно-патогенную) и случайную (транзиторную). Облигатная микрофлора представлена анаэробами (бифидобактерии, пропионобактерии, пептострептококки) и аэробами (лактобактерии, энтерококки, кишечные палочки). В экосистеме кишечника взрослого человека доминируют две бактериальные группы: *Bacteroides* и *Firmicutes*, на долю которых приходится 90% от всей активной микрофлоры, 10% – это *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* и *Fusobacteria*.

Микроорганизмами заселены все поверхности организма человека, которые соприкасаются с внешней средой и противостоят ее воздействию. Микрофлора человека – это 10^{14} бактерий, что превышает более чем в 10 раз количество собственных клеток организма

Бифидобактерии составляют 80–90% микрофлоры кишечника у детей, находящихся на грудном вскармливании, со сменой режима питания состав микробиоты приближается к таковому у взрослого человека [6]. Бифидобактерии подавляют развитие различных гнилостных и болезнетворных организмов, способствуют перевариванию углеводов. Эти микроорганизмы активизируют пристеночное пищеварение и участвуют в утилизации пищевых субстратов; путем ассоциации со слизистой оболочкой кишечника формируют кишечный барьер и препятствуют проникновению микробов и токсинов во внутреннюю среду организма; обладают высокой антагонистической активностью к патогенам и условно-патогенным бактериям за счет выработки органических жирных кислот. Помимо этого, бифидобактерии синтезируют органические аминокислоты (молочную, уксусную, фолиевую, янтарную и др.), что снижает pH содержимого кишечника и препятствует колонизации его посторонними бактериями, а также участвуют в синтезе витаминов группы B, C, D,

E, K и способствуют диффузии через стенки кишечника ионов кальция, железа, витамина D.

Лактобактерии колонизируют организм новорожденного в раннем постнатальном периоде в момент его прохождения через родовые пути и в дальнейшем на протяжении всей жизни макроорганизма успешно борются с патогенами. В процессе жизнедеятельности лактобактерии образуют антибиотические вещества: лактолин, лактоцидин, лизоцим, которые подавляют гнилостные микроорганизмы, в первую очередь протей, и обладают антагонистическим действием в отношении возбудителей острых кишечных инфекций. В процессе метаболизма лактобактерии образуют молочную кислоту, которая участвует в процессах ферментации и, снижая pH, создает среду, неблагоприятную для развития патобионтов.

Факультативная микрофлора составляет не более 1% от общей нормофлоры. Она представлена бактероидами, стафилококками, стрептококками, дрожжевыми грибами. При снижении защитных сил организма, обусловленном заболеваниями или неблагоприятными воздействиями, она начинает интенсивно размножаться, вытесняя нормальную микрофлору и обуславливая симптомы дисбиоза.

Случайная (транзиторная) микрофлора в количественном отношении в норме не превышает 0,01%. Микроорганизмы этой группы легко попадают в организм с водой и пищей. Прежде всего к транзиторной микрофлоре относятся дрожжеподобные грибы и грибы рода *Candida*.

Основные функции микробиоты кишечника следующие:

- защита человека от колонизации экзогенными патогенными микроорганизмами и подавление роста уже имеющихся в нем патогенных микроорганизмов. Механизм этого явления заключается в конкуренции микрофлоры за питательные вещества и участки связывания, а также в выработке нормальной микрофлорой веществ, ингибирующих рост патогенов;
- участие в регуляции моторики ЖКТ;
- участие в формировании местного и системного иммунитета (в качестве антигена), а также формировании пищевой толерантности. Микробиота поддерживает синтез иммуноглобулинов, опосредует созревание и функционирование иммунокомпетентных клеток; стимулирует образование В-лимфоцитов, плазматических клеток; регулирует содержание лизоцима, пропердина, комплемента и его фракций; способствует развитию и созреванию иммунной системы кишечника; повышает защитные свойства оболочки кишечника, стимулирует иммунный ответ, повышает фагоцитарную активность, увеличивает содержание IgA, Т-хелперов;
- участие в процессе детоксикации неабсорбированных эндогенных и экзогенных субстратов и метаболитов. Кишечная микрофлора абсорбирует токсические вещества и элиминирует их из кишечника с кишечным содержимым либо утилизирует для собственных нужд;
- утилизация и выведение из организма токсинов;
- участие в обмене холестерина в процессе энтерогапатической циркуляции желчных кислот;
- синтез ряда витаминов, таких как никотиновая кислота, фолиевая кислота, рибофлавин, тиамин, пиридоксин, пан-

тотеновая кислота и др. В условиях нарушения кишечного биоценоза синтез и всасывание витаминов снижаются; ■ участие в ферментации нерасщепленных ранее компонентов пищи, главным образом углеводов, таких как крахмал, олиго- и полисахариды [7, 8].

Микрофлора 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 [9].

В настоящее время общепризнанным является факт становления иммунного ответа организма под влиянием бактерий. Микрофлора, создавая антигенную нагрузку на лимфоидный аппарат кишечника, участвует в формировании пищевой толерантности или развитии пищевой аллергии [10, 11].

М. Kalliomaki et al. было показано, что у детей, у которых впоследствии развивается атопия, в периоде новорожденности в составе кишечной микрофлоры отмечаются повышенное содержание клостридий и снижение количества бифидобактерий [12]. При изучении микробиоценоза кишки у детей с атопическим дерматитом, дебютировавшим на фоне поливалентной пищевой аллергии, были выявлены значительное снижение содержания защитной бифидофлоры и повышенное вегетирование штаммов *Staphylococcus aureus*, бактерий рода *Klebsiella*, *Proteus*, гемолизирующей кишечной палочки, грибов рода *Candida* [13].

Очевидно, что нарушения состава кишечной микрофлоры в раннем неонатальном периоде могут явиться триггерным механизмом, запускающим каскад реакций, приводящий к развитию атопии в детском возрасте. В свою очередь, развитие аллергического воспаления в слизистой оболочке кишки 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 усугубляет течение аллергических заболеваний.

Влияние кишечной микрофлоры на иммунную функцию обусловлено наличием большого количества организованных лимфоидных структур в слизистой оболочке тонкого кишечника (Пейеровы бляшки) и толстого кишечника (изолированные лимфоидные фолликулы), которые участвуют в захвате и сэмплировании антигенов, а также в индукции адаптивных иммунных ответов.

В настоящее время разными авторами показано влияние кишечной микрофлоры на состояние здоровья и развитие детей первого года жизни. Микробиота новорожденных, у которых младенческие колики отсутствуют или их проявления менее выражены, достоверно отличается от

микробного пейзажа кишки у детей, страдающих коликами. В составе микрофлоры кишечника последних выявлено снижение количества лактобацилл и увеличение количества газообразующих колиформ [14]. 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 [15].

Согласно современным исследованиям, дисбиоз кишечника является одним из факторов, влияющих на тяжесть течения и частоту рецидивов таких заболеваний ЖКТ, как язвенный колит, аллергический колит, постинфекционный синдром раздраженного кишечника, а также участвует в патогенезе новообразований толстой кишки. Обсуждается взаимосвязь дисбаланса кишечной микробиоты с патологией обмена веществ и рядом многофакторных заболеваний, при которых наследственная предрасположенность реализуется лишь при сочетанном воздействии факторов окружающей среды, в т. ч. микрофлоры кишечника (в частности, некоторых аутоиммунных заболеваний).

Все большее внимание уделяется роли микробиоты в патогенезе некротизирующего энтероколита (НЭК). В составе микрофлоры кишечника у детей с НЭК выявлено преобладание таких микроорганизмов, как *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonadaceae*, и снижение количества *Firmicutes*. Согласно данным V. Mai et al., ранняя колонизация тонкой кишки некоторыми видами энтеробактерий и клостридиями может быть предиктором последующего развития НЭК [16]. Избыточный рост бактериальной флоры – один из обязательных механизмов патогенеза НЭК.

В целом кишечные микробы добавляют в среднем 600 тыс. генов каждому человеческому организму. Общий вес микрофлоры кишечника составляет около 1,5 кг, а в 1 мл кишечного содержимого локализуется 1 млн микробов

В настоящее время широко обсуждается роль микрофлоры кишечника в патогенезе аутизма.

М. Kalliomaki et al. было показано снижение количества бифидобактерий в составе кишечной микрофлоры у детей, впоследствии страдающих ожирением. Это, возможно, является ранним предиктором развития метаболических нарушений, однако нельзя исключить влияние пищевых привычек на развитие избыточного веса.

Таким образом, кишечный микробиоценоз – это оптимальное равновесие множества различных микроорганизмов, в целом оказывающих значимое влияние на макроорганизм. Гармоничными взаимоотношениями между кишечными бактериями и их хозяином являются симбиотические отношения. Нарушение этого равновесия чревато развитием симптомов дисбиоза кишечника.

Нарушение состава микрофлоры кишечника (качественное или количественное, с нарушением ее свойств) обозначают термином «дисбактериоз», который был введен немецким ученым Альфредом Ниссле в начале про-

шлого века. Современный термин для обозначения нарушений баланса микробиоты – «дисбиоз».

Термин «дисбактериоз» (или «дисбиоз») обозначает не самостоятельную нозологическую единицу, а совокупность симптомов, причиной которых является нарушение микробного баланса. Синдром может быть проявлением или осложнением основного заболевания, именно этим и объясняется отсутствие такого диагноза, как «дисбактериоз кишечника» в Международной классификации болезней (МКБ-10).

Таким образом, дисбиоз пищеварительного тракта – это симптомокомплекс, в основе которого лежит нарушение количественного и качественного баланса микрофлоры кишечника, развивающееся на фоне целого ряда патологических состояний и заболеваний.

В зарубежной литературе для определения состояния дисбиоза кишечника чаще всего пользуются терминами «синдром избыточного бактериального роста» (small intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBOS)) или «синдром усиленного роста» (overgrowth syndrome).

Каждый человек имеет собственный состав кишечной микробиоты, обусловленный его генотипом, характером первичной микробной колонизации при рождении и диетическими привычками. На уровне микробных видов и штаммов расхождение в количественном и качественном составе между индивидуумами довольно значительно, что подтверждает неэффективность и отсутствие клинической значимости столь распространенного анализа фекалий «на дисбактериоз». У здорового взрослого человека микробный пейзаж кишечника стабилен на протяжении жизни.

Несмотря на то, что многие исследования показывают различие в составе микробиоты у здоровых людей и индивидуумов с различными заболеваниями или патологическими состояниями, четких критериев нормальной микробиоты здорового человека до настоящего времени не выработано. Согласно данным исследований, некоторые штаммы бактерий (такие как *Roseburia*, *Bifidobacterium*, *Akkermansia* и *Faecalibacterium prausnitzii*) более тесно ассоциированы с состоянием здоровья организма, но вопрос, может ли добавление этих бактерий улучшить здоровье или способствовать разрешению заболевания, является в настоящее время активно изучаемым [17].

Применение лекарственных препаратов, особенно антибиотиков, встреча с вирусами и бактериями, погрешности в диете приводят к дисбалансу микрофлоры. 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, что диктует необходимость коррекции дисбиоза в данный период при помощи фармацевтических препаратов [18].

Мероприятия, направленные на восстановление микробного пейзажа кишечника, можно представить в виде следующего алгоритма:

- выявление и лечение основного заболевания, приведшего к развитию дисбиоза;

- подавление активности патогенной и условно-патогенной флоры;

- замещение патобионтов полезными бактериями и обеспечение благоприятных условий для их роста и размножения.

Лактобактерии колонизируют организм новорожденного в раннем постнатальном периоде в момент его прохождения через родовые пути и в дальнейшем на протяжении всей жизни макроорганизма успешно борются с патогенами

Для коррекции дисбиоза применяют препараты, действие которых направлено на поддержание и восстановление количественного и качественного состава кишечной микрофлоры. С этой целью используются пробиотики, пребиотики и синбиотики. Использование этих препаратов положительно влияет на кишечную среду, заселенную миллиардами симбиотических микробов, тем самым благотворно влияя на состояние здоровья человека. В целом функции как пробиотиков, так и пребиотиков коррелируют с функциями микробов, колонизирующих пищеварительный тракт человека. Мишенями, на которые действуют пробиотики, являются клетки организма хозяина и/или бактерий, населяющие пищеварительный тракт макроорганизма. Пребиотики служат источником питания для полезных представителей микрофлоры и опосредованно положительно влияют на состояние здоровья человека. Синбиотики сочетают свойства пробиотиков и пребиотиков.

Назначение пробиотиков и пребиотиков направлено на оптимизацию симбиотических отношений между микробиотой пищеварительного тракта и хозяином.

Положительные эффекты этих фармацевтических препаратов выходят за пределы ЖКТ и распространяются на другие органы и системы организма, но главной точкой приложения их действия является кишечник.

Современный термин «пробиотики» был предложен в 1965 г. Д. Лилли и Р. Стилуэллом [4]. На сегодняшний день Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предлагает следующее определение: «Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают благотворное влияние на состояние здоровья хозяина». Термин «пробиотик» должен использоваться применительно к живым бактериям, которые показали положительное влияние на состояние здоровья в контролируемых клинических исследованиях на человеке [19]. В качестве пробиотиков чаще всего используются штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, также эту роль играют дрожжевые грибы *Saccharomyces boulardii*, некоторые виды *E. coli* и *Bacillus*.

Пробиотики могут содержаться в пищевых продуктах (например, в кисломолочных), являться составной частью биологически активных добавок (БАД) или иметь статус лекарственного препарата.

Пробиотики действуют на кишечную микробиоту, влияя на иммунную систему кишечника, взаимодействуя с симбиотическими или потенциально патогенными микробами,

генерируя продукты метаболического обмена. В результате этого взаимодействия отмечаются формирование антагонизма с потенциальными патогенами, улучшение среды в просвете кишечника, укрепление барьера кишечной стенки, развитие отрицательной обратной связи с воспалением и формирование иммунного ответа на антигенные вызовы.

Пробиотики обладают следующими иммунологическими эффектами: активируют локальные макрофаги, повышая презентацию антигена В-лимфоцитам и увеличивая продукцию секреторного IgA как местно, так и системно; моделируют цитокиновый профиль; формируют толерантность к пищевым аллергенам. К неиммунологическим эффектам пробиотиков относят участие в пищеварении и конкуренцию за питательные вещества с патогенами; закисление кишечного pH для создания неблагоприятной среды для патогенов; выработку бактериоцинов для ингибирования патогенов. Также пробиотические штаммы уничтожают супероксидные радикалы; стимулируют эпителиальную продукцию муцина; усиливают барьерную функцию кишечника; конкурируют с патогенами за адгезию; инактивируют исходящие из патогенов токсины.

Нарушения состава кишечной микрофлоры 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 кишки изменяет условия обитания кишечных микроорганизмов, что отражается на составе микрофлоры

Современные пробиотики должны обладать следующими качествами:

- бактерии, входящие в состав препарата, должны быть непатогенными и нетоксичными;
- количество бактерий должно быть достаточным для оказания лечебного эффекта;
- микроорганизмы не должны разрушаться в кислой среде желудка (быть кислотоустойчивыми или заключенными в кислотоустойчивую капсулу);
- должны сохранять свои свойства при длительном хранении.

Пробиотик – селективно ферментированный ингредиент, который образуется при специфичных изменениях в составе и/или активности желудочно-кишечной микрофлоры и тем самым оказывает положительное действие на состояние здоровья хозяина.

Концепция пробиотиков была предложена Gibson и Roberfroid в 1995 г. [20]. Механизм действия пробиотиков основан на том, что они не перевариваются в пищеварительном тракте и оказывают благоприятное действие на состояние здоровья организма посредством влияния на собственные полезные бактерии хозяина. Эти вещества влияют на бактерии ЖКТ путем увеличения количества полезных анаэробных бактерий и снижения популяции потенциально патогенных микроорганизмов.

Пробиотики – это диетарные вещества, в основном состоящие из некрахмальных полисахаридов и олигосахаридов. Самые распространенные пробиотики – олигофруктоза, инулин, галакто-олигосахариды, лактулоза, олигосахариды грудного молока. Пробиотики входят в состав биологически активных добавок (БАД), большинство из них являются составной частью различных продуктов питания (печенье, каши, шоколад, молочные продукты). Натуральная пробиотическая олигофруктоза обнаруживается во многих пищевых продуктах, таких как пшеница, лук, бананы, мед, чеснок и лук-порей. Также олигофруктоза может быть выделена из корня цикория или энзиматически синтезирована из сукрозы. Искусственно синтезированная олигофруктоза входит в состав многих фармацевтических препаратов.

Пробиотики взаимодействуют с хозяином посредством следующих механизмов:

- метаболические эффекты: продукция короткоцепочечных жирных кислот, абсорбция ионов кальция, железа, магния;
- повышение иммунитета хозяина (продукция IgA, модуляция цитокинов и т. д.).

К современным пробиотикам предъявляются определенные требования:

- должны быть устойчивы к пищеварительным ферментам;
- не должны абсорбироваться в верхних отделах пищеварительного тракта;
- должны селективно стимулировать определенные группы представителей микрофлоры толстой кишки [21].

В настоящее время все большее распространение получают синбиотики – инновационные и, как следствие, более эффективные препараты для восстановления микрофлоры пищеварительного тракта.

Синбиотики – это продукты, содержащие как пробиотики, так и пребиотики, оказывающие положительное влияние на состояние здоровья.

При приеме синбиотиков в результате действия пробиотического компонента происходит не только эффективное заселение полезными бактериями пищеварительного тракта, но и стимуляция собственной микрофлоры организма за счет создания благоприятных условий для размножения представителей нормальной микрофлоры. Рост веса полезной микрофлоры, в частности бифидобактерий, оказывает положительное воздействие на здоровье человека за счет выработки компонентов, ингибирующих потенциальные патогены, снижая уровень аммиака в крови и активизируя продукцию витаминов и пищеварительных ферментов.

Пробиотик и пребиотик в составе синбиотиков взаимно потенцируют положительные эффекты друг друга, что делает использование этих препаратов высокоэффективным для коррекции дисбиоза кишечника.

В настоящее время в результате многочисленных клинических исследований доказана эффективность пробиотиков, пребиотиков и симбиотиков в комплексной терапии ряда нозологий. Результаты исследований обобщены в рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической ассоциации (2017).

Согласно рекомендациям некоторые пробиотические штаммы эффективны для уменьшения тяжести и длительности острой инфекционной диареи у детей. Применение пробиотиков уменьшает длительность диарейного синдрома у детей приблизительно на 1 день. Существуют серьезные доказательства того, что пробиотики эффективны для профилактики диареи у взрослых и детей, получающих терапию антибиотиками, также пробиотики могут уменьшить риск развития *C. difficile*-ассоциированной диареи у детей, получающих антибактериальные препараты [22]. Включение определенных пробиотических штаммов в схемы эрадикации *H. pylori* может быть эффективно в отношении повышения скорости эрадикации [23]. Пребиотик лактулоза используется для лечения функциональных запоров и печеночной энцефалопатии. Некоторые пробиотические штаммы и пребиотик олигофруктоза эффективны для улучшения иммунного ответа. Доказательства усиления иммунного ответа получены в исследованиях, направленных на профилактику острой инфекционной патологии (внутрибольничная пневмония у детей, эпизоды гриппа зимой). Показано, что некоторые пробиотики эффективны и безопасны в комплексной терапии язвенного колита легкой и умеренной степени активности для достижения более высокой степени ответа и уровня ремиссии как во взрослой, так и в педиатрической популяции [24].

Пробиотические штаммы и пребиотики уменьшают абдоминальный метеоризм и вздутие при синдроме раздраженного кишечника, некоторые штаммы могут уменьшать висцеральную болевую чувствительность и улучшать самочувствие, тем самым улучшая качество жизни пациентов с функциональной абдоминальной болью [25, 26]. Доказано, что некоторые пробиотические штаммы уменьшают продолжительность плача у младенцев при кишечных коликах, а также симптомы, связанные с непереносимостью лактозы [27, 28]. Пробиотические добавки снижают риск развития НЭК у недоношенных новорожденных.

При приеме синбиотиков в результате действия пробиотического компонента происходит не только эффективное заселение полезными бактериями пищеварительного тракта, но и стимуляция собственной микрофлоры организма за счет создания благоприятных условий для размножения представителей нормальной микрофлоры

Основанные на доказательствах показания к назначению пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков у детей обобщены Всемирной гастроэнтерологической организацией в «Глобальных практических рекомендациях: пребиотики и пробиотики» (2017). Доказана эффективность штаммов *LGG*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus acidophilus rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Saccharomyces boulardii* при лечении острого гастроэнтерита у детей [29–31]. Назначение пробиотических штаммов *LGG*, *Saccharomyces boulardii* показано при антибиотико-ассоциированной диарее [32, 33], а штаммы *LGG*

Bifidobacterium bifidum и *Streptococcus thermophilus* рекомендованы для профилактики внутрибольничной диареи у детей [34]. При включении в схему эрадикационной терапии *H. pylori* штамма *Saccharomyces boulardii* уменьшается риск побочных эффектов терапии и сокращается время эрадикации [35], *Lactobacillus reuteri DSM* сокращает время плача у новорожденных с кишечными коликами, находящихся на грудном вскармливании [36].

Интерес представляют современные синбиотики, содержащие несколько культурных полезных бактерий (лактобактерии, бифидобактерии), а также пребиотики (фруктоолигосахариды). Синбиотики способствуют восстановлению и нормализации кишечной микрофлоры у детей. Содержащиеся в их составе лактобактерии подавляют рост патобионтов, обеспечивая тем самым защитную функцию организма и укрепляя иммунитет, а бифидобактерии участвуют в синтезе белков, аминокислот и витаминов.

Пребиотический эффект синбиотиков реализуется благодаря наличию в препарате фруктоолигосахаридов (олигофруктоза), которые стимулируют размножение полезных бактерий и тормозят развитие болезнетворных, стимулируют перистальтику кишечника и способствуют нормализации функции ЖКТ. В частности, ферментация олигофруктозы в толстой кишке приводит к следующим физиологическим эффектам:

- увеличение количества бифидобактерий в толстой кишке;
- усиление всасывания ионов кальция;
- увеличение веса фекалий;
- ускорение времени транзита по ЖКТ;
- возможное снижение уровня липидов в крови.

Синбиотики могут назначаться детям с раннего возраста, выпускаются в виде кислотоустойчивых гранул, успешно преодолевающих кислотный барьер желудка, благодаря чему большая часть пробиотических бактерий достигает кишечника.

Прием синбиотика показан при назначении препаратов, которые могут привести к качественным или количественным изменениям состава микрофлоры пищеварительного тракта. Показаниями для назначения синбиотиков являются диарейный синдром, возникший вследствие приема антибактериальных препаратов, постинфекционный колит, метеоризм и/или нарушение характера и частоты стула на фоне дисахаридазной (лактазной) недостаточности или пищевой аллергии.

Таким образом, микрофлора пищеварительного тракта оказывает значимое влияние на развитие и здоровье ребенка, защищает организм от неблагоприятных воздействий окружающей среды, способствует укреплению местного и системного иммунитета, уменьшает риск развития аллергических реакций. Использование синбиотиков способствует снижению количества случаев возникновения метеоризма, сокращает продолжительность абдоминального болевого и диарейного синдромов, благотворно влияет на восстановление кишечного биоценоза.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- 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. / Belyaeva IA, Namazova-Baranova LS, Potekhina TV. Infant colic: a new look at the old problem. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*, 2015, 1: 137-144.
- 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 / Kornienko EA, Mazankova LN, Gorelov AV, Shikh EV, Namazova-Baranova LS, Belyaeva IA. The use of probiotics in pediatrics: analysis of therapeutic and prophylactic action from the perspective of evidence-based medicine. *Lechashchy Vrach*, 2015 September, 9.
- Ардатская М.Д. Пробиотики, пребиотики и метаболиты в коррекции микробиологических нарушений кишечника. *Медицинский совет*, 2015, 13: 94-99. / Ardatskaya MD. Probiotics, prebiotics and metabolites in the correction of microecological disorders of the intestine. *Meditsinsky Sovet*, 2015, 13: 94-99.
- Bäckhed F, Fraser C, Ringel Y, Sanders ME, Sartor RB, Sherman PM et al. Defining a healthy humangut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe*, 2012, 12: 611-622.
- Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD, Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12: 303-310. doi: 10.1038/nrgastro.2015.47. Epub 2015 Mar 31. PubMed PMID: 25824997.
- Floch MH, Walker WA, Sanders ME, Nieuwdorp M, Kim AS, Brenner DA et al. Recommendations for probiotic use – 2015 update: proceedings and consensus opinion. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49(Suppl 1): 69-73. doi: 10.1097/MCG.0000000000000420. PubMed PMID: 26447969.
- Кешиян Е.С. Микрофлора кишечника при вскармливании детей первых месяцев жизни. *Вопросы практической педиатрии*, 2010, 5(3): 56-59. / Keshivshyan ES. Intestinal flora during the first months of life. *Voprosy Prakticheskoy Peditrii*, 2010, 5 (3): 56-59.
- Allen SJ, Okoko B, Martinez et al. Probiotics for treating infectious diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, 2.
- Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis*, 2001, 1(2): 101-104.
- 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.
- 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.
- 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.
- Макарова С.Г., Боровик Т.Э. Дисбиоз кишечника у детей с пищевой аллергией: патогенетические аспекты и современные методы коррекции. *Вопросы современной педиатрии*, 2008, 7(2). / Makarova SG, Borovik TE. Gut dysbiosis in children with food allergy: pathogenetic aspects and modern methods of correction. *Voprosy Sovremennoy Peditrii*, 2008, 7 (2).
- Anabress J, Indrio F, Paes B, Al Faleh K. Probiotics for infantile colic: a systematic review. *BMC Pediatrics*, 2013, 13: 186.
- 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.
- Mai V, Young CM, Ukhanova M et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One*, 2011, 6: e20647.
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*, 2016, 14: e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533. eCollection 2016 Aug. PubMed PMID: 27541692, PubMedCentral PMCID: PMC4991899.
- Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(5): 553-564.
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014 Aug, 11(8): 506-514.
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of probiotics. *J Nutr*, 1995 Jun, 125(6): 1401-1412.
- Ардатская М.Д., Логинов В.А., Минускин О.Н. Новые возможности диагностики и коррекции микробиологических нарушений кишечника. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*, 2013, 2: 51-58. / Ardatskaya MD, Loginov VA, Minushkin ON. New opportunities for diagnosis and correction of microecological disorders in the intestines. *Consilium Medicum. Gastroenterologiya*, 2013, 2: 51-58.
- Lau CS, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int Gen Med*, 2016 Feb 22, 9: 27-37.
- Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *Plos One*, 2014, 9(11): e111030.
- Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M, et al. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 2005 Jul, 100(7): 1539-1546.
- Weizman Z, Abu-Abed J, Binsztok M. Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the Management of Functional Abdominal Pain in Childhood: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Pediatr*, 2016 Jul, 174: 160-164.
- Guandalini S, Magazzù G, Chiaro A, La Balestra V, Di Nardo G, Gopalan S et al. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010 Jul, 51(1): 24-30.
- Chau K, Lau E, Greenberg S, Jacobson S, Yazdani-Brojeni P, Verma N et al. Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating Lactobacillus reuteri DSM 17938. *J Pediatr*, 2015 Jan, 166(1): 74-78.
- Urbańska M, Szajewska H. The efficacy of Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence. *Eur J Pediatr*, 2014 Oct, 173(10): 1327-1337.
- Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolasek S, Shamir R et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014 Apr, 58(4): 531-539.
- Szajewska H, Skorka A, Ruszczynski M, Gieruszczak-Bialek D. Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute gastroenteritis in children-update analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013 Sep, 38(5): 467-476.
- Huang Y-F, Liu P-Y, Chen Y-Y, Nong B-R, Huang I-F, Hsieh K-S et al. Three-combination probiotics therapy in children with salmonella and rotavirus gastroenteritis. *J Clin Gastroenterol*, 2014 Jan, 48(1): 37-42.
- Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015 Nov, 42(10): 1149-1157.
- Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016 Mar, 62(3): 495-506.
- Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015 Oct, 42(7): 793-801.
- Szajewska H, Horvath A, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii supplementation and eradication of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015 Jun, 41(12): 1237-1245.
- Mi G-L, Zhao L, Qiao D-D, Kang W-Q, Tang M-Q, Xu J-K. Effectiveness of Lactobacillus reuteri in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2015 Jun, 107(6): 1547-1553.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Пахомовская Надежда Леонидовна – к.м.н., врач-гастроэнтеролог консультативного отделения консультативно-диагностического центра ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава России

Венедиктова Мария Михайловна – к.м.н., врач-гастроэнтеролог консультативного отделения консультативно-диагностического центра ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава России