

Значение пробиотиков в педиатрической практике

Е.А. Яблокова, А.В. Мелешкина, С.Н. Чебышева, С.Б. Крутихина

ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: рассмотреть роль про- и пребиотиков в лечении и профилактике различных патологических состояний.

Основные положения. Современные методы обследования позволили по-новому взглянуть на микробиом человека, его иерархическую структуру и функции, роль микробиоты в патогенезе многих соматических и инфекционных заболеваний. Проницаемость эпителиального кишечного барьера и возможность влиять на него открывают новые перспективы в лечении и профилактике многих тяжелых хронических болезней. Применение пробиотических бактерий в медицинских целях имеет многовековую историю, но сейчас их эффекты и возможности оцениваются с точки зрения доказательной медицины, основанной на понимании патогенеза заболеваний. Эффекты их штамм-специфичны, что мы можем и должны учитывать при их назначении. Пробиотики доказали свою эффективность при острых кишечных инфекциях, антибиотик-ассоциированных диареях, функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта, острых респираторных и аллергических заболеваниях и многих других состояниях. В последнее время растет интерес к использованию комплексных пробиотиков — комбинации пре- и пробиотиков. Необиотик Лактобаланс® Бэби — новый пробиотик, содержащий 6 пробиотических штаммов с хорошо изученными клиническими эффектами и пребиотик олигофруктозу. Он покрыт инновационной двойной оболочкой, может использоваться в комплексной терапии и профилактике различных состояний в детском возрасте начиная с рождения.

Заключение. На сегодняшний день использование комплексных пре- и полипробиотических средств (таких как Необиотик Лактобаланс Бэби) позволяет значительно увеличить эффективность лечения и профилактики многих соматических и инфекционных заболеваний в детской практике.

Ключевые слова: микробиота, желудочно-кишечный тракт, эпителиальный барьер, пробиотик, пребиотик.

Вклад авторов: Яблокова Е.А. — обзор публикаций по теме статьи, утверждение рукописи для публикации; Мелешкина А.В., Крутихина С.Б. — обзор публикаций по теме статьи; Чебышева С.Н. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Яблокова Е.А., Мелешкина А.В., Чебышева С.Н., Крутихина С.Б. Значение пробиотиков в педиатрической практике. Доктор.Ру. 2020; 19(3): 29–34. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-29-34

Role of Probiotics in Paediatrics

Е.А. Yablokova, A.V. Meleshkina, S.N. Chebysheva, S.B. Krutikhina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya Str., Moscow, Russian Federation 119435

ABSTRACT

Objective of the Review: to discuss the role of pro- and prebiotics in management and prevention of various pathologies.

Key Points. Modern examination approaches made it possible to take a fresh look at human microbiome, its hierarchical structure and functions, role of microbiota in pathogenesis of a number of somatic and infectious diseases. Permeability of epithelial intestinal barrier and potential to impact it open up new perspectives in management and prevention of a number of severe chronic conditions. Use of probiotic bacteria in medicine has a centuries-long history, but nowadays their effects and potential are being evaluated in terms of evidence-based medicine with disease pathogenesis awareness. Their effects are strain-specific, and this fact should be taken into account when prescribing them. Probiotics have proven their efficiency in acute enteric infections, antibiotics-associated diarrhea, functional intestine disorders, acute respiratory and allergic disorders and in a number of other conditions. Recently, complex probiotics (combinations of pre- and probiotics) have been of interest. Neobiotic Lactobalance® Baby is a new probiotic containing 6 probiotic strains with well-studied clinical effects, and oligofructose. It is covered with an innovative double coat and can be used in combined therapy and prevention of various conditions in children since birth.

Яблокова Екатерина Александровна (**автор для переписки**) — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8 стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 9347-8757. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3364-610X>. E-mail: catcom@list.ru

Мелешкина Ангелина Валерьевна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8 стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 3498-9068. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4125-0335>. E-mail: meleshkina.angel@mail.ru

Чебышева Светлана Николаевна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8 стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 6248-8236. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5669-4214>. E-mail: meleshkina.angel@mail.ru

Крутихина Светлана Борисовна — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8 стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 7251-1746. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7516-5756>. E-mail: svetulkakru@gmail.com



Conclusion. Use of combined pre- and probiotic products (like Neobiotic Lactobalance® Baby) allows boosting therapy and prevention efficiency in a number of somatic and infectious conditions in children.

Keywords: microbiota, gastrointestinal tract, epithelial barrier, probiotic, prebiotic.

Contribution: Yablokova, E.A. — thematic publications reviewing; approval of the manuscript for publication; Meleshkina, A.V., Krutikhina, S.B. — thematic publications reviewing; Chebysheva, S.N. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Yablokova E.A., Meleshkina A.V., Chebysheva S.N., Krutikhina S.B. Role of Probiotics in Paediatrics. Doctor.Ru. 2020; 19(3): 29–34. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-29-34

Появление и внедрение в ежедневную практику современных молекулярно-генетических лабораторных методов дали возможность пересмотреть пул устоявшихся стереотипных взглядов на микробиом человека и по-новому оценить значение микробиоты кишечника как мощного первичного иммунного барьера и ее модулирующую роль при целом ряде различных хронических заболеваний и состояний, в том числе тяжелых и инвалидирующих. Это позволило рассматривать кишечную микробиоту как ключ к решению многих современных проблем, в частности проблем устойчивых к терапии инфекций, аутоиммунных, аллергических, метаболических заболеваний.

Сложная саморегулирующаяся система слизистой оболочки ЖКТ, покрытая муциновым слоем в совокупности с пристеночной и просветной микробиотой, во многом генетически детерминирована и находится под постоянным воздействием множества внешних факторов. Сложное взаимодействие эпителиального барьера, компонентов врожденного и приобретенного иммунитета, микробиоты и факторов окружающей среды приводит к формированию иммунологической толерантности к множественным патогенам либо к развитию воспаления — возможно, первого универсального звена патогенеза целого спектра заболеваний [1].

Муциновый слой на поверхности эпителиоцитов неоднороден — поверхностные слои его заняты микросообществами собственной микробиоты, находящейся в тесном динамическом конкурентном взаимодействии с патогенными микроорганизмами. Внутренние слои муцина заселены менее плотно, но иммунологически активны. Иммунная функция слизистого барьера выполняется за счет ряда факторов врожденного иммунитета — антимикробных пептидов, активности Toll-рецепторов, распознающих патогены и запускающих каскад иммунных реакций [1, 2].

Муцины химически защищают эпителиоциты от воздействия патогенов — адгезины бактерий связываются с боковыми цепями олигосахаридов, что иммобилизует дальнейшее проникновение патогенов и повреждение эпителия. Выработка муцина также может быть генетически детерминирована и подчиняться действию внешних факторов. Патогены способны изменять секрецию слизи, вызывать нарушение ее химической структуры, что приведет к нарушению слизистого барьера [1–3].

Одним из наиболее изученных важных эндогенных факторов являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) — ацетат, пропионат, бутират. КЖК — основной продукт микробной ферментации пищевых волокон — активно вырабатываются комменсальными микроорганизмами и выполняют множество функций: трофическую (энергетический субстрат, стимуляция роста, пролиферация энтероцитов), регуляторную (регулятор моторики, кровотока кишки, а также активности выработки муцина бокаловидными клетками), противовоспалительную, иммуноотропную и канцеропротективную [1, 4].

С деятельностью КЖК тесно связано современное понятие эпигенетики — возможность регулировать активность отдельных генов, предотвращая реализацию предрасположенности к различным полигенным заболеваниям, непосредственно через состав микробиоты кишечника и изменение количества ее метаболитов — КЖК, биотина, фолиевой кислоты [1, 5, 6].

Генетическая функция микробиоты представляет собой генетический банк микробных, плазмидных и хромосомных генов, обеспечивающий генетическую стабильность микробного сообщества и обмен генетическим материалом с клетками человека, что формирует иммунную толерантность к комменсальным бактериям кишечника [5, 7].

Микробиом — это сложный коллектив микроорганизмов, обитающих на тканях человека, сообщающихся с внешней средой. Проект изучения человеческого микробиома стартовал в 2007 г. (инициатива Национального института здоровья США, National Institutes of Health) с целью выявления характеристик микроорганизмов, встречающихся у здоровых людей и у больных различными заболеваниями [7]. Проведено обширное 16s-пиросеквенирование генома микробного сообщества, по результатам которого оказалось, что число клеток и генов кишечной микробиоты в 10 и 150 раз превосходит число клеток и генов организма человека. В огромном разнообразии видов микроорганизмов доминируют некультивируемые анаэробы двух крупных микробных сообществ — *Firmicutes* и *Bacteroidetes* (до 90% кишечных бактерий), меньшие доли у семейств *Acinetobacter*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia*. Представители семейств *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* — лишь небольшая часть общей популяции микробов [7, 8].

Для ЖКТ характерны наибольшее количественное и видовое микробное разнообразие и плотный иммунный барьер с нарастающим к толстой кишке градиентом. На протяжении ЖКТ микробиота делится на ярусы — отделы и микробиотопы (полостная, пристеночная, мукозная). Мукозной микробиоты в 6 раз больше, чем просветной, они динамически взаимодействуют, образуя индивидуальный для каждого человека профиль микробиоты [7, 8].

Микробиом человека четко иерархически выстроен. Интересно выделение трех энтеротипов кишечной микробиоты [5, 7, 9], которые формируются в зависимости от этнической, географической принадлежности и преимущественного типа питания (азиатский, средиземноморский, западный). До 50% состава микробиоты внутри одного энтеротипа сходны. В каждом энтеротипе есть определенный доминирующий штамм (его количество больше всего подвержено действию средовых факторов — питания, региона проживания, физической активности, заболеваний, приема лекарственных препаратов и возраста), виды-субдоминанты и второстепенные, малозначимые виды.

Согласно доминирующим в энтеротипах штаммам, исследователи назвали энтеротипы *Bacteroides*, *Prevotella* и *Rumino-*

сoccus. Предполагается, что принадлежность человека к определенному энтеротипу позволит прогнозировать предрасположенность к различным заболеваниям [9].

Сегодня множество функций кишечной микробиоты — защитная, пищеварительная, метаболическая, иммунорегуляторная, генетическая — позволяют комплексно расценивать ее как важнейший фактор, определяющий состояние здоровья человека [1, 5–7].

От рождения до старости человека микробиом ЖКТ постоянно развивается. Состав микробиома изменяется со временем, под действием болезней и лекарственных средств в сторону уменьшения видового разнообразия. Однако состав микробиоты в итоге стремится возвратиться в состояние равновесия [5, 6, 8].

Становление микробиома начинается еще внутриутробно — первые микробы в кишечнике плода появляются в I триместре беременности. Бактерии присутствуют в амниотической жидкости за счет бактериальной транслокации, но для них типично низкое видовое и численное разнообразие. В плацентарном микробиоме найдены бактерии родов *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* и *Fusobacteria* [6, 10].

Микробиомы матери (плаценты, амниотической жидкости, молозива и грудного молока) и плода (меконий) тесно связаны [6, 10–12]. Влияние на состав и разнообразие микробиома плода оказывает микробиота полости рта, ЖКТ матери и плаценты. Микробное разнообразие в ЖКТ беременной женщины значительно снижено при избыточной массе тела, применении антибиотиков, что является фактором дальнейших метаболических нарушений у ее ребенка [13].

Принципиальное значение в становлении и развитии микробиома имеют срок и способ родоразрешения, вид вскармливания, сроки и качественный состав прикорма [14–17]. Показано, что у детей на естественном вскармливании по сравнению со сверстниками на искусственном вскармливании в 2 раза больше бактериальных представителей кишечного микробиома с преобладанием бифидофлоры. Особенности колонизации кишечника детей на грудном вскармливании обусловлены разнообразным микробиомом грудного молока и пребиотических олигосахаров, селективно стимулирующих развитие *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [5, 15].

При родоразрешении путем кесарева сечения не происходит контакт новорожденного с микробиотой родовых путей матери, колонизация кишечника новорожденного осуществляется бактериями ротовой полости и кожи медперсонала. При естественных родах в кишечной микробиоте таких детей преобладают бифидобактерии. Кроме того, в грудном молоке женщин, родивших естественным путем, обнаружены выраженные таксономические отличия в составе бактерий от такового в молоке женщин, перенесших кесарево сечение [16–19].

Применение антибактериальной терапии во время беременности, родов, в постнатальном периоде ведет к уменьшению в кишечной микробиоте ребенка количества *Bacteroides*, увеличению числа представителей рода *Clostridia* [20].

Микробиом ребенка на первом году жизни очень индивидуален, общей чертой является доминирование определенных видов, прежде всего бифидобактерий. Микробиом у детей до 3-летнего возраста нестабилен и изменчив [21].

Развитие современных представлений о составе кишечной микробиоты потенцировало значительный подъем научного интереса к роли микробиотических изменений в патогенезе различных соматических заболеваний.

Разнообразные функциональные расстройства ЖКТ имеют собственный микробный патологический профиль.

Кишечная микробиота синтезирует КЖК и нейротрансмиттеры, влияющие на энтериную систему и изменяющие висцеральную гиперчувствительность. Уровень фекального кальпротектина в 2 раза выше у детей с кишечными коликами по сравнению с таковым у здоровых детей. У младенцев, страдающих коликами, наблюдалось снижение числа лактобактерий, увеличение количества грамотрицательных кишечных бактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.) [22]. Низкоактивное воспаление с участием кишечной микробиоты, снижение количества бифидобактерий отмечаются и при синдроме раздраженной кишки (СРК) [23].

При обследовании детей с воспалительными заболеваниями кишечника методом пиросеквенирования установлено доминирование в составе пристеночной микрофлоры бактерий *Clostridium*, *Bacteroides*, *Prevotella* и *Atopobium*. В другом исследовании показано, что у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника на любой стадии уменьшено число *Clostridium leptum* group и *Faecalibacterium prausnitzii* и увеличено количество *Bacteroides* spp. Особое внимание исследователей привлекает роль микробиоты в старте воспалительных заболеваний кишечника [24–26].

Снижение видового разнообразия кишечной микробиоты в младенчестве (уровней *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium* и *Akkermansia*) повышает риск атопии — атопического дерматита, экземы, бронхиальной астмы [27, 28].

Активно обсуждается сегодня влияние микробиоты ЖКТ на риск развития метаболических нарушений — ожирения, СД и жировой неалкогольной болезни печени. Механизмы влияния кишечной микробиоты в данном случае связывают с эпигенетическим контролем метаболических процессов, избыточным синтезом конечных продуктов бактериальной ферментации [29, 30].

Возможности метаболического программирования пре- и постнатальной микробиотой оправдывает применение пробиотиков с первых месяцев жизни у детей из группы риска численно-видовых нарушений состава микробиоты. Доминирующий штамм микробиоты определяет пищевое поведение человека, еще в детстве осуществляя метаболическое программирование на спектр метаболических заболеваний в дальнейшем.

Согласно определению ВОЗ (2002), пробиотики (от латинского *pro bios* — для жизни) — живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах положительно влияют на здоровье человека [31].

Применение пробиотиков имеет многовековую историю, выраженные национально-этнические черты. Впервые физиологическую роль микроорганизмов предположил в 1907–1910 гг. русский нобелевский лауреат И.И. Мечников. D.M. Lilly и R.H. Stillwell в 1965 г. ввели в обращение термин «пробиотик» — вещество, стимулирующее рост и развитие других микроорганизмов, — противопоставляя его понятию «антибиотик».

Микроорганизм, входящий в состав пробиотика, должен отвечать следующим требованиям [32, 33]:

- оставаться жизнеспособными при прохождении через ЖКТ (быть устойчивым к действию соляной кислоты, желчным кислотам, антимикробным токсинам и ферментам);
- обладать колонизационным потенциалом — способностью к адгезии кишечного эпителия, возможностью колонизации органа-мишени до достижения максимального положительного эффекта;

- иметь стабильную клинически доказанную эффективность;
- иметь антагонистическую активность по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам;
- быть непатогенным и нетоксичным (безопасность подтверждается в клинических исследованиях);
- сохранять стабильность состава и жизнеспособности в течение всего срока хранения;
- не должен угнетать нормальную микрофлору кишечника;
- иметь генетический паспорт и доказательство генетической стабильности (природную резистентность к антибиотикам).

Применение пробиотиков у детей имеет еще более строгие ограничения по безопасности в связи с повышенной проницаемостью и незрелостью эпителиального кишечного барьера в раннем детском возрасте. Применяемые у детей пробиотические штаммы должны быть типичными для их возрастной группы.

Механизм положительного эффекта пробиотиков многоуровневый. Просветный эффект связан с конкурентным ингибированием адгезии патогенов, прямым антимикробным действием органических кислот, бактерицидных веществ. Эпителиальный эффект осуществляется за счет повышения секреции муцина, секреторного IgA, укрепления межклеточных контактов. Иммуный эффект определяется синтезом противовоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-10, ИЛ-4, ИЛ-12, ИФН- γ), модуляцией активности дендритных клеток и моноцитов [5, 6].

Пробиотики делятся на поли- и монокомпонентные, комбинированные (синбиотики) и генно-инженерные (рекомбинантные).

Пробиотические дозы обычно представляются в колониеобразующих единицах (КОЕ): 1 живая бактерия — 1 КОЕ. Успешные результаты применения пробиотиков в клинических испытаниях достигнуты с дозами 10^7 – 10^{11} КОЕ/сут. Для некоторых штаммов минимальная доза составляет 10^9 КОЕ, что считается необходимым минимальным количеством бактерий в добавках [32].

Все пробиотические штаммы разделяют на три группы: кисломолочные (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. bulgaricum*, *L. casei*, *L. fermentum*, *Streptococcus thermophilus*, *Enterococci L-3*, *B. lactis*), донорские (*B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. adolescents*, *L. rhamnosus GG*, *L. gassed*, *Enterococci faecium*, *salivarius*) и антагонисты (*Bacillus subtilis*, *Saccharomyces boulardii*) [19]. Кисломолочные штаммы угнетают патогенную флору за счет выработки молочной кислоты. Донорские штаммы обладают способностью временно адгезироваться к слизистой оболочке ЖКТ, при этом нормализуя состав муцинового слоя, модулируя иммунный ответ, конкурируя за места адгезии с условно-патогенной флорой. Антагонисты не являются аутентичной для человека флорой, они проходят по ЖКТ транзитом, не адгезируются на слизистой оболочке, проявляя в просвете кишечника микробный антагонизм с патогенными микроорганизмами. Их выраженный эффект в отношении острых кишечных инфекций (ОКИ) и антибиотик-ассоциированных диарей (ААД) подтвержден в клинических исследованиях с высоким уровнем доказательности [33].

Область применения пробиотиков на сегодняшний день достаточно широка: снижение риска инфекций, комплексная терапия аллергических заболеваний, функциональных нарушений ЖКТ, метаболических и обменных расстройств. Эффект многих из них штамм-специфичен [33]. Это позволяет подобрать нужный пробиотик в разных клинических

ситуациях. Современные метаанализы рандомизированных клинических исследований позволили определить эффекты пробиотиков, после чего они заняли прочное место в клинических рекомендациях по лечению целого ряда заболеваний. Для полиштаммовых пробиотиков список показаний к применению может быть расширен, кроме того, отмечается синергичная активность нескольких штаммов по отношению друг к другу.

Наиболее высокий уровень доказательности 1А показан для применения пробиотиков при ОКИ и ААД [32, 34]. Утвержден перечень рекомендованных для применения при ОКИ (*L. rhamnosus GG*, *Saccharomyces boulardii*, *E. faecium SF68* + *B. longum BB46*, *B. lactis BB12* + *Str. thermophilus TH4*) и ААД (*Saccharomyces boulardii*, *L. rhamnosus GG*, *B. lactis BB12* + *Str. thermophilus TH4*) пробиотических штаммов.

Пробиотики широко применяются для лечения и профилактики ААД, в том числе наиболее тяжелой из них, ассоциированной с инфекцией *Clostridium difficile* [34, 35]. Использование пробиотиков с первого дня приема антибиотиков значительно уменьшает риск развития клостридиальной-ассоциированной диареи. Пробиотики также используются в комплексной терапии клостридиальной диареи (уровень доказательности II, *Saccharomyces boulardii*, *L. rhamnosus GG*, *E. faecium SF68*).

По заключению консенсуса Маастрихт V (Флоренция) по ведению больных с инфекцией *Helicobacter pylori*, применение пре- и пробиотиков увеличивает эффективность и уменьшает выраженность побочных эффектов от эрадикационной терапии (уровень доказательности у взрослых и детей II, пробиотические штаммы *L. casei*, *E. faecium SF68* + *B. longum BB46*, *L. bulgaricum* + *Str. thermophilus TH4*, *L. reuteri*) [34, 36].

Пребиотик лактулоза давно используется для профилактики и лечения печеночной энцефалопатии — уровень доказательности у взрослых I–II [33].

Пробиотики (VSL#3: 1 штамм *Str. thermophilus TH4*, 4 штамма *Lactobacillus* spp. и 3 штамма *Bifidobacterium* spp.) применяются также в комплексной терапии воспалительных заболеваний кишечника (уровень доказательности у взрослых II–III, у детей — II), для достижения ремиссии легкого и среднетяжелого язвенного колита, но эффективность их при болезни Крона не доказана [33].

Интересны данные об использовании пробиотиков в комплексной терапии острых респираторных инфекций (ОРИ) (уровень доказательности III, штаммы *L. rhamnosus GG*, *L. casei DN-114 001*, *L. acidophilus*, *B. lactis BB12*, *L. plantarum LP01*) — наблюдалось уменьшение тяжести и средней продолжительности эпизода ОРИ, частоты использования антибиотиков [33, 37].

Данные о применении пробиотиков в терапии функциональных расстройств ЖКТ, сопровождаемых абдоминальной болью, демонстрируют высоко доказательную (уровень 1) эффективность терапии коликом новорожденных (*L. reuteri DSM 17938*, *B. lactis BB12* + *Str. thermophilus TH4*) и меньшую (2а) — в терапии СРК (*B. lactis BB12* + *Str. thermophilus TH4*) [33, 34, 38].

Большинство исследований указывают на уменьшение степени абдоминального метеоризма, улучшение качества жизни пациентов с СРК.

Высокоэффективны пробиотики в лечении лактазной недостаточности (уровень доказательности I, штаммы *L. delbrueckii bulgaricus*, *Str. thermophilus TH4*) за счет улучшения всасывания углеводов и уменьшения клинических симптомов непереносимости лактозы [33].

Существуют многочисленные свидетельства эффективности пробиотической терапии при atopическом дерматите (уровень доказательности II), неалкогольной жировой болезни печени (уровень доказательности III), послеоперационном сепсисе (уровень доказательности I), бактериальном вагинозе, кариесе, а также при профилактике atopического дерматита у новорожденных. Всемирная аллергологическая организация рекомендовала применение пробиотиков во время беременности, грудного вскармливания и отъема от груди в семьях с высоким риском аллергических заболеваний [33, 34, 38].

Активно обсуждается в последнее время метаболическое действие пробиотиков. Обнаружены особенности кишечного микробиома при ожирении: увеличение количества *Firmicutes* и снижение числа *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*. В исследовании, проведенном в 2010 г. в США, показана четкая корреляция между распространенностью применения антибактериальных препаратов и ожирения в популяции. Дестабилизация микробиома вследствие антибиотикотерапии может приводить к изменению пищевого поведения. Пре- и пробиотики используются в комплексной терапии метаболического синдрома и его проявлений — избытка массы тела, СД 2 типа и дислипидемии [33].

Еще одним компонентом, способным благотворно и многогранно воздействовать на организм человека, являются пребиотики — неперевариваемые пищевые волокна. Они не подвергаются расщеплению в верхних отделах пищеварительного тракта, а ферментируются микробиотой в толстой кишке, избирательно стимулируют рост и метаболическую активность одной или нескольких групп бактерий (лактобактерий, бифидобактерий) с образованием КЖК. К числу популярных пребиотиков относят ряд соединений, включающих неперевариваемые олигосахариды (прежде всего олигофруктозу), обладающих бифидогенным действием.

Высокоэффективным пробиотиком нового поколения на российском фармацевтическом рынке является препарат Необиотик Лактобаланс® Бэби [39]. В состав Необиотик Лактобаланс Бэби входят следующие пробиотические микроорганизмы: *L. rhamnosus* CBT LR5, *L. plantarum* CBT LP3, *B. infantis* CBT BT1, *B. longum* CBT BG7, *B. bifidum* CBT BF3, *B. breve* CBT BR3 — и пребиотический комплекс фруктоолигосахаридов. Доза пробиотического комплекса — 1×10^9 .

Пробиотические микроорганизмы высокой степени безопасности сохраняют стабильность в течение всего срока годности, устойчивы при комнатной температуре, не требуют хранения в холодильнике. Необиотик Лактобаланс Бэби не содержит искусственные консерванты и красители, лактозу, глютен и желатин животного происхождения, производные молока и казеина, что значительно расширяет возможности его применения в комплексной терапии детей со многими гастроинтестинальными заболеваниями: различными энтеропатиями — дисахаридазной недостаточностью, целиакией, пищевой аллергией.

Применяется в качестве биологически активной добавки к пище (источника пробиотических микроорганизмов (бифидо- и лактобактерий) и фруктоолигосахаридов) в терапии и профилактике различных патологических состояний:

- при функциональных нарушениях (коликах, запорах, диарее);

- для снижения риска диареи (жидкого стула), вызванной вирусными или бактериальными инфекциями ЖКТ (включая ротавирусную инфекцию);
- для предотвращения нарушений и нормализации кишечной микрофлоры во время и после антибактериальной терапии;
- для поддержания и укрепления иммунитета (снижения частоты инфекционных заболеваний);
- при смене климата;
- для профилактики atopического дерматита у детей и уменьшения риска возможных аллергических состояний.

С учетом свойств бифидо- и лактобактерий, входящих в состав пробиотика, Необиотик Лактобаланс Бэби рекомендован детям из группы риска после преждевременных родов, кесарева сечения, при позднем прикладывании к груди, прекращении грудного вскармливания и переходе на искусственное вскармливание, введении прикорма; при неблагоприятном течении периода новорожденности, при длительном пребывании в родильном доме или стационаре; при прорезывании зубов.

Инновационная запатентованная технология двойной оболочки повышает выживаемость бактерий в 100 раз, что позволяет длительное время сохранять бифидо- и лактобактерии, которые чувствительны к факторам внешней и внутренней среды и могут легко подвергаться воздействию при производстве, хранении и приеме препарата. Внешний слой оболочки — гидроколлоидная полисахаридная матрица, она защищает молочнокислые бактерии от влаги, тепла и механического давления в процессе производства, хранения и перемещения.

Внутренний слой оболочки, состоящий из белков и пептидов, защищает лакто- и бифидобактерии от желудочного сока и желчных солей в желудке и двенадцатиперстной кишке, обеспечивая их гарантированную доставку в тонкий кишечник. При попадании в кишку с нейтральной средой активизируется pH-зависимый механизм освобождения, и бактерии высвобождаются, чтобы размножиться, прикрепляться к стенкам кишечника и создавать колонии. Технология двойной оболочки позволяет не только защитить пробиотические микроорганизмы, но и прицельно доставить их в максимальной концентрации в полость толстой кишки, где и осуществляется большинство их биологических эффектов.

Необиотик Лактобаланс Бэби применяется у детей с первых месяцев жизни до 12 лет по 1 саше в день во время приема пищи. Содержимое одного саше можно развести в негорячих (температура не выше 35 °С) напитках (воде, молоке, соке) или добавить в детское питание. Детям старше 12 лет и взрослым — по 2 саше в день во время приема пищи. Минимальная рекомендуемая продолжительность приема — 10 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день использование комплексных пре- и полипробиотических средств (таких как Необиотик Лактобаланс Бэби) позволяет значительно увеличить эффективность терапии и профилактики многих соматических и инфекционных заболеваний в детской практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Захарова И.Н., Бережная И.В., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Дедикова О.В., Кольцов К.А. Пробиотики при респираторных заболеваниях: есть ли пути взаимодействия и перспективы применения? Медицинский совет.

- 2019; 2: 173–82. [Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Klimov L.Y., Kasyanova A.N., Dediikova O.V., Koltsov K.A. Probiotics in the management of respiratory diseases: ways of interaction and therapeutic perspectives. Medical Council. 2019; 2: 173–82. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-2-173-182

2. Cornick S., Tawiah A., Chadee K. Roles and regulation of the mucus barrier in the gut. *Tissue Barriers*. 2015; 3(1-2): e982426. DOI: 10.4161/21688370.2014.982426
3. Maldonado-Contreras A.L., McCormick B.A. Intestinal epithelial cells and their role in innate mucosal immunity. *Cell Tissue Res*. 2011; 343(1): 5–12. DOI: 10.1007/s00441-010-1082-5
4. Boltin D., Perets T.T., Vilkin A., Niv Y. Mucin function in inflammatory bowel disease, an update. *J. Clin. Gastroenterol*. 2013; 47(2): 106–11. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182688e73
5. Бовбель И.Э. Современные представления о микробиоте кишечника и возможности эффективного применения пробиотиков в практике врача-педиатра. *Медицинские новости*. 2017; 2: 25–31. [Bovbel I.E. Intestinal microbiota and use of probiotics in pediatric practice. *Medical News*. 2017; 2: 25–31. (in Russian)]
6. Горелов А.В., Каннер Е.В., Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Вознесенская А.А., Дадашева К.Н. Кишечная микробиота: современные доказательные данные эффективности применения *Lactobacillus rhamnosus* и *GG Bifidobacterium longum* в практике педиатра. *Медицинский совет*. 2018; 11: 175–80. [Gorelov A.V., Kanner E.V., Maximov M.L., Ermolaeva A.S., Voznesenskaya A.A., Dadasheva K.N. Intestinal microbiota: updated evidence-based data on the efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium longum* in pediatric practice. *Medical Council*. 2018; 11: 175–80. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-11-175-180
7. NIH Human Microbiome Project. URL: <https://www.hmpdacc.org/> (дата обращения — 15.02.2020).
8. Microbiota. URL: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/ru/mikrobiota/> (дата обращения — 15.02.2020).
9. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T., Mende D.R. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011; 473(7346): 174–80. DOI: 10.1038/nature09944
10. Collado M.C., Rautava S., Aakko J., Isolauri E., Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci. Rep*. 2016; 6: 23129. DOI: 10.1038/srep23129
11. DiGiulio D.B. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin. Fetal Neonatal Med*. 2012; 17(1): 2–11. DOI: 10.1016/j.siny.2011.10.001
12. Hu J., Nomura Y., Bashir A., Fernandez-Hernandez H., Itzkowitz S., Pei Z. et al. Diversified microbiota of meconium is affected by maternal diabetes status. *PLoS One*. 2013; 8(11): e78257. DOI: 10.1371/journal.pone.0078257
13. Kalliomaki M., Collado M., Salminen S., Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am. J. Clin. Nutr*. 2008; 87(3): 534–8. DOI: 10.1093/ajcn/87.3.534
14. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N. et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010; 107(26): 11971–5. DOI: 10.1073/pnas.1002601107
15. Bezirtzoglou E., Tsiotsias A., Welling G.W. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe*. 2011; 17(6): 478–82. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.009
16. Penders J., Vink C., Driessen C., London N., Thijs C., Stobberingh E.E. Quantification of *Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli* and *Clostridium difficile* in faecal samples of breastfed and formula-fed infants by real-time PCR. *FEMS Microbiol. Lett*. 2005; 243(1): 141–7. DOI: 10.1016/j.femsle.2004.11.052
17. Shiozaki A., Yoneda S., Yoneda N., Yonezawa R., Matsubayashi T., Seo G. et al. Intestinal microbiota is different in women with preterm birth: results from terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *PLoS One*. 2014; 9(11): e111374. DOI: 10.1371/journal.pone.0111374
18. Chu D., Ma J., Prince A., Antony K.M., Seferovic M.D., Aagaard K.M. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat. Med*. 2017; 23(3): 314–26. DOI: 10.1038/nm.4272
19. Fox C., Eichelberger K. Maternal microbiome and pregnancy outcomes. *Fertil. Steril*. 2015; 104(6): 1358–63. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.037
20. Fouhy F., Guinane C., Hussey S., Wall R., Ryan C.A., Dempsey E.M. et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2012; 56(11): 5811–20. DOI: 10.1128/aac.00789-12
21. Bäckhed F., Roswall J., Peng Y., Feng Q., Jia H., Kovatcheva-Datchary P. 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
22. Rhoads J.M., Fatheree N.Y., Norori J., Liu Y., Lucke J.F., Tyson J.E. et al. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infant colic. *J. Pediatr*. 2009; 155(6): 823–8.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.05.012
23. Labus J.S., Hollister E.B., Jacobs J., Kirbach K., Oezguen N., Gupta A. et al. Differences in gut microbial composition correlate with regional brain volumes in irritable bowel syndrome. *Microbiome*. 2017; 5(1): 49. DOI: 10.1186/s40168-017-0260-z
24. Lane E.R., Zisman T.L., Suskind D.L. The microbiota in inflammatory bowel disease: current and therapeutic insights. *J. Inflamm. Res*. 2017; 10: 63–73. DOI: 10.2147/JIR.S116088
25. Vrakas S., Mountzouris K.C., Michalopoulos G., Karamanolis G., Papatheodoridis G., Tzathas C. et al. Intestinal bacteria composition and translocation of bacteria in inflammatory bowel disease. *PLoS One*. 2017; 12(1): e0170034. DOI: 10.1371/journal.pone.0170034
26. Ипатов М.Г., Шумилов П.В., Кафарская Л.И., Шкопоров А.Н., Мухина Ю.Г., Потатов А.С. Особенности пристеночной микрофлоры у детей с воспалительными заболеваниями кишечника и ее клиническое значение. *Вопросы детской диетологии*. 2010; 8(5): 5–9. [Ipatova M.G., Shumilov P.V., Kafarskaya L.I., Shkoporov A.N., Mukhina Yu.G., Potapov A.S. Specific features of parietal microflora in children with inflammatory bowel disease and its clinical significance. *Problems of Pediatric Nutrition*. 2010; 8(5): 5–9. (in Russian)]
27. Abrahamsson T., Jakobsson H., Andersson A., Björkstén B., Engstrand L., Jenmalm M.C. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2012; 129(2): 434–40.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.10.025
28. Fujimura K.E., Sitarik A.R., Havstad S., Lin D.L., Levan S., Fadrosch D. et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat. Med*. 2016; 22(10): 1187–91. DOI: 10.1038/nm.4176
29. Isolauri E. Microbiota and obesity. *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser*. 2017; 88: 95–105. DOI: 10.1159/000455217
30. Backhed F., Ding H., Wang T., Hooper L.V., Koh G.Y., Nagy A. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101(44): 15718–23. DOI: 10.1073/pnas.0407076101
31. FAO/WHO. Working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. 2002. URL: <http://www.un.org/youthenvoy/2013/09/fao-food-and-agriculture-organization-of-the-united-nations/> (дата обращения — 15.02.2020).
32. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., 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 probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2014; 11(8): 506–14. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66
33. Guarner F., Sanders M.E., Eliakim R., Fedorak R., Gangl A., Garisch J. et al. WGO Practice Guideline — Probiotics and prebiotics. URL: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/> (дата обращения — 15.02.2020).
34. Корниченко 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; 9: 52–61. [Kornichenko E.A., Mazankova L.N., Gorelov A.V., Shikh E.V., Namazova-Baranova L.S., Belyaeva I.A. Application of probiotics in pediatrics: analysis of their therapeutic and preventive effect from the point of view of evidence-based medicine. *Lechaschi Vrach*. 2015; 9: 52–61. (in Russian)]
35. Lau C.S., Chamberlain R.S. Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile* associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Gen. Med*. 2016; 9: 27–37. DOI: 10.2147/IJGM.S98280
36. Dang Y., Reinhardt J.D., 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0111030
37. Hao Q., Lu Z., Dong B.R., Huang C.Q., Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections (review). *Cochrane Database Syst. Rev*. 2011; 9: CD006895. DOI: 10.1002/14651858
38. Плоскирева А.А. У каждого штамма свой эффект, или Предназначение пробиотиков. *Участковый педиатр*. 2018; 2: 16–17. [Ploskireva A.A. Each strain has its own effect, or Mission of probiotics. *Local Paediatrician*. 2018; 2: 16–17. (in Russian)]
39. Инструкция к применению «Необиотик Лактобаланс Беби». URL: https://www.rlsnet.ru/baa_tn_id_98625.htm (дата обращения — 15.02.2020). [Instructions for use of Neobiotic Lactobalance Baby. URL: https://www.rlsnet.ru/baa_tn_id_98625.htm (access date: 15/02/2020). (in Russian)]

Поступила / Received: 02.04.2020

Принята к публикации / Accepted: 27.04.2020