

**РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ
В РАЗВИТИИ И ПОДДЕРЖАНИИ
ЗДОРОВЬЯ РЕБЕНКА.
ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ
В ПЕДИАТРИИ**

Учебно-методическое пособие



Минск
«Профессиональные издания»
2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ПРОПЕДВТИКИ ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

**Роль кишечной микробиоты
в развитии и поддержании
здоровья ребенка.
Применение пробиотиков
в педиатрии**

Учебно-методическое пособие

Минск
«Профессиональные издания»
2023

УДК 616.34-008.8-053.2-085.24(075.9)

ББК 57.3я75

Р68

*Утверждено Научно-методическим советом БГМУ
в качестве учебно-методического пособия (протокол № 1 от 20.01.2023)*

Авторы:

канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики детских болезней БГМУ *О.Н. Назаренко*;
проф., зав. каф. пропедевтики детских болезней *В.В. Строгий*;
ассистент каф. детских инфекций УО БГМУ *Л.И. Кастюкевич*;
доц. кафедры пропедевтики детских болезней *К.В. Юрчик*

Рецензенты:

кафедра педиатрии БелМАПО;
канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии БелМАПО *Н.В. Голобородько*;
канд. мед. наук, доц. 1-й каф. детских болезней БГМУ *Д.Д. Мирутко*

Роль кишечной микробиоты в развитии и поддержании здоровья ребенка. Применение пробиотиков в педиатрии : учебно-методическое пособие / О. Н. Назаренко [и др.]. – Минск : Профессиональные издания, 2023. – 56 с.

ISBN 978-985-7291-47-2

Представлены данные научных исследований, касающиеся этапов становления и основных эффектов нормальной микрофлоры кишечника.

Освещены результаты метаанализов исследований по эффективности применения пробиотиков в различных областях педиатрии, представлена характеристика основных групп пробиотиков, даны рекомендации по их применению, адаптированные к местным условиям. Предложена современная классификация пробиотиков с учетом их наличия на фармацевтическом рынке Республики Беларусь.

Пособие представлено для слушателей курсов повышения квалификации и переподготовки учреждений дополнительного образования взрослых медицинского профиля, студентов 5–6-го курсов учреждений высшего образования, а также врачей общей практики, врачей-педиатров

УДК 616.34-008.8-053.2-085.24(075.9)

ББК 57.3я75

ISBN 978-985-7291-47-2

© Оформление. «Профессиональные издания», 2023

ДЛЯ СОГЛАСОВАНИЯ. НЕ ДЛЯ ПЕЧАТИ.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Роль кишечной микробиоты в развитии и поддержании здоровья ребенка	5
Ранняя колонизация кишечника	9
Основные полезные функции микробиоты ЖКТ	13
Методы оценки состояния микробиоты	17
Синдром избыточного бактериального роста (СИБР)	20
Роль кишечной микробиоты в формировании здоровья и благополучия человека	22
Роль компонентов микробиоты в коррекции ряда патологических состояний	25
Современные подходы к коррекции дисбиоза	27
Показания к применению пробиотиков	32
Классификация пробиотиков	36
Общие требования к пробиотикам и пути формирования устойчивости к соляной кислоте желудка и антибиотикам	40
Новое поколение пробиотиков – Турбиотики	41
Возможности диетической коррекции дисбиоза	46
Литература	51

ВВЕДЕНИЕ [46, 47]

Более века тому назад Илья Мечников (русский ученый, Нобелевский лауреат и профессор Пастеровского института в Париже) постулировал, что молочнокислая бактерия благотворно влияет на состояние здоровья и способствует долголетию. Он предположил, что «кишечная аутоинтоксикация» и вызываемое ею старение могут быть уменьшены модификацией кишечной микробиоты и замещением протеолитических микробов (продуцирующих токсические вещества, включая фенолы, индолы и аммиак при переваривании белков) полезными микробами. И.И. Мечников разработал диету с включением в рацион молока, ферментированного бактерией, которую он назвал «Болгарской бациллой».

В других работах этого времени также предлагалось использование живых непатогенных бактерий с целью изменения или замещения кишечной микробиоты при лечении патологии желудочно-кишечного тракта. В 1917 г., до того как сэр Александр Флеминг открыл пенициллин, немецкий ученый Альфред Ниссле изолировал непатогенный штамм *Escherichia coli*, который не вызывал развития энтероколита во время серьезной вспышки шигеллеза, из фекалий солдата, воевавшего на Первой мировой войне. Полученный штамм *Escherichia coli* Nissle 1917 – один из пробиотиков, имеющий в наши дни всё более новые области применения.

Анри Тиссье (Пастеровский институт) впервые изолировал *Bifidobacterium* от новорожденного на грудном вскармливании для последующего ее введения детям, страдающим диареей. Он выдвинул гипотезу о возможности замещения этой бактерией протеолитических бактерий, вызывающих диарею. В Японии д-р Минору Широа изолировал штамм *Shirota Lactobacillus casei* для борьбы со вспышками диареи. Пробиотический продукт с этим штаммом выпускается с 1935 г.

Таковыми были ранние предшественники работ на развившемся впоследствии целом научном поле. Сегодня поиск в PubMed клинических исследований на человеке показывает более 1500 опубликованных результатов работ по пробиотикам и почти 350 – по пребиотикам. Хотя эти исследования гетерогенны в отношении штамма (штаммов) тестируемых пребиотиков и включенных популяций, собранные доказательства подтверждают точку зрения о том, что положительные эффекты показаны во многих исследованиях.

РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В РАЗВИТИИ И ПОДДЕРЖАНИИ ЗДОРОВЬЯ РЕБЕНКА

По общепринятому определению, дисбиоз (дисбактериоз) – это такое состояние микроэкосистемы кишечника, при котором имеют место выраженные ее количественные и качественные изменения, сопровождающиеся появлением ряда клинических симптомов болезни, причем эти изменения являются существенными и стойкими [5, 7, 9, 12, 16]. Согласно современным представлениям, качественные и количественные изменения нормальной микробной флоры, влекущие за собой выраженные клинические реакции макроорганизма, всегда возникают вследствие каких-либо патологических процессов в организме [7, 16].

По убеждению профессора Хавкина А.И. [12, 16], дисбиоз не является симптомом, синдромом или симптомокомплексом. Изменение состава микрофлоры правильнее всего было бы определять как патогенетическое звено в цепи патологического процесса в желудочно-кишечном тракте, отражение состояния его микроэкологии, то есть дисбиоз кишечника всегда вторичен. Нередкими причинами дисбиоза могут быть заболевания органов пищеварения, антибиотикотерапия, перенесенные острые кишечные инфекции [7, 8, 13, 16], функциональные нарушения моторики, диетические погрешности и, видимо, встречающиеся чаще, чем диагностируемые, дефекты местного иммунитета [7, 16].

У детей раннего возраста в развитии дисбиоза существенную роль играют состояние здоровья матери (наличие урогенитальных инфекций в анамнезе), сроки прикладывания к груди и роды посредством кесарева сечения [7, 8, 11, 13, 16]. Перинатальный период и период раннего детства является определяющим в формировании здоровья в последующем. Показано, что олигосахариды, содержащиеся в материнском молоке, способствуют развитию бифидогенного микробиома у младенцев. Изменение данного микробиома может приводить к значительным функциональным расстройствам желудочно-кишечного тракта и ассоциированным с ними заболеваниями [3]. Период в течение первых 1000 дней, от момента зачатия ребенка и до достижения им 2 лет, является критическим с этой точки зрения [26].

Мировые данные научных исследований указывают на влияние окружающей среды на развитие человека и на экспрессию генетических и биологических характеристик, что определяет дальнейшее здоровье. Огромная роль в формировании здоровья человека принадлежит желудочно-кишечному тракту (ЖКТ), о чем свидетельствуют факты, представленные в табл. 1. Ключевые аспекты здоровья желудочно-кишечного тракта представлены на рис. 1, из которого видно, насколько важна в здоровье ЖКТ роль кишечной микробиоты, тесно взаимосвязанной с состоянием иммунной системы [26].

Микробы, в особенности бактерии, колонизируют на всех поверхностях организма, контактирующих с окружающей средой, включая кожу, полость носа и рта, урогенитальный и желудочно-кишечный тракт. Кроме того, некоторые органы, которые традиционно считаются стерильными, включая легкие, грудные железы и плаценту, оказываются местом динамических микробных ассоциаций. Но желудочно-кишечный тракт (в особенности – толстый кишечник) является наиболее заселенным микробами местом – обнаружены приблизительно 1000 различных штаммов и 160 групп микробов.

Все бактерии ЖКТ подразделяются на комменсалы (постоянные) и транзиторную микрофлору. Общее количество видов бактерий составляет приблизительно 1014, образуя динамическую микробную экосистему, которая выполняет ряд функций. Комплекс комменсальной микрофлоры именуется «кишечная микробиота» – «the Gut Microbiota». Микробиота ЖКТ состоит из 4 больших групп: Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria. В желудке количество микробиоты составляет 10³ КОЕ в 1 г фекалий, и их представители – Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria

Таблица 1
Роль ЖКТ в формировании здоровья человека [26]

70–80% иммунных клеток человека концентрируется в ЖКТ, формируя ЖКТ-специфичную иммунную систему
Около 100 миллионов нейронов сконцентрировано в ЖКТ, который продуцирует разнообразные нейротрансмиттеры, регулирующие настроение и чувство насыщения
95% серотонина организма человека располагается в ЖКТ
Более 100 триллионов бактерий располагаются в ЖКТ



Рис. 1. Ключевые аспекты здоровья ЖКТ

и Fusobacteria. В тонком кишечнике бактерий находится 103–107 КОЕ, и это Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria. В толстом кишечнике бактерий 1011–1013 КОЕ в 1 г фекалий (Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria) [26]. Факторы, влияющие на состав микробиоты, представлены на рис. 2.



Рис. 2. Факторы, определяющие состав микробиоты

РАННЯЯ КОЛОНИЗАЦИЯ КИШЕЧНИКА

Влияние процесса колонизации кишечника в раннем возрасте на состав взрослой микробиоты в последующем все еще недостаточно изучено. Существуют данные о том, что микробная колонизация и установление оптимального симбиоза хозяин – микроб в раннем возрасте глубоко влияют на здоровье и развитие как в младенчестве, так и в дальнейшей жизни, способствуя созреванию кишечника, развитию его иммунной системы, физиологических функций и метаболизма [26].

В свою очередь, появляется все больше свидетельств того, что дисбаланс или нарушения в разнообразии младенческой микробиоты могут быть связаны с широким спектром заболеваний и расстройств в ближайшем и отдаленном будущем, включая иммунные и метаболические нарушения и атопические заболевания. Таким образом, лучшее понимание процесса колонизации кишечника и состава микробиоты не только представляет академический интерес, но и имеет большое практическое значение для установления и поддержания здоровой микробиоты уже в младенчестве.

Беременность. Внутриутробно кишечник плода проходит интенсивный период развития под влиянием как генетических, так и материнских факторов, таких как здоровье беременной и ее нутритивный статус. До недавнего времени желудочно-кишечный тракт развивающегося плода считался стерильным. Современные исследования позволили обнаружить небольшое количество синантропных бактерий в пуповинной крови, амниотической жидкости, плаценте и младенческом меконии и доказать наличие некоторого микробного воздействия уже внутриутробно. Кроме того, некоторые исследования показали более значимую микробную колонизацию в амниотической жидкости в случае преждевременных родов, предполагая существование взаимосвязи между амниотическим микробным избытием и гестационным возрастом при рождении.

Пренатальные материнские факторы, которые могут влиять на постнатальное развитие младенческой микробиоты кишечника и его иммунной системы, включают: стресс, диету (в том числе пищевые добавки) в конце беременности, материнский индекс массы тела, курение и социоэкономический статус матери.

Рождение [26]. Во время родов и сразу после рождения первые бактерии проникают в организм ребенка, и начинается установление новой микробной экосистемы в кишечнике. Начальная колонизация кишечника младенца во многом является результатом взаимодействия с микробами окружающей среды, включая материнские микробы влагалища, кишечника и кожи.

Способ родоразрешения влияет на состав микробиоты кишечника ребенка. В случае естественных родов микробный состав кишечника новорожденного схож с таковым во влагалище и кишечнике матери. Поэтому крайне важным считается здоровое состояние микробиоты влагалища. Показано, что наличие урогенитальных инфекций у женщин до и во время беременности с проведением их лечения антибиотиками приводит к резкому снижению содержания молочнокислых бактерий во влагалище, обладающих выраженной антагонистической активностью против патогенов и условно-патогенных бактерий, и приводит к дисбиотическим расстройствам у младенцев [9, 11, 16, 26].

В то же время у детей, рожденных путем кесарева сечения, состав микробиоты более схож с таковым на коже матери и в больничном окружении, отражая взаимодействие ребенка с медицинским персоналом и другими младенцами. У таких детей отмечается меньшее разнообразие и количество бактерий по сравнению с естественно рожденными младенцами, с более высоким количеством *Staphylococcus*, *Corynebacterium* и *Propionibacterium* и сниженным числом бифидобактерий.

Профилактическая антибиотикотерапия – стандартный подход к лечению во многих странах по всему миру и в руководствах по кесареву сечению, как и меньшая вероятность раннего начала грудного вскармливания, может также играть роль в изменении микробного состава у детей, рожденных путем кесарева сечения, обуславливая низкие уровни бифидобактерий.

Однако было показано, что кишечная микрофлора у младенцев, рожденных путем кесарева сечения, имеет стремление «догнать» показатели детей, рожденных естественно, в плане стабильности и разнообразия. Тем не менее, это отклонение в процессе колонизации происходит в критический период развития иммунной и метаболической системы. Следовательно, могут существовать долгосрочные последствия для детей, рожденных посредством кесарева сечения.

Некоторые исследования подчеркивают, что микробные нарушения, наблюдаемые у таких младенцев, взаимосвязаны с повышенным риском развития астмы, экземы, ожирения, хронических иммунных воспалительных заболеваний и диабета 1-го типа.

Младенчество: 0–12 месяцев [26]. Сразу после рождения ребенок подвергается воздействию материнской микробиоты кожи и ротовой полости во время раннего контакта с матерью. Патогены окружающей среды роддома также оказывают влияние на колонизацию кишечника, и даже ингаляционные микробы, которые попадают в кишечник из носоглотки и верхних дыхательных путей, вносят вклад в состав кишечной микробиоты.

Раннее пищевое воздействие путем получения грудного молока или смеси является центральным фактором, влияющим на состав кишечной микробиоты. Грудное молоко содержит пребиотики олигосахариды – растворимые, но неперевариваемые углеводы, которые достигают кишечника в неизменном виде и, как известно, селективно стимулируют рост микробиоты и могут позитивно влиять на здоровье малыша. Поэтому важным является раннее прикладывание младенца к груди.

Бактерии, обнаруженные в женском молоке, включая бифидобактерии, стафилококки, стрептококки и лактобактерии, также играют значительную роль в формировании микробиоты. Считается, что бактерии проникают в молоко эндогенными путями и/или через соски, с последующим взаимодействием с бактериями, полученными во время родов. По сравнению с детьми, находящимися только на грудном вскармливании, кишечная микробиота детей на искусственном вскармливании характеризуется меньшим разнообразием популяций бифидобактерий.

После начального бактериального воздействия и колонизации начинаются быстрые и значительные изменения в микробном количестве и разнообразии, что в конце концов создает уникальную и стабильную экосистему в кишечнике.

Следующим значимым уровнем развития кишечной микробиоты младенца является введение прикормов. Обычно после 4–6 месяцев питания исключительно грудным молоком или смесью прикормы в виде фруктов, овощей и злаков, которые содержат нерастворимые неперевариваемые углеводы, постепенно вводятся в питание младенцев в развитых странах. Введение этих более сложных продуктов

стимулирует колонизацию кишечника с возрастающим количеством и разнообразием бактерий.

Раннее детство: 1–3 года [26]. Кишечная микробиота продолжает свое развитие в этот период, находясь в соответствии с разнообразием потребляемых продуктов. Приблизительно к 3 годам жизни разнообразие и сложность состава кишечной микрофлоры стабилизируются и более походят на таковые у взрослых. Однако и в последующем в кишечной микрофлоре могут происходить нарушения – например, вследствие нарушения диеты, во время болезни или при приеме лекарств.

Общие факторы, влияющие на раннюю колонизацию кишечника. На протяжении вышеперечисленных этапов ряд других физиологических, средовых, культурных факторов также участвуют в колонизации кишечника и развитии кишечной микробиоты. К ним относятся: генетическая предрасположенность, размер семьи (наличие других сиблингов), культурные особенности, географическое положение (развитые или развивающиеся страны, городская или сельская местность), раннее взаимодействие с животными, санитарные нормы, инфекции и применение антибиотиков, гестационный возраст ребенка. Интересные данные получены об особенностях состава микробиоты при различных заболеваниях, а также есть работы, показывающие, что пищевые предпочтения могут влиять на состав микробиоты человека или возникать вследствие его нарушения [9, 11, 16, 26].

ОСНОВНЫЕ ПОЛЕЗНЫЕ ФУНКЦИИ МИКРОБИОТЫ ЖКТ [26]

Переваривание нутриентов. Микробиота переваривает те нутриенты, для которых отсутствуют энзимы в ЖКТ, – это крахмал, целлюлоза и другие пищевые волокна. Это полезно как для микробов, так и для хозяина. Вследствие деградации поли- и олигосахаридов образуются короткоцепочечные жирные кислоты, которые, с одной стороны, имеют ряд полезных для слизистой оболочки свойств, с другой – абсорбируются в толстой кишке и используются как источник энергии хозяином (около 10% необходимой энергии). Кроме того, компоненты микробиоты ЖКТ синтезируют разнообразные микронутриенты, такие как витамин B12, витамин K, фолиевая кислота, которые организм человека не может синтезировать самостоятельно [26, 46].

Защита от патогенов. Кишечная микробиота обеспечивает защиту организма от патогенов путем активного ограничения их колонизации в кишечнике различными путями, такими как:

- конкуренция за нутриенты (и места адгезии), которая приводит к подавлению роста других микробов;
- продукция антимикробных пептидов (бактериоцинов);
- облегчение роста и обновление эпителиальной поверхности, которая обеспечивает развитие, структуру и функционирование эпителиального барьера;
- стимуляция иммунной системы (например, продукции Ig A) для контроля состава кишечных микробов;
- влияние на кишечную моторику.

Кроме микробной защиты от патогенов, большое значение имеет эпителиальный барьер, покрытый защитным слоем слизи. Защитный слой слизи способствует удалению патогенов и ограничивает их контакт с эпителием. Он же создает условия для колонизации и роста нормальной микробиоты и ее активности в отношении стимуляции клеток иммунной системы. Этот барьер плохо развит у новорожденных и интенсивно развивается в младенческом возрасте под влиянием микробиоты [25, 34, 35].

Развитие иммунной системы [26, 34]. Иммунологический гомеостаз зависит от баланса индигенной кишечной микробиоты, а также от времени введения и количества поступающих пищевых антигенов. Кишечная микробиота играет ключевую роль в регуляции и формировании местного иммунного ответа у младенцев, в развитии адаптивной иммунной системы. В частности, доказано нарастание в кишечнике таких субпопуляций лимфоцитов, как В-клетки, Т-хелперы и регуляторные Т-клетки, установлено переключение с Th1 патологического иммунного ответа на нормальный, Th2.

Младенческая иммунная система характеризуется незрелостью и направленностью к преимущественно Th2 ответу с целью сохранения беременности в течение гестации. Первые несколько месяцев после рождения представляют период повышенной восприимчивости к инфекциям до того, как созреет адекватный иммунный ответ. Присутствие разнообразных микробов очень важно в этом процессе, по данным литературы, разнообразие микроорганизмов снижает риск воспалительных, аутоиммунных и атопических болезней, таких как экзема и астма, в младенческом возрасте.

Важной является также роль микробиоты в становлении и регуляции функций поверхностного кишечного барьера. На животных моделях было показано, что слизистый барьер в 2 раза толще в кишечнике с нормальным уровнем микробиоты по сравнению с кишечником, ее лишенным. Кроме того, кишечная микробиота способствует развитию слизистой кишечника, в частности, микроворсинок, капиллярного кровотока и здоровой кишечной микроциркуляции [26].

Другие эффекты. Кишечная микробиота вовлечена в процесс регуляции кишечного гомеостаза, обмена энергии, а также гастроинтестинальной чувствительности и моторики. Показана также взаимосвязь микробиоты и психологического благополучия, включая настроение, реакцию на стрессы, развитие депрессии, через ось мозг – кишечник – мозг.

Практически все вышеуказанные функции обеспечиваются бифидо- и лактобактериями, бактериоидами и нормальной кишечной палочкой, причем в каждой группе бактерий одна или две из функций выражены в большей степени. Так, например, у лактобактерий наиболее выражена антагонистическая активность против патогенных или условно-патогенных бактерий, бифидобактерии играют важную роль

в механической защите слизистой, состоянии ее слизистого и эпителиального барьера, а также формировании нормального иммунного ответа и профилактике аллергических реакций, у кишечной палочки установлены и антагонистическая, и иммунная функции. Такое разделение достаточно условно, и все же оно важно для выбора пробиотика в зависимости от того, какие цели ставит перед собой врач.

Существенную роль в формировании адекватного иммунного ответа играет и условно-патогенная микрофлора, если ее количество не превышает установленные пределы (указанные в табл. 2). При нарастании уровня условно-патогенных бактерий выше допустимых пределов начинают проявляться симптомы дисбиоза.

Далеко не полный качественный и количественный состав микробиоты у детей первого года жизни представлен в табл. 2 [8].

Таким образом, понятие «дисбиоз кишечника» связано с изменением состава кишечной микробиоты, проявляющимся снижением уровня нормальных (бифидо- и лактобактерий и нормальной кишечной

Таблица 2

Качественный и количественный состав микрофлоры детей первого года жизни в зависимости от характера вскармливания (по В.М. Коршунову и соавт., 1999)

Группа микроорганизмов	Грудное, lg КОЕ/г	Искусственное, lg КОЕ/г
Бифидобактерии	10–11, <i>B. bifidum</i> , <i>B. longum</i>	8,5–10, <i>B. breve</i>
Лактобактерии	6–7	7–8
Бактериоиды	7–8	8–9
Фузобактерии	–	Ниже 6
Эубактерии	–	6–7
Пептострептококки	–	Ниже 5
Клостридии	–	Ниже 7
Энтеробактерии: <i>E. coli</i>		
– с типичными свойствами	7–8	7–8
– с измененными свойствами	–	не более 10%
Клебсиеллы	–	ниже 4
Энтеробактеры	–	ниже 4
Цитробактеры	–	ниже 4
Протей	–	ниже 4
Энтерококки	5–7	6–7
Стафилококки	3–5	4–5
Аэробные бациллы	2–3	Ниже 4

палочки) и (или) повышением уровня условно-патогенных бактерий (протей, стафилококка, клебсиеллы, условно-патогенной кишечной палочки, кандид и др.) выше допустимых пределов, которые наблюдаются достаточно длительно (не менее 3 месяцев) и проявляются минимальными кишечными дисфункциями (наличием неустойчивого стула – учащением, разжижением или запором, метеоризмом и кишечными коликами) [8, 11, 14, 15].

Ошибками является такая тактика педиатров, когда при наличии указанных дисфункций ребенку сразу устанавливается диагноз «дисбактериоз» и начинается его коррекция. Необходимо помнить, что диагноза «дисбактериоз» не существует; констатируемые дисбиотические расстройства всегда вторичны и сопутствуют основному заболеванию или являются его следствием. Кроме того, наличие дисбиотических нарушений требует обязательного исключения заболеваний, протекающих со сходной клинической симптоматикой. Это в первую очередь кишечные инфекции, заболевания, протекающие с синдромом мальабсорбции (муковисцидоз, лактазная недостаточность, целиакия), и гастроинтестинальная форма пищевой аллергии. Поэтому необходимо проведение таких тестов, как исследование кала на наличие патогенных бактерий кишечной группы, повторные копрограммы, при необходимости – потовая проба, тесты на переносимость сахаров, определение агглютининов антител в крови, специфические аллергологические тесты [13, 16].

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ МИКРОБИОТЫ

Существует ряд методов оценки состояния микробиоты кишечника – от косвенных или рутинных методов, которые легко можно применить в условиях детской поликлиники, или стационара, или любого регионального центра гигиены и эпидемиологии, до более современных, разработанных и предложенных в последние годы.

К рутинным методам можно отнести копрологическое исследование и исследование кала на дисбактериоз.

Копрологическое исследование должно обязательно проводиться в тех случаях, когда у ребенка имеется кишечная дисфункция. При его оценке целесообразно выделять следующие синдромы:

1. Синдром нарушения переваривания нутриентов – когда имеется повышение уровня нейтрального жира, мыл, жирных кислот, мышечных волокон и внеклеточного крахмала. При наличии данных отклонений вероятность дисбиоза невелика; скорее всего, имеет место снижение выработки соответствующих ферментов в поджелудочной железе или тонкой кишке, а также нарушение оттока желчи или ускоренный кишечный транзит.
2. Синдром дисбиоза (дисбактериоза) – обнаружение большого количества переваримой клетчатки, йодофильной флоры, в некоторых случаях – кандид. Наличие таких изменений в нескольких копрограммах может быть показанием для назначения пробиотиков.
3. Синдром воспаления в толстой кишке – когда в копрограмме обнаруживаются слизь, лейкоциты (в количестве более 5) и эритроциты. Данные изменения могут быть обусловлены колитами различной этиологии, в том числе аллергическими.

При длительных кишечных дисфункциях, в особенности у детей раннего возраста, может быть целесообразным **исследование кала на дисбактериоз**. Данное исследование, являющееся по сути микробиологическим исследованием кала, используется давно и некоторыми специалистами считается устаревшим, поскольку оно дает информацию об ограниченном количестве микробов толстой кишки. Из нормальной микрофлоры определяют кишечную палочку, лактобактерии, бифидобактерии и ряд условно-патогенных бактерий (стафилококки,

кlostридии, протей, клебсиелла, кандиды, энтерококки, лактозонегативные и гемолизирующие кишечные палочки). В некоторых случаях при проведении анализа кала на дисбактериоз обнаруживают патогенные микробы. На наш взгляд, это исследование целесообразно проводить в некоторых ситуациях, поскольку оно позволяет во многих случаях определить терапевтическую тактику выбора пробиотика и целесообразность применения бактериофагов направленного действия.

Анализ микробиоты по Осипову основывается на том, что у каждого вида бактерий свой набор жирных кислот, и их можно идентифицировать с помощью хроматографии с масс-спектрометрией. Жирные кислоты выделяют из крови, идентифицируют их и на основе полученных данных определяют состав микробиоты.

Результаты исследования имеют вид списка бактерий с указанием допустимого нормой количества и полученных данных. Для наглядного отображения используют таблицу или диаграмму, в которые вносят данные об уровне жирных кислот, характерном для метаболизма 58 микроорганизмов (бактерий, грибов и вирусов), которые входят в состав микробиома.

Однако на сегодняшний день нет доказательств, что анализ микробиоты по Осипову отражает реальное состояние микробиоты человека. В связи с огромным разнообразием бактерий в организме человека и нехваткой научных данных о микробиоте человека в настоящее время в мировой науке отсутствует четкое понятие нормы состава микробиоты в целом и нормы для отдельных микроорганизмов. Достоверность этого метода пока вызывает сомнения, требуется дальнейшая его разработка.

Генетическое исследование микробиоты. Учитывая большое разнообразие микробиоты кишечника, долгое время получить исчерпывающие сведения о ее составе у конкретного человека с помощью традиционных методик микробиологических исследований было невозможно. Изучение микрофлоры получило новый толчок к развитию после появления генетических методов исследования. Они основаны на выделении генетического материала бактерий, и, так как генетический код индивидуален у каждого вида микроорганизма, его выявление позволяет идентифицировать каждую бактерию. На основе данной методики были проведены многочисленные научные

исследования, в ходе которых определены видовой состав микрофлоры кишечника, его зависимость от региона проживания и особенностей рациона, связь с развитием некоторых заболеваний и нарушений обмена веществ. Результаты данных исследований легли в основу разработанного в России теста «Генетика микробиоты». При выполнении данного исследования из образца фекалий выделяют ДНК всех бактерий, по количеству выделенного генетического кода каждой отдельной бактерии оценивают ее долю в общем составе микробиоты. Полученный профиль микробиоты интерпретируется с позиций качественного состава и разнообразия, влияния на развитие некоторых заболеваний и нарушений обмена веществ, способности синтеза витаминов и короткоцепочечных жирных кислот.

Исследование назначают для определения видового состава микрофлоры кишечника и ее возможного влияния на развитие некоторых нарушений обмена веществ и заболеваний, разработки эффективных мер профилактики. По результатам генетического исследования микробиоты составляется детализированный отчет, содержащий следующие разделы: качество микробиоты, защищенность от заболеваний (на основании исследования микробиоты кишечника у большого числа людей, в том числе страдающих определенными заболеваниями, были выделены характерные для них профили видового состава бактерий, на сегодняшний день типированы профили для сахарного диабета 2-го типа, болезни Крона, язвенного колита, ожирения, атеросклероза), тип микробиоты (устойчивое сочетание бактерий, соответствующее определенному стилю питания человека, который можно изменить путем коррекции рациона и режима питания), пищевые волокна и масляная кислота, синтез витаминов, разнообразие микробиоты, гражданство бактерий, а также список всех выделенных бактерий, обнаруженных в кишечнике, структурированный по их семействам и родам. Данный метод исследования является перспективным, однако требуется накопление знаний о вариантах состава микробиоты при различных заболеваниях. Недостатком этого метода можно считать его дороговизну и дефицит знаний врачей при его интерпретации.

СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА (СИБР) [10]

СИБР – это увеличение числа нормальной микробной флоры или появление патологических микроорганизмов **в тонкой кишке**, сопровождающееся симптомами нарушения пищеварения. Заболевание проявляется болями в животе, метеоризмом, диареей. Позже присоединяются потеря массы тела, гематологические и неврологические признаки авитаминоза. Для диагностики синдрома избыточного бактериального роста используются микробиологический анализ кала и интестинального содержимого, дыхательные тесты, УЗИ и другие методы инструментальной визуализации. Лечение включает диету, назначение пробиотиков и пребиотиков, антибиотиков, сорбентов.

Зачастую СИБР упоминается под названиями «дисбактериоз» или «дисбиоз кишечника». Однако следует понимать, что понятие «дисбиоз кишечника» касается изменения микробного состава толстой кишки и между этими понятиями нельзя ставить знак равенства.

Главная причина синдрома избыточного бактериального роста – заселение тонкой кишки микрофлорой, которая в норме располагается в толстом кишечнике. Для СИБР характерно появление кишечной палочки, энтерококков, клебсиеллы и протей. Реже тонкий кишечник заполняется анаэробными бактериями (бактероидами, клостридиями), аэробами (стафилококками и стрептококками). В формировании синдрома участвует ряд этиологических факторов: **нарушение моторики ЖКТ** (при гастростазе, дуоденостазе, хронических запорах и синдроме раздраженного кишечника), расстройства полостного пищеварения, хирургические операции на кишечнике, недостаточность илеоцекального клапана, прием антибиотиков. Предрасполагающими к СИБР факторами считаются различные формы дисахаридазной недостаточности, пищевая аллергия, болезнь Крона, язвенный колит, дивертикулиты. Негативное влияние на состав кишечной микрофлоры оказывают строгие диеты и различные пищевые добавки для похудения.

Клинические признаки синдрома неспецифичны – это умеренные разлитые боли в полости живота, которые сочетаются с урчанием и метеоризмом, усиливающиеся при употреблении большого объема пищи. Характерны тошнота, отрыжка. Изредка бывает рвота, которая

не приносит больному облегчения. При СИБР всегда наблюдаются нарушения стула. Зачастую возникает диарея до 3–5 раз в сутки. При дефекации выделяется жидкий кал светло-коричневого или желтого цвета без патологических примесей. Выделение «жирных» каловых масс, которые оставляют трудно смываемые следы на стенках унитаза, свидетельствует о внешнесекреторной панкреатической недостаточности. Диарея может чередоваться с периодами запоров, вызванными дисмоторикой ЖКТ. Вследствие длительной мальдигестии и мальабсорбции снижается вес. Вначале похудение не очень заметно из-за отечности тканей, которая связана с гипопроteinемией. Характерны постоянная слабость, снижение умственной и физической работоспособности. Витаминный дефицит проявляется трещинами в углах рта, шелушением кожи и дерматитом.

Диагностика СИБР основывается на водородном дыхательном тесте. Он позволяет обнаружить нетипичные бактерии, обитающие в полости тонкой кишки. Наличие в выдыхаемом воздухе специфических метаболитов и метана указывает на наличие патогенных бактерий, которые способны расщеплять углеводсодержащие субстраты. Иногда метод дает ложноотрицательные результаты. Кроме того, путем водородного теста можно определить непереносимость некоторых углеводов (лактозы и фруктозы). К сожалению, специфика выполнения теста не позволяет его применять у детей грудного, раннего и дошкольного возраста. Диагноз устанавливают на основе данного метода и комплексного лабораторного и инструментального обследования, копрологического исследования, интестиноскопии с микробиологическим исследованием забранного материала, УЗИ, биохимического анализа крови. Иногда назначается ЭФГДС, колоноскопия.

Терапия СИБР начинается с подбора диеты. В рационе питания увеличивают содержание продуктов, богатых живыми бактериальными культурами (кефиры и натуральные йогурты, кисломолочные смеси). Повышают потребление растительной клетчатки, пектина, растительных и животных белков. Медикаментозное лечение СИБР включает пробиотики, антибактериальные средства, энтеросорбенты, пищеварительные ферменты.

РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ФОРМИРОВАНИИ ЗДОРОВЬЯ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА [7, 26]

Взаимосвязь между кишечной микробиотой, здоровьем и заболеваниями показана как в раннем детстве, так и в течение дальнейшего роста и развития человека.

Здоровый кишечник ассоциируется со сбалансированной, стабильной и хорошо функционирующей микробной экосистемой. Показана взаимосвязь нарушений микробной экосистемы с различными расстройствами, включая метаболические, иммунологические и даже психологические и поведенческие расстройства. Дисбаланс состава кишечных микроорганизмов в последнее время определяют как «дисбиоз» – старый термин, который представляет новый интерес, о чем свидетельствует большое количество исследований по проблеме влияния кишечной микробиоты на здоровье и болезнь.

Негативное воздействие дисбиоза у растущего младенца может включать инфекции, колики, общий пищеварительный дискомфорт, а также повышенный риск ряда заболеваний. Показано влияние нарушений микробиоты на развитие аллергии, аутоиммунных болезней, пищевой интолерантности, пищеварительных расстройств, таких как синдром раздраженного кишечника, и в последующем развитие таких состояний, как аутизм, ожирение, диабет и психологические расстройства, включая тревожные расстройства и депрессию. Все сказанное подтверждает разнообразие функций микробиоты.

Однако в большинстве случаев доказанная взаимосвязь нарушений микробиоты с патологическими состояниями требует дальнейшего подтверждения.

Аллергия. Распространенность аллергии у младенцев с отягощенным семейным анамнезом составляет около 10% и нарастает до 20–30%, если имеется первая степень родства. У новорожденных с их иммунной незрелостью и адаптивной иммунной системой может не быть выраженных иммунологических реакций. В первые месяцы и годы после рождения иммунная система слизистой оболочки кишечника постепенно созревает под воздействием микробиоты, которая модулирует иммунный и системный воспалительный ответ, постепенно повышая защиту от антигенов окружающей среды.

Гиперчувствительность иммунной системы может дорасти до аллергических реакций на воздействие безобидных факторов окружающей среды, температурных факторов или аллергенов-триггеров иммунной системы. Эти реакции приобретенные, и они ведут к активации тучных клеток и базофилов посредством IgE.

Исследования показывают, что младенцы и дети раннего возраста с аллергией отличаются от детей без нее по составу микробиоты, в частности, имеют разный уровень бифидобактерий. Повышенные требования к гигиене младенцев в странах Запада привели к изменениям микробиоты, и это способствовало угрожающему росту аллергических болезней в последние годы. Это подтверждает тот факт, что кишечная микробиота играет роль в развитии иммунной системы.

Развитие метаболических расстройств. Кишечная микробиота играет существенную роль в пищеварении и усвоении нутриентов. Когда микробиота повреждена, пути метаболизма, включая всасывание нутриентов, также повреждаются, и такие расстройства могут ассоциироваться с ожирением или инсулинорезистентностью. Несколько исследований показывают, что повреждение микробной композиции в кишечнике может повышать усвоение нутриентов, в особенности энергетических форм полисахаридов и сахаров, которые приводят к нарушению жирового обмена. В одном исследовании пересадка микробиоты пациентам с метаболическим синдромом показала достоверное повышение чувствительности к инсулину. Однако ведущая роль микробиоты в развитии этой патологии сомнительна и пока неясна.

Взаимосвязь между благополучием микробиоты и развитием метаболических расстройств, таких как ожирение и 2-й тип сахарного диабета, требует дальнейших исследований. Тем более что в последнее время показано, что некоторые лекарства, употребляемые пациентами с сахарным диабетом, могут в свою очередь повреждать микробиоту. Дисбиоз также ассоциируется с неалкогольной жировой болезнью печени и метаболическим синдромом, исследования на животных с проведением коррекции микрофлоры при этих состояниях показали определенный терапевтический эффект.

Развитие мозга, поведение и настроение. Микробная колонизация у младенцев совпадает с ключевым периодом развития ЦНС, и некоторые данные говорят о взаимосвязи между повреждением

процесса колонизации микрофлоры и дисфункциями ЦНС с потенциальным риском влияния на психическое здоровье в последующем. Кишечная микрофлора может взаимодействовать с нейрофизиологической системой, влияя на поведение, настроение хозяина, качество ответа на стресс, а также психическое здоровье, включая тревожные и депрессивные расстройства, через ось мозг – кишечник – мозг. Это могут быть как иммунные, так и неиммунные эффекты.

Было также показано, что нарушения микробиоты могут играть роль в развитии детского аутизма. Хотя это положение иногда носит спекулятивный характер, нарушения ЖКТ характерны для пациентов с аутизмом, эти пациенты достоверно чаще имеют нарушения микробиоты, чем дети без аутизма.

РОЛЬ КОМПОНЕНТОВ МИКРОБИОТЫ В КОРРЕКЦИИ РЯДА ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Взаимосвязь дисбаланса микробиоты с некоторыми заболеваниями (табл. 3) определяет терапевтические цели коррекции этих нарушений.

В контексте вышеперечисленных функций нормальной микрофлоры дисбиоз, как звено патогенеза, может приводить к повреждению кишечного эпителия, нарушению процессов переваривания и всасывания, усугубляя уже имеющиеся нарушения в желудочно-кишечном тракте, то есть коррекция дисбиотических расстройств при любом неблагополучии в желудочно-кишечном тракте необходима [8, 9, 16].

Безусловно, во многих случаях коррекция дисбиоза возможна только при одновременном воздействии, с одной стороны, на макроорганизм (устранение основного заболевания или причины дисбиоза, нивелирование секреторных и моторно-эвакуаторных расстройств органов пищеварения), обеспечение качественной цитомукопротекции, а с другой стороны – на микрофлору кишечника. В легких случаях

Таблица 3
Медицинские состояния, которые могут быть ассоциированы с нарушениями
кишечной микробиоты

Ранний возраст	Язвенно-некротический энтероколит Колики Гастроинтестинальные инфекции Функциональный запор / диарея Антибиотик-ассоциированная диарея Аллергия
Более старший возраст	Атопия (аллергия) и астма Целиакия Рак толстой кишки Диабет 2-го типа Гастроинтестинальные инфекции Неалкогольная жировая болезнь печени Ожирение Психические расстройства Ревматоидный артрит Болезнь Крона и язвенный колит Синдром раздраженной кишки

можно обойтись влиянием лишь на одно из названных звеньев дисбактериоза [7, 16, 26].

Научные данные подтверждают, что фокус медицинских научных исследований должен быть направлен на поиск медикаментозной коррекции гастроинтестинальных расстройств, поддержание ЖКТ в здоровом состоянии через первичные и вторичные профилактические шаги. При этом повышенное внимание необходимо уделять кишечной микробиоте, используя пребиотики, пробиотики, антимикробные средства или даже фекальную трансплантацию.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ДИСБИОЗА

Специфическое воздействие на кишечный микробиоценоз осуществляют с помощью антибактериальных средств, иммуномодулирующих препаратов, а также пре- и пробиотиков [7, 8, 11, 16]. Применение антибактериальных средств при дисбактериозе, учитывая их негативное влияние на компоненты нормальной микрофлоры, должно осуществляться в наиболее тяжелых случаях, по показаниям и, как правило, ограничивается назначением нитрофурановых препаратов. Назначение иммуномодулирующей терапии обоснованно и с успехом может применяться при затяжных формах дисбиоза кишечника. Однако наиболее часто с целью коррекции дисбиоза применяют про- и пребиотики, грамотного назначения которых в большинстве случаев бывает достаточно для достижения положительного эффекта [7, 11].

Всемирной гастроэнтерологической организацией [14, 46, 47] дано определение про-, пре- и синбиотикам (табл. 4).

Пребиотики – диетические субстанции (в большинстве состоящие из полисахаридов и олигосахаридов, которые плохо перевариваются пищеварительной системой), являющиеся питательной средой для микроорганизмов ЖКТ с доказанным ростом определенных компонентов микробиоты. Они часто используются при приготовлении ряда пищевых продуктов. Наиболее известными пребиотиками являются олигофруктоза, инулин, олигосахариды грудного молока, лактулоза.

Лактулоза – синтетический дисахарид, используемый в лечении запора и печеночной энцефалопатии. Олигофруктоза обнаруживается в пшенице, луке, бананах, меде, чесноке, цикории или синтезируется из сукрозы. Ферментация олигофруктозы в толстой кишке имеет ряд

Таблица 4
Определение пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков

Пробиотики – это живые микроорганизмы с установленной пользой для организма хозяина при назначении в адекватной дозе

Пребиотики – избранные активные ингредиенты, использование которых приводит к специфическим изменениям в составе и (или) активности гастроинтестинальной микробиоты, что приводит к полезным эффектам для организма хозяина

Синбиотики – средства, в состав которых входят пробиотики и пребиотики

существенных физиологических эффектов, включая нарастание уровня бифидобактерий, улучшение усвоения кальция, повышение объема фекалий, сокращение времени гастроинтестинального транзита, возможно, снижение уровня липидов в крови. Повышение уровня бифидобактерий приводит, в свою очередь, к подавлению потенциальных патогенов, снижению уровня аммония в крови, синтезу витаминов и пищеварительных энзимов [46, 47].

В последние годы активно изучаются пребиотики грудного молока, обладающие мощным бифидогенным эффектом, некоторые из них (галактоолигосахариды – ГОС, фруктоолигосахариды – ФОС, 2'-фукозиллактоза – 2'FL) добавляют в адаптированные смеси с целью приближения их состава к грудному молоку.

Олигосахариды грудного молока (ОС ГМ) – первые селективные пребиотики. Являясь третьим количественным компонентом молока, они практически не расщепляются в желудочно-кишечном тракте младенца, попадают в неизмененном виде в кишечник и способствуют росту полезной бифидогенной флоры. При расщеплении олигосахаридов микробиотой образуются короткоцепочечные жирные кислоты, которые способствуют созреванию слизистого барьера кишки, стимулируют моторику, служат источником энергии для колоноцитов. Олигосахариды грудного молока обладают антиадгезивными свойствами в отношении целого ряда патогенов, снижают вероятность развития кишечных и респираторных инфекций у детей первого года жизни, что было неоднократно показано в клинических исследованиях. Эти пребиотики обладают иммуномодулирующим действием, влияют на продукцию провоспалительных цитокинов, могут непосредственно связываться с иммунными клетками кишки посредством лиганд. Существуют данные о том, что некоторые олигосахариды способны улучшать энтеральную толерантность и снижать риск развития НЭК у недоношенных детей. Проведенные исследования показывают, что ОС ГМ могут обладать положительным влиянием на снижение риска развития ряда аллергических заболеваний в раннем возрасте. Настоящим прорывом в современной нутрициологии стала возможность синтезировать олигосахариды, полностью повторяющие структуру натуральных олигосахаридов грудного молока и имеющие те же функциональные свойства. Это дало возможность получить положительное влияние на микробиоту и иммунитет и у детей

на искусственном вскармливании. На сегодняшний день описано более 200 ОС ГМ, однако наиболее распространенными и изученными являются 2'-фукозиллактоза (2'-FL) и лакто-N-неотетраоза (LNnT). Именно эти олигосахариды и появились первыми в современных смесях для вскармливания детей раннего возраста. В настоящее время изучение ОС ГМ продолжается очень интенсивно, и уже 8 из них получили одобрение GRAS и EFSA для использования в детских смесях: LNnT (лакто-N-неотетраоза), LNT (лакто-N-тетраоза), 3'-SL (3'-сиалиллактоза), 6'-SL (6'-сиалиллактоза), 2'-FL (2'-фукозиллактоза), 3'-FL (3'-фукозиллактоза), DFL (дифукозиллактоза), LDFT (лакто-дифукозиллактоза). Высокая концентрация в грудном молоке, значимая роль в формировании микробиоты, в защите иммунной и пищеварительной систем подтверждают необходимость и важность присутствия ОС ГМ в питании ребенка раннего возраста [48].

Пробиотики. Строго говоря, термин «пробиотики» должен употребляться в отношении живых микроорганизмов, показавших в контролируемых исследованиях пользу для здоровья человека [3, 7, 9, 12, 16]. По определению, пробиотики – это живые микроорганизмы, приносящие пользу хозяину при введении в адекватных количествах [3, 45, 46].

Таблица 5
Положительные эффекты про- и пребиотиков

Пробиотики: иммунологические эффекты	Активация местных макрофагов для повышения антигенной презентации В-лимфоцитам и стимуляции выработки секреторного иммуноглобулина А Индукция резистентности к пищевым антигенам Модуляция цитокинового профиля
Пробиотики: неиммунные эффекты	Переваривание пищи Снижение локальной pH и создание неблагоприятной среды для патогенов Продукция бактериоцинов для подавления патогенов Активация свободных радикалов Стимуляция продукции муцина Повышение интестинальной барьерной функции Адгезия с патогенами Обезвреживание токсинов, вырабатываемых патогенами
Пребиотики	Метаболические эффекты: продукция короткоцепочечных жирных кислот, метаболизм жиров, абсорбция ионов (Ca, Fe, Mg) Стимуляция иммунитета хозяина (продукции Ig A), модуляция цитокинов

В качестве пробиотиков чаще всего используются виды *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, но также эту роль играют и дрожжи *Saccharomyces boulardii* и некоторые виды *E. coli* и *Bacillus*. Недавно как новый пищевой продукт в Европейском союзе была зарегистрирована *Clostridium butyricum*.

Пробиотики оказывают воздействие на желудочно-кишечную экосистему, стимулируя иммунные механизмы слизистой оболочки и неиммунные механизмы через антагонизм (соперничество) с потенциальными патогенами (табл. 5). Этот феномен вызывает положительные

Таблица 6
Доказанные эффекты пробиотиков

Патологические состояния	Штаммы пробиотиков и их эффекты
Сердечно-сосудистые заболевания	Пробиотики, в том числе <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> BB-12, в сочетании с пребиотиками снижают риск развития патологии [45, 46]
Колоректальный рак	Олигофруктоза в сочетании с пробиотиками снижает риск развития колоректального рака [45, 46]
Диарея: лечение	Установлена эффективность <i>L. reuteri</i> ATCC 55730, <i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. casei</i> DN-114 001 and <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (<i>boulardii</i>), а также <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> Bb-12 [17, 21, 25, 35, 39, 40] в снижении тяжести и продолжительности (на 1 день) диареи у детей
Диарея: профилактика	Доказана эффективность <i>Lactobacillus</i> GG, <i>L. casei</i> DN-114 001 and <i>S. boulardii</i> у детей и взрослых [17, 21, 25, 38]
Антибиотик-ассоциированная диарея	<i>S. boulardii</i> or <i>L. rhamnosus</i> GG у детей и взрослых и <i>L. casei</i> DN-114 001 у взрослых [21, 29, 34]
Радиационная диарея: лечение	Доказана эффективность <i>Lactobacillus casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , and <i>Streptococcus thermophilus</i> [13, 46]
Эрадикация НР	Ряд <i>lactobacilli</i> and <i>bifidobacterial</i> штаммов, как и <i>Bacillus clausii</i> , снижают побочные эффекты НР-эрадикации. Пробиотики повышают эффективность эрадикационных схем [11, 21, 24]
Аллергия	Доказана эффективность пробиотиков, в том числе <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> Bb-12 [23], а также <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>L. acidophilus</i> La-5, <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>Lactis</i> [45] в профилактике атопического дерматита у беременных, у новорожденных и младенцев

Окончание таблицы 6

Патологические состояния	Штаммы пробиотиков и их эффекты
Печеночная энцефалопатия	Эффективны пребиотики, в частности лактулоза [45, 46]
Иммунный ответ	Ряд пробиотиков, в том числе <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> Bb-12 [23] и олигофруктоза, способствуют повышению иммунного ответа и профилактике респираторных, гастроинтестинальных и нозокомиальных инфекций, пищевой аллергии и подавлению патогенов – вирусов (рота- и полио-), бактерий (сальмонелла, листерия, клостридии и т. д.) и паразитов (токсоплазма, например) [10, 25, 33, 42, 44]
Язвенный колит [13, 15] и поштит	Штаммы <i>E. coli</i> Nissle, <i>S. boulardii</i> or <i>L. rhamnosus</i> GG могут быть эквивалентом месалазина в поддержании ремиссии легких форм заболевания. Имеются позитивные сведения о <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> Bb-1 [31]
Болезнь Крона	Доказательств недостаточно
Синдром раздраженного кишечника	<i>B. infantis</i> 35624, <i>Lactobacillus reuteri</i> и многие другие помогают при вздутии живота и абдоминальной боли и запоре у младенцев. Ряд пробиотиков продемонстрировали положительные эффекты при СРК [8, 10, 15, 27, 45, 46]
Мальабсорбция лактозы	<i>Streptococcus thermophilus</i> and <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i> и другие [15]
Язвенно-некротический энтероколит новорожденных	Пробиотики обеспечивают профилактику и снижают риск смерти, но требуются дополнительные исследования [19, 23, 29, 31]
Неалкогольная жировая болезнь печени	Требуются дополнительные исследования [46]

эффекты, включающие уменьшение частоты и тяжести диареи, и является одним из наиболее признанных эффектов пробиотиков [26].

На основании ряда исчерпывающих метаанализов результатов научных исследований Всемирной гастроэнтерологической организацией [46, 47] сделаны выводы, приведенные в табл. 6.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРОБИОТИКОВ

В настоящее время существует большое количество работ, касающихся тех или иных эффектов пробиотиков, однако, к сожалению, многие из них не соответствуют критериям доказательной медицины. С этих позиций Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) и Американской ассоциацией педиатрии (AAP) признанными считаются следующие моменты,

Таблица 7

Основанные на доказательствах педиатрические показания к применению пробиотиков и пребиотиков в гастроэнтерологии [46, 47]

Дети: нарушение, действие	Пробиотический штамм, пребиотик, синбиотик	Уровень доказательности
Лечение острого гастроэнтерита	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LGG	1
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	1
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	2
	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	3
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	3
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> и <i>Bifidobacterium bifidum</i>	3
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> и <i>Bifidobacterium infantis</i>	3
	<i>Lactobacillus acidophilus rhamnosus</i> 573L/1, 573L/2, 573L/3	2
	<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 и <i>L. rhamnosus</i> R0011, <i>Lactobacillus delbrueckii</i> var. <i>bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> (штаммы)	2
	<i>Bacillus mesentericus</i> , и <i>Clostridium butyricum</i> , и <i>Enterococcus faecalis</i>	3
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> и <i>L. rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> и <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	3
Профилактика антибиотик-ассоциированной диареи	LGG <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 1 у госпитализированных пациентов

Окончание таблицы 7

Дети: нарушение, действие	Пробиотический штамм, пребиотик, синбиотик	Уровень доказательности
	<i>Saccharomyces boulardii</i>	1
Профилактика внутрибольничной диареи	LGG	1
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> и <i>Streptococcus thermophilus</i>	3
Инфекции у детей, посещающих детские сады	LGG <i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 в ферментированном молоке	2 2
Экзема (профилактика)	В настоящий момент еще нет четких указаний, касающихся применения конкретного пробиотика (конкретных пробиотиков)	
Некротический энтероколит (профилактика)	Нет четких указаний для применения конкретного пробиотика. Неэффективны: <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745, <i>Bifidobacterium breve</i> BBG-001, Bb12	Снижение риска развития НЭК и смертности у новорожденных с весом при рождении <1500 г
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	2
Инфекция <i>H. pylori</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	2
	<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 в ферментированном молоке	2
Младенческие колики – лечение	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1
Младенческие колики	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1
Функциональные гастроинтестинальные расстройства с абдоминальной болью	LGG <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 Смесь, содержащая штаммы <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> и <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>	1 1 3
Индукция ремиссии при язвенном колите ESPGHAN/ ECCO	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 Смесь, содержащая штаммы <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> и <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>	2 2

нашедшие отражение в рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации World Gastroenterology Organisation Global Guidelines последнего пересмотра (табл. 7) [47]. В таблице указаны уровни доказательности. Наиболее высоким считается уровень доказательности 1, который основывается как минимум на ряде проведенных метаанализов, или 2 (основанный на единичных метаанализах или ряде когортных исследований). Менее доказательным является уровень 3, основанный на ряде исследований в небольших группах.

Таким образом, в настоящее время признанной с высоким уровнем доказательности считается эффективность таких пробиотиков, как *Lactobacilli rhamnosus GG (LGG)*, *L. reuteri*, *L. EVN*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *Bifidobacterium lactis BB-12*, *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *Str. thermophilus*, а также *S. boulardii* и *B. clausii*. Имеются многообещающие данные об эффективности ряда пробиотических штаммов, в частности *E. coli Nissle*, *L. plantarum*, *L. delbrueckii subsp. Bulgaricus*, *B. subtilis* в сочетании с *B. licheniformis*, требующие накопления клинических исследований. Так, например, показана антагонистическая активность *B. subtilis* и *B. licheniformis* в отношении ряда условно-патогенных и патогенных бактерий, а также грибковой флоры.

Основными показаниями для назначения пробиотиков у детей в России считаются [7, 11]:

- острые кишечные инфекции, особенно вирусные и обусловленные условно-патогенной флорой;
- хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся ферментативной недостаточностью и дисбактериозом кишечника;
- хронические персистирующие инфекции;
- пищевая аллергия;
- антибиотик-ассоциированная диарея.

В настоящее время на фармацевтическом рынке присутствует огромное количество различных препаратов, содержащих пробиотики, в котором врачу зачастую трудно разобраться. На наш взгляд, при выборе пробиотика необходимо учитывать ситуацию, которая требует его применения:

1. Для профилактики дисбактериоза или антибиотик-ассоциированной диареи можно применять пробиотики, являющиеся

компонентами нормальной микрофлоры (бифидо-, лактобактерии или нормальную кишечную палочку), однако наибольшую эффективность показали LGG, *L. reuteri*, *S. boulardii* и *B. clausii*.

2. При снижении уровня показателей нормальной микрофлоры – соответствующие ее компоненты.
3. При повышении уровня условно-патогенных бактерий, при остром гастроэнтерите – компоненты нормальной микрофлоры с достаточно сильным антагонистическим эффектом (лактобациллы) или/и пробиотики-антагонисты.
4. При наличии ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов или при остром гастроэнтерите с выраженными симптомами – сочетание лактобацилл с пробиотиками-антагонистами.
5. Для лечения острого гастроэнтерита – компоненты нормальной микрофлоры с достаточно сильным антагонистическим эффектом (лактобациллы) или пробиотики-антагонисты, а также их комбинации.
6. Для коррекции иммунного ответа и профилактики аллергии – пробиотики, содержащие ряд бифидобактерий (*Bifidobacterium animalis ssp. lactis* Bb-12) и лактобактерий (*L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus*), а также *S. boulardii* и *B. clausii*, или многокомпонентные пробиотики.
7. При наличии избыточного роста грибковой флоры – *B. subtilis* и *B. licheniformis*.
8. При дисбиозе полости рта, халитозе – пробиотики в виде таблеток для рассасывания (Лактофлор Кидди или Био Блис, например).

Кроме того, необходимо учитывать, в отношении каких пробиотиков имеется достаточная доказательная база.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОБИОТИКОВ

Учитывая многообразие различных пробиотиков, присутствующих на фармацевтическом рынке, нами разработаны таблицы, учитывающие современную их классификацию, штаммы микроорганизмов, входящие в их состав, а также форму выпуска и возраст, с которого возможно их применение (табл. 8–11).

Таблица 8

Пробиотики – представители нормальной микрофлоры человека: монокомпонентные

Название	Составляющие	Возраст	Форма выпуска
Бифидумбактерин	<i>B. bifidum</i>	С рождения	Флаконы: порошок
Диалакт	<i>L. acidophilus</i> LB	С рождения	Флаконы: порошок
Биофлор	<i>E. coli</i> M17	С 6 месяцев	Раствор
БиоГая*	<i>L. reuteri</i>	С рождения	Капли
Линекс Бэби капли	<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12	С рождения	Капли
Био Блис	<i>S. salivarius</i> BLIS K12	С 3 лет	Таблетки для рассасывания

Примечание: * **БиоГая капли** содержат *L. reuteri* Protectis – единственный рекомендованный штамм для уменьшения проявлений и профилактики возникновения колик [47], приводящий к снижению их частоты в 2–4 раза [20, 32, 38]. Эффективность и безопасность штаммов *L. reuteri* подтверждены 224 клиническими исследованиями и многочисленными метаанализами, что соответствует уровню доказательности 1 [19, 47]. Показано, что *L. reuteri* Protectis уменьшает частоту срыгиваний у младенцев [29] и частоту и тяжесть функциональной боли в животе у детей [7]. Важно, что **БиоГая капли** содержат живые бактерии *Lactobacillus reuteri*, которые находятся в активном состоянии и способны к росту по всему ЖКТ уже через 2 часа после приема. *Lactobacillus reuteri*, которые входят в состав БиоГая, имеют статус GRAS, то есть высокий уровень безопасности (1A), и устойчивы к желудочному соку и солям желчных кислот. *L. reuteri* Protectis способствуют расщеплению лактозы, при этом продуцируют молочную, уксусную кислоты и способствуют образованию реутерина, реитроциклина и других веществ, обладающих антагонистической активностью в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в пищеварительном тракте, в том числе *Helicobacter pylori* [47]. Рекомендации к применению – 5 капель 1 раз в сутки для детей длительностью от 21 дня до 3 месяцев.

Таблица 9

**Пробиотики – представители нормальной микрофлоры человека:
поликомпонентные**

Название	Составляющие	Возраст	Форма выпуска
Према для детей Дуо*	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>B. breve</i>	С 1 месяца	Капли
Лацидофил WM	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. acidophilus</i> LB	С 6 месяцев	Капсулы
Бак-сет беби	<i>L. casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>Str. thermophilus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i>	С рождения	Саше
Линекс	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , лактоза	С рождения	Капсулы
Лактофлор Кидди	<i>L. rhamnosus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i>	Старше 3 лет	Жевательные таблетки
Пробиолог	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium animalis</i> subs. <i>Lactis+</i>	Старше 7 лет	Капсулы
Адиарин Пробио	<i>L. rhamnosus</i> (LGG)+, <i>Bifidobacterium</i> BB-12	Для детей с 1,5 года и старше	Капли

Примечание: * **Према для детей Дуо** – пробиотик в форме капель, содержит жизнеспособные микроэнкапсулированные *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium breve* BR03.

В производстве **Према для детей Дуо** используется уникальная технология микроэнкапсулирования, позволяющая сохранить жизнеспособность бактерий при хранении (без холодильника) и транспортировке, а также – при прохождении желудочного барьера, при этом клетки пробиотических бактерий покрываются тонкой мукополисахаридной пленкой. Такая микрокапсула надежно защищает клеточную мембрану от низкого уровня pH желудочного сока, желчных кислот и пищеварительных ферментов, а саму клетку бактерии – от преждевременной гибели.

Lactobacillus rhamnosus GG (LGG™) и *Bifidobacterium breve* BR03 способствуют расщеплению углеводов с образованием молочной и уксусной кислоты. Создаваемая таким образом кислая среда благотворно влияет на развитие бифидобактерий, составляющих 85–95% микрофлоры кишечника ребенка, защищает организм, создавая неблагоприятные условия для размножения патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, способствует расщеплению грубой клетчатки. Симбиоз лакто- и бифидобактерий способствует взаимной компенсации метаболизма и стимуляции роста друг друга. **Према для детей Дуо** способствует нормализации пищеварения и функционального состояния ЖКТ (при дисбиозе, диарее, пищевой аллергии), формированию здоровой колонизации кишечника, адекватному развитию и становлению иммунитета. Рекомендации к применению – 5 капель 1 раз в сутки для детей с 1 месяца.

Таблица 10
Пробиотики-антагонисты

Название	Составляющие	Возраст	Форма выпуска
Энтерол	<i>S. boulardii</i>	С 1 года	Саше
Бактисубтил	<i>B. subtilis</i>	С 6 лет	Капсулы
Биоспорин	<i>B. subtilis</i> <i>B. licheniformis</i>	С 6 месяцев	Флаконы
Энтерожермина	<i>B. clausii</i> OC, NR, T, SIN	С 3 недель	Флаконы

Синбиотики – препараты, содержащие пробиотические микроорганизмы в сочетании с пребиотиком. Чаще всего в качестве пребиотиков используются полисахариды, которые являются для полезных микробов питательным и защитным субстратом, создающим благоприятные условия для колонизации соответствующих отделов кишечника и дальнейшего развития микробиоты.

Таблица 11
Синбиотики

Название	Составляющие	Возраст	Форма выпуска
Турбиотик Прибиотик	<i>L. acidophilus</i> <i>B. animalis lactis</i> + ЛИЗОЦИМ	С 2 месяцев	Капсулы
Турбиотик Стул-норма	<i>L. rhamnosus</i> GG <i>B. breve</i> + ИНУЛИН	С 2 месяцев	Саше
Турбиотик Кожа	<i>L. rhamnosus</i> GG AF ИНУЛИН	С 2 месяцев	Капсулы
Турбиотик Гино	<i>L. rhamnosus</i> GG AF <i>L. fermentum</i> LMG6902 <i>L. plantarum</i> LPO1 <i>B. breve</i> BR03 <i>L. crispatis</i> <i>L. gasseri</i> Фруктоолигосахариды (ФОС) 2000 мг	Взрослым	Саше
Флувир*	<i>L. rhamnosus</i> GGLR04 <i>L. rhamnosus</i> GGLR05 <i>L. plantarum</i> LPO1 <i>L. plantarum</i> LPO2 <i>Bifidobacterium lactis</i> BS01 + ФОС	С 1 месяца	Саше

Окончание таблицы 11

Название	Составляющие	Возраст	Форма выпуска
Линекс Форте	L. acidophilus LA5 B. animalis subsp. Lactis (BB-12) ИНУЛИН Олигофруктоза	С рождения	Капсулы
Линекс для детей	B. animalis subsp. Lactis (BB-12) Мальтодекстрин	С рождения	Саше
Бифиформ лактоплюс	Lactobacillus acidophilus Lactobacillus paracasei Bifidobacterium lactis Bi-07 Bifidobacterium lactis BI-04 Лактулоза	Детям старше 3 лет	Капсулы
Нормобакт	Мальтодекстрин Лиофилизированные молочнокислые бактерии Lactobacillus rhamnosus GG Фруктоолигосахариды	С 1 месяца	Саше
Биотик	L. acidophilus B. bifidum L. rhamnosus Streptococcus thermophilus + Пребиотические полисахариды + Двойное покрытие DUOLAC	С 6 лет	Капсулы, у детей от 3 до 6 лет возможно их раскрытие
Бифовал форте	Lactobacillus acidophilus Bifidobacterium lactis Bi-07 Lactobacillus rhamnosus Lr-32 Фруктоолигосахариды	С 12 лет	Капсулы

Примечание: * **Флувир** – специально подобранная комбинация 5 штаммов бактерий и фруктоолигосахаридов с иммуномодулирующей активностью. Комбинация пробиотиков, указанная в таблице, и фруктоолигосахаридов повышает их эффективность, продлевает их жизнь и увеличивает количество собственных полезных бактерий организма, что помогает нормализовать микрофлору кишечника, улучшить его функциональное состояние при запорах, вздутии живота, обеспечить нормальное пищеварение. Входящие в состав **Флувир** пробиотические бактерии способствуют повышению общей сопротивляемости организма к наиболее распространенным в зимний период вирусным и бактериальным инфекциям верхних дыхательных путей, предупреждают дисбиоз и антибиотик-ассоциированную диарею во время и после приема антибиотиков, а также развитие пищевой аллергии. Существует ряд работ, доказывающих эффективность **Флувира** при частых простудных заболеваниях [1, 17, 25] и его иммуномодулирующий эффект [17]. **Флувир** рекомендован часто болеющим детям с 1 месяца жизни и взрослым (в том числе беременным и кормящим) по 1–2 саше в сутки во время еды на протяжении месяца для поддержки иммунитета и повышения общей сопротивляемости организма к инфекциям верхних дыхательных путей.

ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ПРОБИОТИКАМ И ПУТИ ФОРМИРОВАНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ К СОЛЯНОЙ КИСЛОТЕ ЖЕЛУДКА И АНТИБИОТИКАМ

Общие требования к пробиотикам следующие:

1. Присутствие в составе штаммов с доказанной эффективностью, то есть с высоким уровнем доказательной базы.
2. Желательно сочетание симбионтных штаммов.
3. Кислотоустойчивость. Важным требованием к пробиотикам является их устойчивость к действию желудочного сока, желчных кислот и их солей.
4. Антибиотикоустойчивость. Устойчивость к антибиотикам достигается рекомендацией по приему пробиотика через определенный интервал после приема антибиотика (от 1 до 3 часов). Антибиотикоустойчивость могут иметь пробиотики, которые поступают в организм в виде спор, – например *B. clausii*.
5. Безопасность – пробиотик должен быть классифицирован и полностью изучен, желательно отсутствие в его составе условно-патогенных штаммов.
6. Гипоаллергенность и хорошая переносимость – должен использоваться биологический материал, очищенный от остатков питательной среды, на которой его растят, и от продуктов жизнедеятельности бактерий.
7. Микроорганизмы должны быть сохранены методом лиофилизации, что позволяет им сохранять жизнеспособность в течение указанного срока годности.

НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ – ТУРБИОТИКИ

К этой группе препаратов относят пробиотики моно- и поликомпонентные, при производстве которых применяется технология микроэнкапсулирования. Главная цель данной технологии – обеспечение высокой (практически 100%) устойчивости к агрессивному воздействию желудочного и кишечного содержимого.

Клетки бактерий в линейке «Турбиотик» покрыты мукополисахаридной пленкой-матриком, что обеспечивает:

- выживаемость в содержимом ЖКТ – 100% живые в кишечнике;
- высокую степень колонизации кишечника по сравнению с обычными препаратами;
- высокую биологическую активность;
- защиту от факторов внешней среды во время хранения: от влажности, температуры, осмотического давления – не нужно хранить в холодильнике. Процесс микроэнкапсулирования представлен на рис. 3.



Рис. 3. Технология микроэнкапсулирования

Также каждый пробиотик линейки «Турбиотик» содержит усиливающий агент синергист (пребиотик). Прием каждого пробиотика – 1 раз в сутки. В настоящее время существуют следующие Турбиотики:

1. **Турбиотик Приабиотик** [4, 42] – инновационный пробиотик для баланса микробиоты кишечника с первого дня приема антибиотика. В состав Турбиотик Приабиотик входят живые бактерии *Lactobacillus acidophilus* DSM 21717 и *Bifidobacterium animalis* ssp. *Lactis*, действие которых усилено синергистом лизоцимом. Эти штаммы бактерий предотвращают возникновение диареи и восстанавливают микробиоту кишечника на фоне приема любых антибиотиков. *Lactobacillus acidophilus* способствуют поддержанию функции желудочно-кишечного тракта и сокращают количество патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Хорошая способность к адгезии к слизистой оболочке кишечника определяет высокий колонизационный потенциал штамма *Bifidobacterium animalis*. На фоне применения *Bifidobacterium animalis* происходит положительный сдвиг в составе микробиоценоза, снижение pH кала, повышение защитных механизмов слизистой кишечника и местного иммунитета ЖКТ. Лизоцим – наиболее изученный бактериолитический фермент человека, участвует в системе неспецифического гуморального иммунитета. Лизоцим обладает прямой антибактериальной, противовирусной, антипаразитарной активностью, попадая в ротовую полость, быстро активирует местный иммунитет, проходя по всему желудочно-кишечному тракту. Антимикробное действие лизоцима обусловлено его способностью разрушать биопленки патогенных бактерий и грибов, поддерживать местную иммунную защиту. Кроме этого, лизоцим имеет противопаразитарную активность, оказывает местное противовоспалительное действие и повышает неспецифическую сопротивляемость слизистых оболочек. Турбиотик Приабиотик может применяться не только с целью минимизации побочных эффектов антибиотиков, но и с целью нормализации микрофлоры кишечника и улучшения его функционального состояния, улучшения пищеварения и других нарушений со стороны пищеварительного тракта.

2. **Турбиотик Стул-норма** [4, 42] – первый противозапорный пробиотик для комплексной терапии запора. При запоре в результате снижения скорости прохождения пищевой массы и содержания полезных лакто- и бифидобактерий происходит развитие гнилостной и бродильной микрофлоры в кишечнике, что в свою очередь вызывает вздутие, боль в животе, нарушение всасывания питательных веществ и общую интоксикацию. В составе Турбиотик Стул-норма содержатся живые микроэнкапсулированные пробиотические штаммы *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium breve* – специфический противозапорный штамм, который доказанно увеличивает частоту дефекаций до 5 раз в неделю и уменьшает эпизоды болей в животе в 2 раза [4]. Данные штаммы подавляют рост гнилостной и бродильной микрофлоры и способствуют устранению таких спутников запора, как вздутие, боли в животе, нарушение всасывания питательных веществ, а также создают благоприятные условия для развития полезной микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Живые пробиотические штаммы бактерий *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium breve*, входящие в состав Турбиотик Стул-норма, способствуют восстановлению микрофлоры кишечника (устранение дисбиоза и последующее предотвращение запора), нормализации эвакуаторной функции кишечника (стимуляция перистальтики) и уменьшению выраженности интоксикации организма вследствие нарушения эвакуаторной функции кишечника. В борьбе с запором положительное влияние также оказывает инулин в составе Турбиотик Стул-норма. Инулин является одним из наиболее изученных в мире пребиотических волокон. При регулярном употреблении инулин стимулирует перистальтику кишечника, препятствуя возникновению запоров. Следует отметить, что включение пребиотиков в рацион питания увеличивает частоту стула (у пациентов, страдающих запорами), объем, массу и мягкость кала, повышает кислотность содержимого кишечника [42]. Рекомендуется детям в возрасте от 2 месяцев до 6 лет по 1 саше 1 раз в сутки вместе с приемом пищи и детям от 6 лет и старше по 1–2 саше независимо от приема пищи 1 раз в сутки.

3. **Турбиотик Кожа** [6] – инновационный пробиотик, разработанный специально для нормализации местного иммунитета кожи. В его состав входит *Lactobacillus rhamnosus GG*. В результате ее активной жизнедеятельности блокируется попадание аллергенов и токсинов в кровь, стимулируется синтез защитных антител (Ig A), нормализуется местный иммунитет кожи. Кроме того, *Lactobacillus rhamnosus GG* увеличивает рост клеток, продуцирующих цитокины, которые укрепляют иммунную систему. *Lactobacillus rhamnosus GG* тормозит адгезивные свойства *E. coli*, подавляет развитие в кишечнике патогенных микроорганизмов, в частности бактерий рода *Clostridium*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* (некоторые из этих бактерий играют значительную роль в развитии многих хронических заболеваний кожи, в частности атопического дерматита, нейродермита, себореи, угревой болезни (акне)). Исследования с применением *Lactobacillus rhamnosus GG* свидетельствуют о том, что они способствуют устранению пускового механизма развития дерматитов и дерматозов за счет восстановления барьерной функции кишечника и нормализации его иммунной функции, а также являются эффективным пробиотиком в долговременной профилактике развития атопического дерматита у детей [6]. Пребиотик инулин является идеальным питательным субстратом для роста и размножения как основного активного компонента Турбиотик Кожа бактерий *Lactobacillus rhamnosus GG*, так и индивидуальной микрофлоры кишечника человека. Таким образом, Турбиотик Кожа способствует: нормализации местного иммунитета кожи, устранению пускового механизма развития дерматозов и восстановлению барьерной функции кишечника, препятствующей проникновению аллергенов и токсинов в кровь. Рекомендуется взрослым и детям с 2 месяцев по 1 капсуле 1 раз в сутки независимо от приема пищи, утром или вечером, в течение 10–30 дней.
4. **Турбиотик Гино** [6]. Формирование микробиоты человека начинается еще в период внутриутробного развития. Множество факторов влияет на формирование микробиоты кишечника младенца: в период внутриутробного развития микрофлора матери, состояние ее здоровья, в дальнейшем условия и способы ведения

родов, грудное или искусственное вскармливание и т. д. Кишечная бактериальная колонизация у новорожденных инициируется контактом с материнской вагинальной микрофлорой во время родов, а также связана с грудным вскармливанием и состоянием пищеварительного тракта матери. Ранняя естественная кишечная колонизация приводит к устойчивому развитию нормального микробного пейзажа, а также к созреванию хорошего иммунного ответа. Поэтому крайне важно, чтобы состояние микробиоты матери было в балансе. Для этого необходим прием качественного и безопасного пробиотика во время беременности. Турбиотик Гино содержит живые микроэнкапсулированные типоспецифические и специализированные гинекологические штаммы живых лакто- и бифидобактерий, которые имеют тропность и обладают высокой приживаемостью на слизистых оболочках кишечника и влагалища, тем самым способствуют инактивации и тормозят размножение неспецифических микроорганизмов, а также дрожжеподобных грибов рода *Candida*, вызывающих молочницу: *Lactobacillus fermentum* LMG, *Lactobacillus gasseri* LMG, *Lactobacillus crispatus* LCR01, *Lactobacillus plantarum* LP01, *Lactobacillus rhamnosus* GG AF и *Bifidobacterium breve* BR03 – угнетает кишечную палочку *E. coli*, восстанавливает баланс микрофлоры. Фруктоолигосахариды в составе Турбиотик Гино являются пищевым субстратом для роста и размножения полезных для организма лакто- и бифидобактерий. Турбиотик Гино рекомендован взрослым (беременным и кормящим женщинам) по 1 саше независимо от приема пищи 1 раз в сутки.

ВОЗМОЖНОСТИ ДИЕТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ДИСБИОЗА

Медикаментозная коррекция умеренно выраженных дисбиотических нарушений включает назначение пробиотиков и (или) пребиотиков – препаратов, являющихся питательной средой для собственной нормальной микрофлоры, – хилака форте, лактулозы или их комбинаций. Поскольку субстратом для питания и размножения нормальных бактерий является растительная клетчатка (более распространенным является термин «пищевые волокна»), рекомендуются такие средства, как пшеничные отруби или фервитал.

Однако более физиологичным является внесение в рацион питания тех же средств, но в составе того или иного продукта питания. Основой правильного развития микробиоты является разнообразие рациона. Ежедневное присутствие всех основных пищевых групп в рационе (овощи, фрукты, зерновые и бобовые, молочные, мясо, рыба и морепродукты) является важным для обеспечения питательным субстратом всех необходимых микроорганизмов кишечного микробиома. Исследования показывают, что употребление в пищу большого количества необработанных растительных продуктов – фруктов, овощей, орехов, семян и цельного зерна – способствует процветанию микробиома кишечника. Некоторые продукты животного происхождения, такие как рыба и яйца, также благоприятно влияют на состав микрофлоры. Ограничение определенных продуктов, таких как красное мясо и продукты с высокой степенью переработки, может предотвращать колонизацию кишки патогенными и условно-патогенными видами.

В первую очередь следует сказать, что самым главным средством, обеспечивающим профилактику и коррекцию дисбиотических расстройств у детей младшего возраста, является грудное вскармливание. При наличии грудного вскармливания дополнительного внесения в рацион бифидо- и лактобактерий или назначения пребиотиков не требуется, поскольку такие компоненты грудного молока, как галакто- и фруктоолигосахариды, ОС ГМ и множество других веществ (более 200), объединяемых под названием «бифидус-фактор», нуклеотиды и лактоза являются мощным стимулирующим фактором для размножения нормальной микрофлоры, в особенности –

бифидобактерий, а компоненты иммунной защиты, поступающие ребенку с молоком матери (иммуноглобулины, лизоцим, некоторые фракции комплемента), препятствуют чрезмерному размножению условно-патогенных микроорганизмов [7, 23]. Только после 4 месяцев имеется возможность и может возникнуть необходимость дополнительной диетической коррекции дисбиоза. В табл. 12 представлены продукты питания, обладающие пребиотическим действием и рекомендуемые для детей первого года жизни.

При смешанном и искусственном вскармливании дисбиоз наблюдается значительно чаще и возникает необходимость назначения специальных заменителей грудного молока. В настоящее время существует 2 группы таких смесей (табл. 13). Заменители грудного молока с добавлением бифидо- и лактобактерий широко применяются в течение последних 10–15 лет, наиболее распространенные из них представлены в таблице. Однако следует учитывать, какие штаммы микроорганизмов добавлены в эти смеси, какие эффекты они оказывают, будут ли устойчивы при их приготовлении и последующем попадании в желудочно-кишечный тракт ребенка, сохраняют ли способность к активному размножению.

Таблица 12
Диетическая коррекция дисбиоза при естественном вскармливании

Возраст	Продукты и блюда прикорма с пребиотическим действием
4–6 мес.	Овощное пюре (с 5–6 мес.) и каша (с 6–7 мес.) Фруктовые пюре, соки 40–60 мл в сутки
6–9 мес.	Молочные продукты с пребиотиками на основе последующих смесей (бифидин) Последующие смеси с пробиотиками при недостатке грудного молока Мясные пюре
9–12 мес.	Овощные салаты с растительным маслом «Живые» йогурты, детский кефир Фруктовые соки
1–1,5 года	Диетическое печенье и хлеб с добавлением пшеничных отрубей Молочные продукты для детей на основе цельного молока – бифидин, детский кефир «Живые» йогурты
Старше 1,5 года	Кисломолочные продукты с добавлением пребиотиков (лактолозы) или пробиотиков. Кефир. Простокваша

Таблица 13

Заменители грудного молока, применяемые с целью коррекции дисбиоза

Группа смесей	Название смеси	Компонент, обеспечивающий лечебный эффект
Смеси с пребиотиками	Bellakt Opti Active 1, 2, 3 ОАО «Беллакт», РБ	Олигосахариды (ФОС и 2'FL) – 0,2 и 0,05 г/100 мл. Нуклеотиды – 3,3 мг/100 мл. ДЦ ПНЖК – DHA и ARA
	Нутрилон 1, 2, 3 Nutricia (Голландия)	Олигосахариды (ГОС и ФОС) – 0,8 г/100 мл. Нуклеотиды – 3,2 мг/100 мл. ДЦ ПНЖК – DHA, ARA, EPA
	Нестожен 1, 2, 3 Nestle (Швейцария)	Олигосахариды (ГОС и ФОС) – 0,224 и 0,025 г/100 мл. ДЦ ПНЖК – DHA
	Semper Nutraderfense 1, 2 Semper (Швеция)	Олигосахариды (ГОС) – 0,29 г/100 мл. Нуклеотиды – 3,3 мг/100 мл. ДЦ ПНЖК – DHA и ARA
	Semper Bifidus 1, 2 Semper (Швеция)	Лактулоза 0,9 г/100 мл. Нуклеотиды – 3,3 мг/100 мл. ДЦ ПНЖК – DHA и ARA
	Nutrilak Premium 1, 2, 3 Инфаприм, Россия	Олигосахариды (2'FL) – 0,03 г/100 мл. Нуклеотиды – 2,6 мг/100 мл. ДЦ ПНЖК – DHA и ARA
	Хумана Эксперт 1, 2, 3 Humana, Германия	Олигосахариды (ГОС) – 0,3 г/100 мл. Нуклеотиды – 2,3 мг/100 мл. ДЦ ПНЖК – DHA и ARA
	Similac Gold 1, 2, 3 Abbott, Дания	Олигосахариды (ФОС и 2'FL) – 0,2 и 0,02 г/100 мл. Нуклеотиды – 2,5 мг/100 мл. ДЦ ПНЖК – DHA и ARA
Смеси с пробиотиками	Bellakt Immuno Active 1, 2, 3 ОАО «Беллакт», РБ	Олигосахариды (ФОС и 2'FL) – 0,2 и 0,05 г/100 мл. Нуклеотиды – 3,3 мг/100 мл. ДЦ ПНЖК – DHA и ARA. Bifidobacterium Lactis BB-12 – 1,3 на 10 ⁶ /100 мл
	Bellakt Кисломолочный Active 1, 2, 3 ОАО «Беллакт», РБ	Белок (скавашенный) – 1,3 г/100 мл (1,4; 2,0). Олигосахариды (ФОС и 2'FL) – 0,2 и 0,05 г/100 мл. Нуклеотиды – 3,3 мг/100 мл. ДЦ ПНЖК – DHA и ARA. Bifidobacterium Lactis BB-12 – 1,3 на 10 ⁶ КОЕ/100 мл; термофильных бактерий – не менее 10 ⁶ КОЕ/100 мл
	Bellakt Premium 1, 2, 3 ОАО «Беллакт», РБ	Олигосахариды (ГОС и ФОС) – 0,45 и 0,05 г/100 мл. Нуклеотиды – 3,3 мг/100 мл. ДЦ ПНЖК – DHA и ARA. Bifidobacterium Lactis BB-12 – 1,3 на 10 ⁶ КОЕ/100 мл

Окончание таблицы 13

Группа смесей	Название смеси	Компонент, обеспечивающий лечебный эффект
	Bellakt Комфорт Active 1, 2, 3 ОАО «Беллакт», РБ	Белок (частично гидролизованный) – 1,4 г/100 мл. Олигосахариды (ФОС и 2'FL) – 0,2 и 0,05 г/100 мл. Нуклеотиды – 3,3 мг/100 мл. ДЦ ПНЖК – ДНА и АРА. Bifidobacterium Lactis BB-12 – 1,3 на 10 ⁶ КОЕ/100 мл
	NutrilaK Premium Комфорт Инфаприм, Россия	Олигосахариды (ГОС, ФОС, 2'FL) – 0,27; 0,03; 0,02 г/100 мл. Нуклеотиды – 2,6 мг/100 мл. ДЦ ПНЖК – ДНА. L. rhamnosus (LGG) – 1,0×10 ⁶ КОЕ/100 мл
	NutrilaK Premium Кисломолочный Инфаприм, Россия	Белок (сквашенный) – 1,4 г/100 мл. Нуклеотиды – 2,6 мг/100 мл. ДЦ ПНЖК – ДНА. Bifidobacterium Lactis BB-12 – 1,0 на 10 ⁶ КОЕ/100 г. L. rhamnosus (LGG) – 1,0×10 ⁶ КОЕ/100 г. Молочных микроорганизмов – не менее 1×10 ² КОЕ/100 г
	NAN Supreme 1, 2, 3 Nestle (Швейцария)	Олигосахариды (2'FL и LnNT) – 0,1 и 0,05 г/100 мл. Нуклеотиды – 1,97 мг/100 мл. ДЦ ПНЖК – ДНА и АРА. L. reuteri (DSM 17938) – не менее 10 ⁶ КОЕ/100 мл
	NAN Optipro 1, 2, 3 Nestle (Швейцария)	Олигосахариды (2'FL) – 0,03 г/100 мл. Нуклеотиды – 2,01 мг/100 мл. ДЦ ПНЖК – ДНА и АРА. Bifidobacterium Lactis – 1,0 на 10 ⁶ КОЕ/100 мл
	NAN Expertpro Кисломолочный 1, 2, 3 Nestle (Швейцария)	Белок (сквашенный) – 1,33 г/100 мл. Bifidobacterium Lactis BB-12 – 1,3 на 10 ⁶ КОЕ/100 мл; S. thermophilus – не менее 10 ⁷ КОЕ/100 мл
	NAN Expertpro Тройной комфорт Nestle (Швейцария)	Белок (частично гидролизованный) – 1,27 г/100 мл. Нуклеотиды – 1,96 мг/100 мл. ДЦ ПНЖК – ДНА и АРА. L. reuteri (DSM 17938) – не менее 10 ⁶ КОЕ/100 мл
	Similac Комфорт 1, 2 Abbott, Дания	Белок (частично гидролизованный) – 1,5 г/100 мл. Олигосахариды (ФОС и 2'FL) – 0,18 и 0,02 г/100 мл. Нуклеотиды – 2,6 мг/100 мл. ДЦ ПНЖК – ДНА и АРА. Bifidobacterium Lactis – 1,0 на 10 ⁶ КОЕ/100 мл

В последнее время, в особенности у детей раннего возраста, отдается предпочтение смесям с пребиотиками – галакто- и фруктоолигосахаридами, ОС ГМ или лактулозой, обеспечивающими активное размножение индигенной микрофлоры ребенка, или нуклеотидами, способствующими улучшению функционального состояния ЖКТ младенцев. Добавление пребиотиков в смеси приближает их состав к составу грудного молока, однако последнее все равно занимает лидирующую позицию по пребиотическому эффекту.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абатуров А.Е., Агафонова А.О., Бабич В.Л., Дитятковский В.А. Новые возможности лечения и профилактики респираторных заболеваний у детей. *Современная педиатрия*. 2016;1(73):93–99.
2. Аджигайтканова С.К. Подходы к медикаментозному лечению дисбактериоза кишечника. *РМЖ*. 2007;2:73.
3. Блохин Б.М., Прохорова А.Д., Лобушкова И.П. соавт. Фармакоэпидемиологическое исследование применения пробиотиков у детей раннего возраста // *РМЖ. Мать и дитя*. – 2020 – № 4. – С. 309–318.
4. Захарова И.Н., Свиницкая В.И., Сугян Н.Г., Дмитриева Ю.А. Роль пребиотиков в формировании микробиоценоза кишечника у младенцев. – *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2010. – № 6. – С. 91–93.
5. Ильина Н.О., Мазанкова Л.Н. и соавт. Метаболические критерии дисбактериоза при острых кишечных инфекциях у детей // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. – 2007. – № 1. – С. 32–39.
6. Канивец Е. Реферативный обзор статей: Marko Kalliomaki, Seppo Salminen, et al. «Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial», «Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial», «Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial». *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*. www.kiai.com.ua
7. Корниенко Е.А. Актуальные вопросы коррекции кишечной микрофлоры у детей // *Уч. Пособие*. – М., 2006. – 48 с.
8. Корниенко Е.А. Проблемные вопросы коррекции кишечного биоценоза у детей // *Вопросы современной педиатрии*, 2005. – Т. 4. – № 1. – С. 3–6.
9. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Малова Н.Е., Скуинь Н.А. Роль пребиотиков и пробиотиков в функциональном питании детей // *Лечащий врач*, 2005. – № 2. – С. 46–52.
10. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Ивашкина Н.Ю. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: клиническое значение, критерии диагностики и терапевтическая тактика // *Инфекционные болезни*. – 2016.
11. Михайлов И.Б., Корниенко Е.А. Применение про- и пребиотиков при дисбиозе кишечника у детей // *Метод. Пособие*. – С-Пб., 2004. – 23 с.
12. Назаренко О.Н. Диетическая коррекция функциональных кишечных расстройств у детей раннего возраста / *Уч.-метод. Пособие*. – Минск, 2006. – 17 с.

-
13. Назаренко О.Н., Твардовский В.И., Дайнович В.В., Дечко Е.В. Факторы риска развития дисбактериоза у детей первого года жизни // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей – 2005: мат. XII Конгресса детских гастроэнтерологов России. – М., 2005. – С. 324–325.
 14. Пробиотики и пребиотики / Практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации. – World Gastroenterology Organisation, 2008. – 24 с.
 15. Хавкин А.И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста / М., 2000. – 71 с.
 16. Хавкин А.И. Нарушения микроэкологии кишечника. Принципы коррекции / Метод. Рекоменд. – М., 2004. – 40 с.
 17. Чопяк В.В., Потемкина Г.А., Криль И.И. и соавт. Исследование регуляторных иммунных механизмов у часто болеющих детей и возможностей их коррекции / Современная педиатрия. 2015;3(67):85–91. doi: 10.15574/SP.2015.67.85
 18. Agarwal K.N., Bhasin S.K. Feasibility studies to control acute diarrhoea in children by feeding fermented milk preparations Actimel and Indian Dahi. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56(Suppl 4):S56–9.
 19. <https://www.biogaia.com/probiotic-health/l-reuteri-strains/>
 20. Bin-Nun A., Bromiker R., Wilschanski M. et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr.* 2005;147:192–6.
 21. https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/?set=GRASNotices&id=254&sort=GRN_No&order=DESC&startrow=1&type=basic&search=Lactobacillus%20reuteri
 22. Correa N.B., Peret Filho L.A., Penna F.J., Lima F.M., Nicoli J.R. A randomized formula controlled trial of Bifidobacterium lactis and Streptococcus thermophilus for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39:385–89.
 23. Coccorullo P., Strisciuglio C., Martinelli M., Miele E., Greco L., Staiano A. Lactobacillus reuteri (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatrics.* 2010;157:598–602.
 24. Deshpande G., Rao S., Patole S., Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics.* 2010;125:921–3.
 25. Fabrizio Pregliasco, Giovanni Anselmi, Bac, Luigi Fonte et al. / A New Chance of Preventing Winter Diseases by the Administration of Synbiotic Formulations / Journal of Clinical Gastroenterology: Sept 2008. – Vol. 42. – pp. S224–S233.

26. Gut Health in Early Life: Significance of the Gut Microbiota and Nutrition for Development and Future Health: Ed. By R. Shamir, R. van Elburg, I. Knol, Ch. Dupont. – Wiley, 2015. – 82 p.
27. Hojsak I., Abdovińá S., Szajewska H., Milosevińá M., Krznarińá Z., Kolacek S. Lactobacillus GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections. *Pediatrics*. 2010;125:e1171–7.
28. Horvath A., Dziechciarz P., Szajewska H. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials: Lactobacillus rhamnosus GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:1302–10.
29. Indrio F., Riezzo G., Raimondi F., Bisceglia M., Filannino A., Cavallo L., Francavilla R. Lactobacillus reuteri accelerates gastric emptying and improves regurgitation in infants. *Eur J Clin Invest*. 2011;41:417–422.
30. Kotowska M., Albrecht P., Szajewska H. Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:583–90.
31. Lin H.C., Hsu C.H., Chen H.L. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2008;122:693–700.
32. Lin H.C., Su B.H., Chen A.C., et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2005;115:1–4.
33. Merenstein D., Murphy M., Fokar A., et al. Use of a fermented dairy probiotic drink containing Lactobacillus casei (DN-114 001) to decrease the rate of illness in kids: the DRINK study. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64:669–77.
34. Ouwehand A., Isolauri E., Salminen S. The role of intestinal microflora for development of immune system in early childhood. *Eur. J. Nutr*. 2002;41(1):132–137.
35. Rusczyński M., Radzikowski A., Szajewska H. Clinical trial: effectiveness of Lactobacillus rhamnosus (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:154–61.
36. Saaverda J. Probiotics and infectious diarrhea. *Am. J. Gastroenterol*. 2000;95(1):16–18.
37. Savino F., Cordisco L., Tarasco V. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2010;126:e526–33.

-
38. Savino F, Pelle E., Palumeri E., Oggero R., Miniero R. Lactobacillus reuteri versus Simatec in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics*. 2007;119:124–130.
 39. Sur D., Manna B., Niyogi S.K., et al. Role of probiotic in preventing acute diarrhoea in children: a community-based, randomized, double-blind placebo-controlled field trial in an urban slum. *Epidemiol Infect*. 2011;139:919–26.
 40. Szajewska H., Ruszczyński M., Gieruszczak-Białek D. Lactobacillus GG for treating acute diarrhea in children. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:177–84.
 41. Szajewska H., Skorka A., Dylag M. Meta-analysis: Saccharomyces boulardii for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:257–64.
 42. Tabbers M.M., de Milliano I., Roseboom M.G., Benninga M.A. Is Bifidobacterium breve effective in the treatment of childhood constipation? Results from a pilot study. *Nutr J*. 2011;10:19. doi: 10.1186/1475-2891-10-19
 43. Urdaci M., et al. Probiotic strains of Bacillus clausii: Antibacterial and immunomodulating activity. *J.Clin. Gastroenterol*. 2004;38:86–90.
 44. 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;174:160–164.
 45. Weizman Z., Asli G., Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics*. 2005;115:5–9.
 46. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and prebiotics. October 2011; 28 p.
 47. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and prebiotics. February 2017; 37 p.
 48. <https://www.moirebenok.ua/infant/pitanie-infant/chto-takoe-oligosaharidy-grudnogo-moloka-i-kak-oni-vliyayut-na-immunitet/>

Учебное издание

Назаренко Ольга Николаевна
Строгий Владимир Владимирович,
Кастюкевич Лилия Ивановна
Юрчик Ксения Валерьевна

**РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ
В РАЗВИТИИ И ПОДДЕРЖАНИИ ЗДОРОВЬЯ РЕБЕНКА.
ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ В ПЕДИАТРИИ**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск *В.А. Глушук*
Компьютерная верстка *Д.В. Нужин*

Издатель и полиграфическое исполнение:
унитарное предприятие «Профессиональные издания».
Свидетельство о государственной регистрации № 1/318 от 23.04.2014.
Ул. Кнорина, 17, 220049, г. Минск.

Подписано в печатьФормат 60x84 ¹/₁₆. Бумага офсет.
Печать цифровая. Усл. печ. л. 4,5. Уч.-изд. л. 2,3.
Тираж 1000 экз. Заказ.....

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-103, г. Минск.
ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

SCHONEN

TURBIOTIC®



Область применения: с целью **ПОДДЕРЖАНИЯ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА И ЕГО ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ**

Рекомендации по применению: взрослым (в т.ч. беременным и кормящим грудью), детям от 2-х месяцев и старше по **1 КАПСУЛЕ 1 РАЗ В СУТКИ**



Область применения: рекомендуется с целью **ПОДДЕРЖАНИЯ РЕГУЛЯЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

Рекомендации по применению: детям в возрасте от 2 месяцев до 6 лет по 1 саше 1 раз в сутки, детям от 6 лет и старше по 1-2 саше 1 раз в сутки.



Область применения: с целью **ПОДДЕРЖАНИЯ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА И ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА.**

Рекомендации по применению: взрослым (беременным и кормящим женщинам) по **1 САШЕ 1 РАЗ В СУТКИ.**

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ И ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВРАЧОМ

РЕКЛАМА. Не является лекарственным препаратом, не предназначен для лечения заболеваний. Имеет противопоказания к его применению и побочные реакции. Биологически активная добавка к пище ТУРБИОТИК ПРИАБИОТИК/TURBIOTIC®PRIABIOTIC. Свидетельство о государственной регистрации № KZ.16.01.98.003.E.000767.10.20 от 12.10.2020 г. Биологически активная добавка к пище ТУРБИОТИК ГИНО/ TURBIOTIC® GYNO Свидетельство о государственной регистрации № KZ.16.01.98.003.E.000769.10.20 от 12.10.2020 г. Биологически активная добавка к пище ТУРБИОТИК СТУЛ-НОРМА/ TURBIOTIC® STOOL-NORMA Свидетельство о государственной регистрации № KZ.16.01.98.003.E.000820.11.20 от 05.11.2020 г. Производитель SENSILAB Polska Sp. z o.o. – S.K.A., Мариана Лангиевиеца 58, Константинув - Лодзкий 95-050, Польша, для Delta Medical Promotions AG, Отенбахгассе 26, Цюрих 8001, Швейцария. Организация, принимающая претензии потребителей по качеству в Республике Беларусь: Представительство АО «Delta Medical Promotions AG» (Швейцария) в Республике Беларусь, 220090, г. Минск, ул. Полиграфическая, 31, оф. 22, тел./факс +375 (17) 216 16 94.

DMBU.TURB.22.01



BioGaia®



БиоГая · капли - живой пробиотик из Швеции

Поддерживает баланс микрофлоры кишечника
100 млн живых активных Lactobacillus reuteri Protectis в 5 каплях

С нейтральным вкусом и запахом. Без красителей, ароматизаторов, алкоголя, лактозы, белка

Применение:

Для детей с первых дней жизни по 5 капель 1 раз в сутки
Для взрослых по 5 капель 1-2 раза в сутки



БиоГая - капли с витамином D3

Источник пробиотических микроорганизмов (Lactobacillus reuteri), дополнительный источник витамина D3 для детей старше 1,5 лет

Применение: Для детей с 1,5 лет до 3-х лет по 3 капли 1 раз в сутки

Детям старше 3-х лет по 5 капель 1 раз в сутки

Продолжительность приема – 1 месяц



БиоГая · ОРС

Комбинация Lactobacillus reuteri Protectis, солей и цинка. С первых дней жизни. Имеет нейтральный вкус, что облегчает применение у маленьких детей

Применение: 1 саше растворить в 250 мл охлажденной кипяченой воды

Первый этап приема составляет 4-6 часов

Возраст	Объем раствора в первые 4-6 часов*, мл
до 2-х лет	250-750
от 2-х лет и старше	1000

* Расчет объема раствора БиоГая ОРС производится в дозировке 50-100 мг/кг массы тела

Второй этап: 50 мг/кг массы тела в сутки



БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С РЕКОМЕНДАЦИЯМИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Представить в РБ: Представительство АО "Delta Medical Promotion AG"
(Швейцарская Конфедерация) в Республике Беларусь,
220090 г. Минск, ул. Полиграфическая, 31, оф. 22.
Тел.: 8(017)216-16-94 www.deltamedical.by

Реклама. Не является лекарственным препаратом. Не предназначен для лечения заболеваний. Имеет медицинские противопоказания к его применению и побочные реакции. Биологически активная добавка к пище БиоГая Пробиотик. Детские капли. Регистрационное удостоверение № KZ. 16.01.78.003.E.000900.11.18 от 09.11.2018 г.

Изготовитель: БиоГая Продакшн АБ, Швеция для БиоГая АБ, Швеция

Биологически активная добавка к пище БиоГая Детские капли с витамином D3. Регистрационное удостоверение № RU.77.99.11.003.E.000537.02.19 от 11.02.2019

Изготовитель: БиоГая Продакшн АБ, Винделваген 3, SE-241 38 Эслев, Швеция для БиоГая АБ, Kungälvströlan 3, P.O. Box 3242, SE-103 64 Стокгольм, Швеция

Биологически активная добавка к пище: БиоГая ОРС/БиоГая ОРС, порошок для приготовления раствора для оральной регидратации №7. Регистрационное удостоверение № KZ. 16.01.79.003.E.003436.01.15 от 21.01.2015 г.

Изготовитель: «Farmasierra manufacturing S.L.», Испания для «БиоГая АБ», Швеция