

Микробиотические нарушения

КАК МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА ГЛОБАЛЬНОГО УРОВНЯ

Одной из актуальных проблем современной медицины является влияние микробиоты на здоровье человека. Установлена связь между нарушениями микробиома и развитием заболеваний желудочно-кишечного тракта, кожи, респираторной системы, ожирения, аутизма и даже депрессии. Наибольшее внимание специалисты уделяют формированию и поддержанию равновесия микробиоты у детей с рождения, что необходимо для сохранения их здоровья в будущем. Изучением микробиоты занимаются ученые всего мира, что позволяет устанавливать безопасные и эффективные штаммы пробиотических бактерий и на их основе создавать мультипробиотики нового поколения. Создание современных пробиотиков, их рациональное применение и эффективность обсуждались на международном симпозиуме «Микробиотические нарушения как междисциплинарная проблема глобального уровня», проходившем в рамках XVII Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» в октябре 2018 года. Доктор Эштон Харпер (Великобритания) и профессор Ирина Николаевна Захарова поделились опытом эффективной коррекции дисбиоза при помощи современного английского мультипробиотика Бак-Сет.

Microbiotic disorders

AS A GLOBAL INTERDISCIPLINARY PROBLEM

One of the topical problems of modern medicine is the impact of microbiota on human health. The correlation between microbiome disorders and the development of diseases of the gastrointestinal tract, skin, respiratory system, obesity, autism and even depression has been established. Specialists pay most attention to the formation and maintenance of microbiota balance in children from birth, which is necessary for the preservation of their health in the future. Microbiota is studied by scientists from all over the world, which makes it possible to establish safe and effective strains of probiotic bacteria and on their basis to create a new generation of multiprobiotics. Creation of modern probiotics, their rational use and efficiency were discussed at the international symposium «Microbiotic disorders as an interdisciplinary problem of global level», held in the framework of the XVII Russian Congress «Innovative technologies in pediatrics and pediatric surgery» in October 2018. Dr. Ashton Harper (UK) and Professor Irina Zakharova shared their experience of effective dysbiosis correction with the help of modern English multiprobiotic Bak-Set.

Эштон Харпер, доктор медицины, глава медицинского отдела компании Probiotics International Limited (ADM Protexin), выпускающей на протяжении 25 лет высококачественные пробиотики, открыл симпозиум докладом «Мультиштаммовые пробиотики: клинические возможности в педиатрической практике». Молекулярно-генетические исследования позволили установить соотношение генома и микробиома человека: в геноме определяется около 23 тыс. генов, а в микробиоме около 1 трлн бактерий. Таким образом, доля бактерий в человеке составляет 90%, а собственно клетки человека лишь 10% всего тела. На примере одной из самых известных кишечных бактерий *E. coli* Э. Харпер показал богатство невероятных возможностей одного штамма: *E. coli* имеет 3755 метаболитов и 1402 фермента. Результаты исследований доказали, что эти бактерии в кишечнике человека оказывают существенное влияние на метаболиты в крови и чувствительность к инсулину. Состав микробиоты и начальная колонизация кишечника бактериями при рождении и в раннем возрасте имеют решающее значение для здоровья человека и развития всех органов, включая мозг. Проведенными исследованиями установлены факторы, нарушающие микробный гомеостаз в раннем возрасте и препятствующие развитию иммунитета. В период внутриутробного развития плода влияние на формирование его микробиоты оказывают инфекции матери; к другим значимым факторам относятся процесс рождения путем кесарева сечения, нарушающий начальную колонизацию, и замена грудного вскармливания на кормление молочной смесью.

Доктор Э. Харпер подробно остановился на результатах исследований, опубликованных в 2016 году, о роли кесарева сечения и антибиотикотерапии в нарушении микробиоты младенцев. Было доказано, что кесарево сечение часто приводит к развитию у ребенка астмы, системных нарушений соединительной ткани, воспалительных заболеваний кишечника, ожирения. Антибиотикотерапия в раннем возрасте также существенно увеличивает риск развития астмы, ожирения и аллергических заболеваний, особенно атопического дерматита. В исследованиях изучили механизм запуска аллергической реакции. При нормальном развитии в кишечнике преобладают бифидобактерии, лактобациллы, недифференцированные В- и Т-клетки и лимфоциты, что приводит к созреванию иммунной системы и формированию некоторого барьера и в конечном счете к гомеостазу. Однако антибиотикотерапия нарушает состояние микробиоты, и некоторые штаммы бактерий, необходимые для создания нормальной функционирующей иммунной системы, исчезают или существенно уменьшают свое количество. Конечно, микробиом со временем может полностью восстановиться, но на определенном этапе происходит задержка его развития или изменение некоторых клеток, что приводит к патологической реакции организма на антигены и бактерии и запускает механизм возникновения аллергии.

Доктор Э. Харпер подытожил первую часть выступления выводом о последствиях нарушений бактериальной колонизации: это приводит к задержке созревания кишечника, повышению риска заболеваний, сдвигу в раз-



Эштон Харпер, доктор медицины, глава медицинского отдела компании Probiotics International Limited (ADM Protexin)

вители иммунной системы. Так, антибиотикотерапия уменьшает разнообразие и обедняет микробиоту, а такие состояния, как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), синдром короткого кишечника, некротизирующий энтероколит (НЭК), аутизм, синдром раздраженного кишечника (СРК) и ожирение, также связаны с отсутствием разнообразия микробиоты и исчезновением важных штаммов.

Продолжая свой доклад, доктор Э. Харпер привел результаты клинических исследований, проведенных компанией Protexin, в области коррекции и лечения заболеваний ЖКТ (СРК с диареей, запором, при *H. pylori*-инфекции), печени (неалкогольного стеатогепатита и неалкогольной жировой болезни печени). Одним из последних стало исследование по рецидивирующим инфекциям мочевыводящих путей. Кроме этого, скоро будут опубликованы результаты другого рандомизированного клинического исследования по лечению мигрени, в котором определена связь заболевания со снижением кишечного барьера и проникновением воспалительных компонентов, вызывающих мигрень. Особенно много исследований по лечению дисбиоза у детей (младенческие колики, НЭК, пищевая аллергия, астма и т.д.).

Разработанный компанией Protexin мультипробиотик Bio-Kult (Великобритания), зарегистрированный в России под названием Бак-Сет (представитель – компания «Фармамед»), применялся во многих исследованиях компании, в основном в педиатрии при лечении заболеваний ЖКТ, атопического дерматита и пищевой аллергии (рис. 1).

В современной практике применяются моноштаммовые и мультиштаммовые синбиотики, однако неоднократные исследования доказали, что мультипробиотики имеют ряд преимуществ: более выраженное подавление патогенных микроорганизмов, синергизм и разностороннее действие (рис. 2). Например, исследование С.М.С. Шарман в 2012 году наглядно продемонстрировало пользу

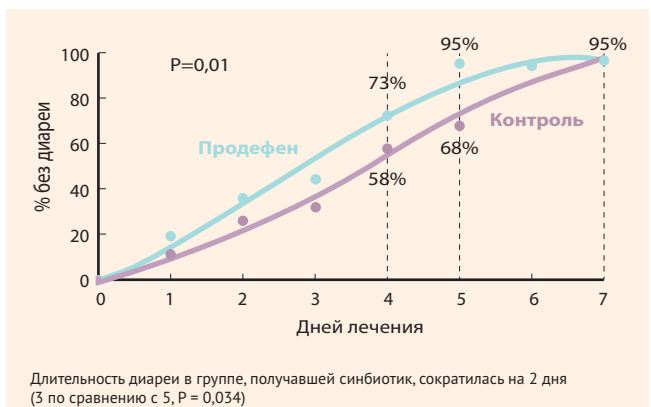
мультипробиотиков – в 16 исследованиях сравнивали мультипробиотики с моноштаммовыми, и 12 из 16 исследований показали более высокую эффективность мультипробиотиков.

Мультипробиотик Бак-Сет применялся компанией Protexin в клиническом исследовании лечения гастроэнтерита, младенческих колик, антибиотикоассоциированной диареи, возникшей на фоне эрадикации *H. pylori*, а также при лечении аллергии, иммунных нарушений и НЭК.

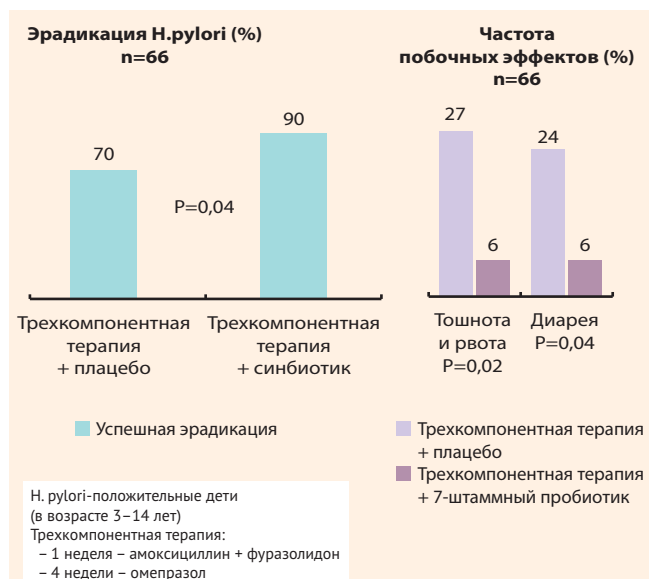
Острый гастроэнтерит – очень распространенное заболевание среди детей. Одна из наиболее частых причин острого гастроэнтерита – ротавирусная инфекция. Патогены, вызывающие диарею в данном случае, повреждают ворсинчатый слой щеточной каймы, нарушая барьерную функцию, и такие бактерии, как кишечная палочка, начинают продуцировать токсины, после чего возникает мальабсорбтивная диарея. В этом случае применение пробиотиков ингибирует токсины и останавливает диарею. Доктор Э. Харпер продемонстрировал результаты 63 исследований, в которых участвовало 8014 детей с острым гастроэнтеритом, где применение пробиотиков снизило длительность диареи до 1 дня, риск возникновения диареи уменьшился на 60%. Доктор подчеркнул, что в 13 исследованиях применяли одноштаммовый пробиотик LGG, в ряде других исследований – другие одноштаммовые пробиотики, однако в 25 исследованиях применяли мультипробиотики, которые продемонстрировали большую эффективность, чем одноштаммовые. Есть и другие исследования, отражающие статистически незначимую эффективность одноштаммовых пробиотиков в сравнении с группой плацебо при лечении острого гастроэнтерита.

Доктор Э. Харпер привел результаты собственного, проведенного в 2016 году многоцентрового проспективного рандомизированного контролируемого исследования по оценке дополнительной пользы мультисинбиотика Продефена (торговое наименование, под которым Бак-Сет зарегистрирован в Европе) при лечении острой вирусной диареи. В исследовании принимали участие 85 детей, которым назначался мультисинбиотик (7 штаммов + пребиотик) на 7 дней в комплексе с диетой и регидрата-

Рисунок 1. Мультиштаммовый пробиотик Bio-Kult



● **Рисунок 2.** Синбиотик Bio-Kult: *H. pylori* и ААД



цией: к 4-му дню у 73% детей прекратилась диарея, к 5-му дню – у 95%. В группе плацебо (диета и регидратация без приема мультисинбиотика) – к 4-му дню только у 58% детей отсутствовала диарея, к 5-му – у 68%, лишь к 7-му дню в 95% случаев был достигнут контроль. Эти результаты считаются статистически значимыми, т. к. длительность диареи была на 2 дня меньше, чем в группе плацебо.

Далее доктор Э. Харпер рассказал о причинах возникновения антибиотикоассоциированной диареи (ААД): антибиотики вызывают резкое снижение разнообразия микробиоты, что приводит к нарушению функции всасывания и возникновению диареи. Распространенность ААД среди детей составляет от 11 до 40% (в среднем 22%), что зависит от вида антибиотика, чаще всего вызывают диарею пенициллины 3-го поколения, цефалоспорины и клиндамицин. Применение пробиотиков поддерживает основной микробиом, в 83% исследований пробиотиков было доказано восстановление микробиома и сокращение колонизации патогенными микроорганизмами.

По результатам исследования доктора Э. Харпера, в котором принимали участие 66 детей в возрасте от 3 до 14 лет, которым проводилась эрадикация *H. pylori*, добавление мультипробиотика к тройной терапии (1 нед. – амоксициллин и фуразолидон, 2 нед. – омепразол) существенно улучшало эффекты эрадикации – до 90% в сравнении с 70% в группе без пробиотика (P = 0,04). Помимо этого, в группе пациентов, не получавших мультипробиотик, возникли нежелательные явления (тошнота и рвота – 27% и диарея – 24%). В терапии с включением мультиштаммового пробиотика нежелательные явления возникли лишь в 6% случаев.

За несколько лет было опубликовано 143 исследования, в которых 10–14-дневная трехкомпонентная терапия, дополненная пробиотиками, была эффективнее других методов лечения независимо от вида пробиотика.

Результаты исследования компании Protexin по лечению детей с аллергией указали на существенную разницу в разнообразии микробиома у здоровых детей и детей с atopическим дерматитом. Установлено, что огромную роль в созревании и формировании слизистой играют бифидобактерии, которых заметно меньше содержится в микробиоме детей с атопией. Утрата ключевых штаммов и рост болезнетворных патогенов запускают процесс воспаления, поэтому задача пробиотиков – восполнить недостаток ключевых бактерий и поспособствовать запуску противовоспалительного процесса за счет поддержания T-регулирующей функции, которую выполняют дендритные клетки при обнаружении пробиотика. Доктор Э. Харпер привел доказательства профилактической роли пробиотиков при ведении детей с atopическим дерматитом (АД), основываясь на публикации Zuccotti 2015 года, где было показано, что применение мультипробиотика на 46% эффективнее применения моноштаммовых пробиотиков. В другом исследовании по установлению эффективности пробиотиков в лечении АД также была установлена статистически значимая разница эффективности применения мультипробиотика в сравнении с моноштаммовыми пробиотиками. В исследовании принимали участие 52 ребенка в возрасте от 3 мес. до 6 лет, 40 детей участвовали до конца исследования. В течение 8 нед. дети получали мультипробиотик Bio-Kult, через 4 нед. в группе плацебо улучшение составляло 11 баллов, а в группе мультипробиотика – 29 баллов, через 8 нед. в группе плацебо – 20 баллов, а в группе мультипробиотика – 39 баллов.

Кроме того, мультипробиотик Bio-Kult зарекомендовал себя как эффективное средство в лечении младенческих кишечных колик. При сокращении лактобацилл и преобладании колиподобных бактерий в микробиоме кишечника новорожденного возникает достаточно распространенное явление – кишечные колики, вздутие, хроническое воспаление кишечника, сенсбилизация. Исследования, которые сравнивали продолжительность плача ребенка на фоне применения одноштаммового пробиотика *L. reuteri* и плацебо, продемонстрировали незначительную разницу, что не дает возможности заявить об эффективности этого штамма [1]. Исследование с применением мультипробиотика Bio-Kult, в котором принимали участие дети на грудном вскармливании в возрасте от 15 до 120 дней, в течение 30 дней принимавшие мультипробиотик, показало, что у 50% детей сократился период плача по времени и проявления беспокойства. На 7-й день терапии в группе мультипробиотика в 87% случаев был достигнут успех терапии против 46% группы плацебо. В 87% группы мультипробиотика плач сократился до 30 мин в день, в группе плацебо – до 60 мин, учитывая, что в начале исследования он составлял около 190 мин в день.

В заключение доктор Э. Харпер коснулся серьезной патологии новорожденных детей – некротизирующего колита (НЭК), указав на влияние пробиотиков в лечении данной патологии. Снижение количества лактобацилл, бифидобактерий и бактероидов и, кроме этого, колонизация клостридиями и гамма-протеобактериями приводят к развитию НЭК. Причинами заболевания следует считать

дисбиоз, генетическую предрасположенность, парентеральное питание, незрелость и экстремально низкий вес при рождении. Особенно часто именно дисбиоз приводит к развитию НЭК с высокой смертностью, поэтому большое количество исследований посвящено коррекции дисбиоза и снижению риска развития НЭК. По данным Кохрановской библиотеки, обзор публикаций за 2014 год демонстрирует, что пробиотики почти на 60% снижают риск развития НЭК и на 34% – смертность при данной патологии. Результаты обзора доказательств эффективности пробиотиков достоверно подтверждают, что клиническая практика ведения недоношенных детей обязательно должна включать назначение пробиотиков для профилактики НЭК. Доктор Э. Харпер привел результаты собственного двойного слепого рандомизированного клинического исследования о влиянии мультипробиотика Bio-Kult на НЭК, опубликованного в прошлом году. В исследование были включены недоношенные дети с весом от 750 до 1500 г, 32 недель гестационного возраста. 60 детей были разделены на 2 группы, средний возраст в начале получения пробиотика составлял 13,2 дня, длительность применения пробиотика – не менее 13 дней. НЭК был диагностирован у 5 детей из группы, получавшей пробиотик, и у 14 младенцев контрольной группы. У 4 детей из 5 в группе активной терапии с применением пробиотика состояние улучшилось и прием пробиотика продолжился. Лабораторные исследования продемонстрировали повышение С-реактивного белка в группе терапии у 2% пациентов, в контрольной группе – в 9% случаев; 1-я степень НЭК в группе терапии составила 5%, в группе контроля – 8%; НЭК 2-й степени в группе терапии не зафиксирован, в контрольной группе – в 6% случаев.

Подводя итоги, доктор Э. Харпер указал на очевидную связь дисбиоза с нарушениями иммунной системы и возникновением различных заболеваний, обозначил роль мультипробиотиков в профилактике и лечении многих патологий в педиатрической практике, сделав акцент на том, что британская компания Protexin и российская компания «Фармамед» вовлечены в инновационные международные исследования пробиотиков, проводимые для подтверждения их эффективности и создания благоприятных условий для лечения детей.

Профессор Ирина Николаевна Захарова в своем выступлении привела факты из истории развития учения о микробиоме. Еще Гиппократ утверждал, что все заболевания начинаются в желудочно-кишечном тракте. Этому вторили известные ученые всего мира: Антони ван Левенгук обнаружил микроорганизмы в фекалиях, предположив возможность совместного существования различных видов микроорганизмов в ЖКТ; австрийский педиатр Теодор Эшерих утверждал, что кишечные бактерии детей связаны с физиологией пищеварения, далее Луи Пастер пришел к выводу о том, что кишечные бактерии способствуют пищеварению и без них жизнь была бы невозможна. И.И. Мечников имел несколько односторонний взгляд на микробиом: выявив связь развития атеросклероза с нарушением микробиоты, он одним из первых заявил, что вредные микробы толстого кишечника приводят человеческий



Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

организм к отравлению и старению. Это послужило тиражированию идеи о необходимости уничтожать пагубные микробы, которая господствовала почти 100 лет. В то же время физиолог И.П. Павлов был не согласен с данной теорией и считал, что нельзя судить о микробиоте односторонне, считая ее только вредной, он допускал вероятность того, что в будущем будут доказаны ее положительные функции. В начале XX века Альфред Нисле предложил термин «дисбиоз», а отечественный ученый А.М. Уголев дал классическое определение дисбиоза, объяснив это состояние как качественное и количественное изменение состава бактериальной флоры кишечника, возникающее под влиянием различных факторов. И наконец, академик О.В. Бухарин утвердил понятие «симбиоз» (живущие вместе), указав, что то, что выгодно одному партнеру при симбиозе, может быть невыгодно другому, и наоборот.

Профессор И.Н. Захарова подчеркнула точность утверждения ученого T. Midtvedt о том, что «Микробы правят миром, и мы должны прислушиваться к языку микробов, и, когда мы узнаем больше, мы сможем все лучше и гармоничнее взаимодействовать с ними. Наличие активных микробных соединений и их метаболитов имеет физиологические и патофизиологические последствия для организма». Сегодня медицинское сообщество переживает момент, когда старые знания, основанные на культуральных, серологических исследованиях, устарели и появились уникальные новые методы и технологии – метагеномика микробиоты, секвенирование. Для наглядности: культуральный метод дает возможность определить лишь около 400 штаммов бактерий, а секвенирование – более 40 000 штаммов, причем это не предел, все зависит от мощности секвенатора.

Сегодня известно, что микробиом представлен бактериями, вирусами, грибами, простейшими: выясняется, что, например, в мочевых путях живет огромное количество вирусов. Вообще, в человеческом организме сейчас насчитывают 37 млрд вирусов, учитывая дремлющие, например из группы герпетических, которые живут в нас, а также

огромное количество бактериофагов (их более половины) и вирусы, которые мы получаем с продуктами питания. Также в организме огромное количество грибов, даже в грудном молоке насчитывается порядка 10 видов грибов. Исследованиями под названием «Проект «Грибы»» установлено, что на коже находится порядка 80 родов грибов, которые распределены абсолютно неравномерно по всей площади кожи. Например, в волосистой части головы, за ушами, в области вокруг рта очень много грибов, что определило типичные места, где развивается себорейный дерматит. Однако необходимо обратить внимание, что именно разнообразие грибов на коже сохраняет ее здоровой, о чем говорят результаты одного из последних исследований. Изучали участки кожи у ребенка 3 лет с локальными проявлениями атопического дерматита (брали поврежденные и здоровые участки кожи с локтевой ямки и исследовали). Результаты показали, что состав микробов на поврежденной коже был более скудным, чем на здоровой. Это вновь указывает на важность сохранения микробного разнообразия, поэтому и лечение АД сегодня чаще всего проводят при помощи средств, восстанавливающих микробиом кожи.

Акцентируя внимание на сохранении микробиома, профессор И.Н. Захарова напомнила призыв американского микробиолога Мартина Блазера: «Остановите убийство полезных бактерий!».

Пришло время развеять миф о необходимой стерильности. Современная наука установила, что, например, микробиом плаценты беременной женщины сопоставим с микробиомом полости рта. Начало исследованиям в этой области было положено в 90-е годы, но изучение, проведенное в США в 2014 году, стало крупнейшим: в результате обследования 320 беременных женщин была достоверно продемонстрирована сопоставимость разнообразия микробиома плаценты и полости рта. Соответственно, плод, развивающийся в матке, тоже нестерильно, первые микробы в кишке плода появляются уже к концу первого триместра беременности, поэтому и амниотическая жидкость нестерильна. Исследования по культуральному разнообразию грудного молока также продемонстрировали, что в молоке содержится не менее 18 видов микроорганизмов.

Разнообразие бактерий в молоке у женщин зависит от еды, которую они употребляют; например, микробиом молока женщины, которая проживает в Испании, отличается от микробиома женщины, проживающей в Финляндии. Докладчик отметила, что, к сожалению, собственного опыта мы пока не имеем, т.к. только начинаем вести работу в этом направлении. Сегодня на кафедре педиатрии РМАНПО начали изучать микробиом грудного молока женщин в зависимости от пути разрешения беременности. Столкнулись с проблемой – найти секвенатор для исследования микробиома грудного молока труднее, чем для исследования фекалий.

Изучая микробиом мочи, ученые также убедились, что она нестерильна и насчитывает, по последним данным, не менее 47 видов микроорганизмов. Главное понять, вызывают эти микроорганизмы воспаление или не вызывают. Необходимо рассматривать 3 ситуации: бессимптомная бактериурия, цистит и пиелонефрит. При бессимптомной бакте-

риурии бактерии есть, а воспаления нет, при цистите появляется местное воспаление, а при пиелонефрите – системное воспаление. И главный маркер, который легко определить (помимо нейтрофилов в моче), это IL-6 в моче, его чрезмерное повышение сигнализирует о развитии пиелонефрита. Также необходимо контролировать содержание *E. coli*, которая, как свидетельствуют зарубежные данные, в 80–90% является серьезным фактором воспаления.

Часто темой дискуссий становится сохранение микробиома слизистой полости рта. Долгое время многие родители и врачи заблуждались по поводу инфицирования новорожденных детей в роддомах *Staphylococcus aureus*, стараясь любыми способами уничтожить эту бактерию, считая ее вредоносной. Сложно было объяснить родителям, что чем больше предпринимать попыток ее уничтожения, подвергая ребенка различным методам обработки и промыванию слизистой рта антисептическими средствами, тем активнее эта бактерия будет расти на фоне уничтожения других полезных бактерий и нарушения микробиома. Сегодня известно, что наличие *St. aureus* – это норма, и бороться с ней не нужно, если бактерия не вызывает воспаления.

Профессор И.Н. Захарова поделилась последними данными, полученными на конгрессе в Париже в этом году, где активно обсуждали проблему микробиоты респираторного тракта. Сегодня ученые занимаются созданием пробиотиков для лечения респираторного тракта, т.к. установлено, какие штаммы содержатся в его слизистой и что их разнообразие и баланс необходимо поддерживать для здоровья. Риносинуситы, в том числе бактериальные, уже пробуют лечить пробиотиками. Кроме того, профессор обратила внимание на вред чрезмерных мер профилактики, например использование соляных растворов для промывания носовых пазух не во время болезни, а в здоровом состоянии. По данным специалистов American College of Allergy, Asthma & Immunology, это приводит к увеличению частоты ОРВИ на 60%, до 8 случаев заболеваний в год. Прекращение ежедневных орошений снижает частоту инфекций до 3 раз в год.

Микробиом легких также очень разнообразен, содержит бактериоиды и целую группу полезных микроорганизмов – фирмикуты. В небольшом количестве необходимы разнообразные условно-патогенные бактерии, однако при активизации роста последних развиваются различные легочные заболевания. К сожалению, сегодня активно назначают для лечения химические антисептики или антибиотики в виде ингаляций, что приводит к уничтожению патогенных, а вместе с ними и полезных микроорганизмов.

Сохранение разнообразия микробиома – главная задача специалистов при лечении различных заболеваний респираторного тракта в пульмонологии и в гастроэнтерологии.

Дисбактериоз кишечника – наиболее распространенный диагноз в современной медицине, особенно среди детей. Однако к дисбиозу не следует относиться как к болезни и лечить его не нужно. Многих настораживает многообразие штаммов при рассмотрении анализов новорожденных, однако следует помнить, что к 3 годам микробиота достигает равновесия, поэтому анализы кала

на дисбиоз неинформативны и часто вводят в заблуждение, заставляя врача назначать ненужное лечение, чтобы снизить количество патогенных микроорганизмов. Если эти микроорганизмы не вызывают воспаления, то ни в коем случае не нужно вмешиваться в их количественное и качественное соотношение, принимая это как вариант нормы. Конечно, при рождении кишечника новорожденного не всегда заселяется благоприятной флорой, бывают сопутствующие заболевания матери, возникают проблемы при родах. В первые сутки у здоровых детей (доношенных и недоношенных) показатель кальпротектина, указывающий на воспаление, порой достигает 150–350 мкг/г, но к 3 месяцам приходит в норму – 50 мкг/г, что предполагает или активацию условно-патогенной флоры, или чаще всего аллергию. При этом стоит отметить, что дисбиоз первичен, а аллергия вторична. Задержка микробной колонизации кишечника вызывает необратимые изменения в иммунной системе, поэтому самым большим «иммунным органом» человека следует считать кишечник, в его слизистой локализовано около 80% иммунокомпетентных клеток, 25% слизистой состоит из иммунологически активной ткани. К функциям иммунной системы кишечника относят: распознавание (идентификацию) антигена, уничтожение бактерии или вируса, выработку толерантности, например к белкам пищи. Установлено, что рост аллергии, который мы сегодня наблюдаем, связан прежде всего с задержкой микробной колонизации. Факторами, влияющими на формирование микробиоты, считают геном, тип родов, влияние окружающей среды, антибактериальную терапию, питание (грудное вскармливание, наличие пищевых волокон, пребиотиков, пробиотиков). В некоторых зарубежных странах становится популярным рожать дома, т.к. над ранее распространенной «гигиенической теорией» развития атопических заболеваний сегодня превалирует теория «микробной депривации»: считается, что чем меньше микробов ребенка окружает с рождения, тем выше риск развития аллергических заболеваний, поэтому стараются избегать полустерильной среды роддомов (рис. 3). Кроме аллергии,

«микробная депривация» приводит к развитию таких заболеваний, как метаболический синдром, ожирение, СРК, сахарный диабет 2-го типа, хроническое воспаление кишечника, ВЗК, целиакия и даже психические расстройства. Есть несколько исследований о взаимосвязи нарушений микробиоты и шизофрении, появилось новое направление – создание психобиотиков, т.е. пробиотиков для лечения депрессии. Разрабатывают специализированные пробиотики без молока, без глютена, без лактата для пациентов с аутизмом. Современные пробиотики – это не только натуральные, содержащиеся в кисломолочных продуктах, но также выпускаемые в форме пробиотических пищевых добавок и со статусом лекарственных препаратов, изготовленные в соответствии с GMP, они проходят клинические исследования и регистрацию. Пробиотики бывают бактериальные и небактериальные, но они прежде всего должны быть непатогенные, сохраняться в организме только некоторое время, оказывая влияние на иммунную систему, под влиянием пробиотиков начинают вырабатываться определенные цитокины.

Очень важно оценивать штаммоспецифичность пробиотиков, т.е. использовать пробиотики с доказанным эффектом лечения при конкретном заболевании. Например, ниша профилактики НЭК сегодня пуста, пока мы не имеем достоверно изученных пробиотиков, эффективных при данном заболевании. При ААД мы придерживаемся рекомендаций Всемирной гастроэнтерологической ассоциации и применяем *S. boulardii*, LGG, *L. Reuteri*. Для профилактики ВЗК, к сожалению, мы пока не имеем официально рекомендованных пробиотиков. При аллергических заболеваниях, согласно данным финского исследования, рекомендовано назначение LGG. В Америке существует практика добавления LGG в детские смеси. Стоит отметить, что при пищевой аллергии главный принцип лечения – диетотерапия, однако при проблеме со стулом допустимо назначение LGG.

Очень перспективны исследования по применению пробиотиков в лечении метаболического синдрома и ожирения, в ряде стран зарегистрированы пробиотики, доказавшие эффективность при данной патологии.

Профессор И.Н. Захарова привела в пример единственный зарегистрированный в России мультипробиотик Бак-Сет, эффективность которого при лечении пациентов с метаболическим синдромом изучали в Великобритании, и поделилась планами собственного исследования, которое начинается на базе кафедры педиатрии РМАНПО. В исследование включены дети старше 10 лет с классическими критериями метаболического синдрома, в течение 6 мес. они будут принимать мультипробиотик Бак-Сет, повторяя дизайн зарубежного исследования. Отличие исследования в том, что будет проводиться секвенирование, позволяющее определить состав микробиома кишечника у детей до начала исследования и после.

Основной принцип назначения пробиотика – таргетность, т.е. попадание в цель. Назначая пробиотик на длительный срок, необходимо точно знать, что он оказывает эффект в лечении конкретного заболевания. Недобросовестные производители покупают штаммы и

● **Рисунок 3.** Гипотеза «микробной депривации»



Бак-сет®

Английский мульти-пробиотик
нового поколения для взрослых
и детей **с рождения**



Награда Королевы Великобритании
Елизаветы II в 2011 и 2016 гг.



НЕ СОДЕРЖИТ ЛАКТОЗУ



- ▼ Мультивидовый состав обеспечивает микробное разнообразие кишечника
- ▼ Повышение биологической активности за счет синергии разных видов бактерий
- ▼ Возможность выбора для заселения наиболее адекватным видом микроорганизмов



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

Консультация специалиста: (495) 744-06-27

РЕКЛАМА БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

соединяют их в мультиштаммовые пробиотики, но не забываются о проведении исследований и доказательствах эффекта. Эффективность пробиотика заключается в воздействии на иммунную систему. Например, доказано, что *L. Rhamnosus GG* снижает концентрацию синтеза IL-10 и вполне эффективен при лечении респираторных патологий у часто болеющих детей, кроме этого, его способность снижать концентрацию TNF-альфа позволяет использовать его при аллергическом колите; *L. casei* стимулирует выработку IL-12, а *B. longum* снижает синтез IgE при IgE-зависимой аллергии.

Новая концепция пробиотиков – мультипробиотики, их мультивидовой состав обеспечивает микробное разнообразие кишечника, повышая биологическую активность за счет синергии разных видов бактерий. Мультипробиотик Бак-Сет имеет максимально приближенный к естественной микробиоте состав, все его пробиотические штаммы включены в перечень European Qualified Presumption of Safety, все штаммы оригинального происхождения и хранятся в банке культур Соединенного Королевства. Данный мультипробиотик вызывает доверие благодаря исследованиям, которые демонстрируют его клиническую эффективность в лечении различных заболеваний ЖКТ у детей, включая острый гастроэнтерит. Бак-Сет изучали и в лечении пациентов с муковисцидозом, где пробиотик показал влияние на уровень кальпротектина, при терапии пациентов с метаболическим синдромом он оказывал влияние на уровень глюкозы, триглицеридов и общий уровень холестерина. Профессор И.Н. Захарова уточнила, что в исследовании, которое будет проходить на базе кафедры педиатрии РМАНПО, детей также разделят на группы со стеатозом и стеатогепатитом.

Профессор напомнила о результатах ранее проведенного собственного исследования мультипробиотика Бак-

Сет Беби у детей раннего возраста с функциональными нарушениями ЖКТ (ФН ЖКТ), где оценивали влияние мультипробиотика на метаболическую активность кишечной микрофлоры. В исследовании принимали участие 45 детей в возрасте до года с ФН ЖКТ, возникшими на фоне перевода ребенка на искусственное вскармливание или при введении прикорма. В качестве контроля оценивали концентрацию короткоцепочечных жирных кислот, динамику купирования кишечных колик, срыгиваний, вздутия живота. На 15-й день приема в основной группе детей, принимавших Бак-Сет Беби, нормализовался стул, чаще всего он становился кашицеобразным, профиль КЖК стремился к норме, увеличилась концентрация масляной кислоты, которая стимулирует рост собственной флоры, что доказало эффективность мультипробиотика в лечении ФН ЖКТ у детей первого года жизни. Завершая выступление, профессор напомнила слова Роба Найта, ставшие названием его книги: «Я не устаю повторять, сила – в микробном разнообразии...». Поэтому чем разнообразнее микробиом, тем здоровее человек.

В заключение симпозиума эксперты еще раз подчеркнули главный принцип назначения пробиотиков – таргетность и преимущества мультиштаммовых пробиотиков, повышающие биологическую активность за счет синергии разных видов бактерий, воспроизводя сложную экосистему в просвете кишечника, действуя на всех уровнях в различных биотопах ЖКТ, принося пользу при широком спектре заболеваний.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung V, Hiscock H, Tang M.L., Mensah F.K., Nation M.L., Satzke C., Heine R.G., Stock A., Barr R.G., Wake M. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial. *BMJ*. 2014;348:2107.