



Роль микробиоценоза в становлении здоровья

«Становление микробиома – здоровье кишечника – здоровье ребенка в краткосрочной и долгосрочной перспективе» – данная тема не только не утрачивает своей актуальности сегодня, но по мере дальнейшего изучения становится более многогранной. Как происходит становление кишечной микробиоты? Какова роль микробиоты в формировании иммунного ответа? Каковы внекишечные эффекты микробиоты? Ответить на эти и другие вопросы наш корреспондент попросил профессора, д.м.н. П.В. Шумилова, к.м.н. Г.А. Асмолова, профессора, д.м.н. А.П. Продеуса, профессора, д.м.н. Л.Н. Мазанкову, принимавших участие в научном симпозиуме, состоявшемся в рамках X Ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины (Москва, 29 сентября 2015 г.).

Заведующий
кафедрой
госпитальной
педиатрии
№ 1 РНИМУ
им. Н.И. Пирогова,
д.м.н., профессор
Петр Валентинович
Шумилов



– Когда начинается становление кишечной микробиоты и какие факторы влияют на этот процесс?

– Предполагается, что становление комплекса «микробиом – кишечник» начинается еще в антенатальный период. Имеются данные о наличии небольшого количества микробов в кишечнике даже внутриутробно, на поздних сроках гестации. Принято считать, что

первичное заселение кишечника новорожденного происходит под влиянием кишечной микробиоты матери.

В дальнейшем становление кишечной микробиоты во многом определяется характером питания. У детей, находящихся на грудном вскармливании, доминируют бифидобактерии, а у детей на искусственном вскармливании – смешанная флора с преобладанием аэробных и анаэробных условных патогенов. Снижению бактериального разнообразия и увеличению спорообразующих клостридий способствуют применение антибиотиков и нарушение санитарно-гигиенических условий.

В целом кишечная микробиота у детей раннего возраста динамически изменчива и стабилизируется только к пяти годам.

– Какой вклад микробиота вносит в формирование и поддержание здоровья ЖКТ?

– Значение микробиоты переоценить трудно. Микробиота выпол-

няет важную нутритивную функцию. Микроорганизмы участвуют, например, в расщеплении углеводов. Если в отношении лактозы и крахмала микроорганизмам «достаются» только остатки, не подвергшиеся расщеплению в верхних отделах кишечника, то олигосахариды расщепляются исключительно при участии микрофлоры толстого кишечника. В процессе переваривания углеводов микроорганизмы продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты, которые после всасывания обеспечивают 10% энергии организма. Витамины В₁₂, К, фолаты могут быть синтезированы только в здоровой кишке с нормальной микробиотой. От состояния микробиоты зависит метаболизм желчных кислот.

Еще одна функция микробиоты – защитная. С ее участием осуществляется детоксикация, происходит подавление роста патогенной микрофлоры. Велико значение микробиоты в становлении иммунной системы.



Из первых уст

Изменение состава кишечной микробиоты приводит к нарушению функционального состояния ЖКТ. Не случайно микробный пейзаж имеет определенные особенности при ряде заболеваний. При болезни Крона наблюдаются заметное снижение бактериоидов и нарастающие лактобацилл. При язвенном колите существенно снижается количество бифидобактерий и возрастает количество *Escherichia coli*. При некротизирующем энтероколите имеют место значимое снижение разнообразия кишечной микробиоты и преобладание условно патогенной микрофлоры, при атопии – снижение количества основных пробиотических штаммов лактобацилл, бифидобактерий, бактериоидов и некоторое увеличение количества клостридий, при синдроме раздраженного кишечника – снижение количества лактобацилл и бифидобактерий и увеличение стрептококков, *E. coli* и клостридий.

Нарушение микробиоты вызывает активацию неспецифического иммунного ответа, что влечет за собой повышение кишечной проницаемости и дисрегуляцию нервной системы кишечника. Все это в конечном итоге приводит к симптомокомплексу – функциональным нарушениям ЖКТ. Нарушается весь комплекс взаимодействия в системе «микробиом – кишечник – центральная нервная система», что влечет за собой проявление

клинической симптоматики у детей первых недель жизни.

– Какова роль про- и пребиотиков в нормализации микробиоценоза кишечника?

– Пробиотики пытаются конкурировать с патологическими микроорганизмами за рецепторы адгезии на эпителии кишечника и питательные вещества, подавляя их колонизацию. Имеются данные об иммуномодулирующем эффекте пробиотиков, их способности восстанавливать барьерную функцию кишечника.

Физиологические эффекты пребиотиков – энергообеспечение, пролиферация и дифференцировка эпителия, регуляция моторики кишечника, противовоспалительный и антибактериальный эффект. Влияние пребиотиков на состав микробиоценоза кишечника активно изучали в ряде исследований. Результаты 15 исследований показали высокую эффективность сбалансированной смеси кцГОС/дцФОС в обеспечении нормального функционирования кишечной микробиоты. Доказано, что эта сбалансированная смесь улучшает продукцию короткоцепочечных жирных кислот, обеспечивая адекватный состав микробиоценоза кишечника, благоприятные условия для функционирования толстой кишки, нормализацию стула.

Сбалансированная смесь кцГОС/дцФОС обеспечивает нормальное функционирование кишечной микробиоты. Эта сбалансированная смесь улучшает продукцию короткоцепочечных жирных кислот, обеспечивая адекватный состав микробиоценоза кишечника, благоприятные условия для функционирования толстой кишки, нормализацию стула

Кроме того, использование смесей Nutrilon с комбинацией кцГОС/дцФОС в течение первых шести месяцев жизни детьми, находящимися на искусственном вскармливании, способствует нормализации консистенции и частоты стула. Показано, что количество бифидобактерий в стуле у детей, получающих обогащенную волокнами смесь в течение 28 дней, значительно выше, чем у детей, принимающих стандартную смесь. Важно и то, что положительный эффект сохраняется длительное время. Таким образом, в ходе многочисленных исследований доказано, что применение пребиотиков в составе детского питания безопасно, позволяет нормализовать функцию ЖКТ и состав микробиома.

– Каковы особенности становления микробиоты недоношенных детей?

– Преждевременные роды или родоразрешение путем кесарева сечения, отсутствие первичного контакта с матерью и отсутствие молозива – это те факторы, которые запускают каскад реакций, нарушающих колонизацию ЖКТ недоношенного ребенка нормальной микрофлорой и способствующих колонизации госпитальной флорой.

Парентеральное, зондовое кормление, флора отделения реанимации

и интенсивной терапии, антибактериальная терапия приводят к позднему становлению микробиоты и сниженному разнообразию нормального микробного пейзажа. Как следствие – замедленное созревание эпителия и мукозального барьера, снижение состоятельности несовершенного иммунного ответа, нарушение иммунорегуляции и низкая пищевая толерантность.

Между тем именно защитная функция организма недоношенного ребенка является базовой функцией микрофлоры. Ингибирование роста патогенов с выработкой



Доцент кафедры неонатологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, к.м.н. Галина Анатольевна Асмолова



Из первых уст

Пребиотики ГОС/ФОС позволяют бороться с патогенными бактериями, снижая количество условно патогенной флоры, которая при определенных условиях способствует развитию инфекционного процесса. Доказано, что пребиотики ГОС/ФОС, назначаемые недоношенным детям, родившимся до 29 недель гестации, улучшают переносимость питания за счет снижения пищевой нагрузки, когда быстрее эвакуируется смесь из желудка

секреторного IgA позволяет создавать зрелый эпителиальный барьер. Важна также ее нутритивная функция: расщепление клетчатки микрофлорой посредством образования короткоцепочечных жирных кислот способствует формированию энергии.

Понимание роли микробиоты в предупреждении развития инфекционной патологии у детей раннего возраста изменило отношение к профилактической антибиотикотерапии условно здоровых недоношенных детей. Результаты ретроспективных исследований с участием более 360 недоношенных (менее 32 недель гестации) с массой тела менее

1500 г показали, что риск развития позднего сепсиса был гораздо ниже в группе пациентов, не получавших антибиотиков (не отмечалось ни одного случая развития некротического энтероколита (НЭК)). Доказано, что факторами, влияющими на развитие НЭК, являются время начала энтерального питания и его субстрат, состояние микробиома. У детей, рожденных путем кесарева сечения, НЭК развивается чаще.

– Какие меры воздействия на микробиоту недоношенного ребенка наиболее эффективны и безопасны?

– Главное – создать условия для нормального роста микрофлоры через адекватное вскармливание. Значение грудного вскармливания и получения молозива новорожденным даже не обсуждается. Важным аспектом рационального питания недоношенных детей также является использование про- и пребиотиков.

Результаты работ, проведенных на нашей кафедре, показали, что у недоношенного ребенка колонизация кишечника нарушена. Назначение пробиотиков способствовало увеличению количественного и качественного содержания нормальной микрофлоры кишечника. Но эти изменения формировались не ранее 30-го дня. В нашем исследовании примене-

ние пробиотиков снижало частоту НЭК. Однако данные последних европейских исследований показали, что применение пробиотиков у недоношенных детей требует дальнейшего изучения, поскольку способно приводить к бактериемии и даже сепсису.

Пальма первенства в отношении модулирования микробиоты принадлежит пребиотикам, которые в отличие от пробиотиков уже на 15-й день применения и вплоть до 30-го дня создают условия для роста нормальной микрофлоры.

Пребиотики ГОС/ФОС позволяют бороться с патогенными бактериями, снижая количество условно патогенной флоры, которая при определенных условиях может способствовать развитию инфекционного процесса.

Доказано, что пребиотики ГОС/ФОС, назначаемые недоношенным детям, родившимся до 29 недель гестации, улучшают переносимость питания за счет снижения пищевой нагрузки, когда быстрее эвакуируется смесь из желудка.

Пребиотики ГОС/ФОС положительно влияют на частоту стула, уменьшая его вязкость.

В настоящее время применение именно пребиотиков признано эффективным и безопасным методом положительного воздействия на формирование микробиоты, в том числе у недоношенных детей.

– Микробиота и ожирение – есть ли между ними взаимосвязь?

– Микробиом участвует в энергетическом гомеостазе, то есть определяет особенности будущего телосложения.

Факторы, радикально влияющие на состав микробиоты, приводят к увеличению риска ожирения. Так, при кесаревом сечении риск развития ожирения у ребенка в ближайшем будущем возрастает на 46%. Прием антибиотиков в третьем триместре беременности повышает риск ожирения у детей на 84%.

– Влияет ли микробиота на нервно-психическое, когнитивное развитие ребенка?

– Сегодня внимание научного сообщества все больше привлекает взаимосвязь между нервной и иммунной системой, роль оси «головной мозг – ЖКТ».

Кишечная микробиота действительно модулирует работу головного мозга через иммунные и эндокринные механизмы, а мозг продуцирует транмиттеры, влияющие на иммунные функции и моторику кишечника. Показано, что у пожилых людей



Заведующий кафедрой факультетской педиатрии № 2 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор Андрей Петрович Продеус



Профессиональный подход к вскармливанию недоношенных детей¹

Масса тела < 1800

Масса тела > 1800



Nutrilon ПРЕ 0



Nutrilon ПРЕ 1

Специальный состав продуктов:²

1. Обеспечивает высокие потребности недоношенных детей
2. Обладает хорошей переносимостью³

NUTRICIA
Nutrilon

N 1

в лечебно-профилактических смесях^{*}**

1. Knoф N., Boem G., Lidestri M. et al. Post fecal bacterial bifidobacteria by inclusion of oligosaccharides, вызывающих уменьшение патогенных микроорганизмов в фекалиях, при искусственном вскармливании недоношенного ребенка. A. Педиатрия, 2005; 94 (Дополнение № 449): 31-33. Knoф N., Boem G., Lidestri M. et al. Increase of faecal bifidobacteria due to dietary oligosaccharides induces a reduction of clinical relevant pathogen germs in faeces of formula-fed preterm infant. A. Paediatrics, 2005; 94(Suppl 449): 31-33. Аггетт П. и соавт. Энтеральное питание для недоношенных детей: Комментарий европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания. Комитет по питанию. Журнал педиатрической гастроэнтерологии и питания. 50:1-9; 2010. Agostoni et al. Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 50:1-9; 2010. Argett P. и соавт. Кормление недоношенных детей после выписки из стационара. JPGN. 49:596-603, 2006. Rigo и соавт. Смесь для детского питания без гликомакропептидов предотвращает развитие гипертринонемии при искусственном вскармливании недоношенных детей. Журнал педиатрической гастроэнтерологии и питания 32:127-130; 2010. 2. Уровень белка соответствует международным рекомендациям ESPGHAN. Agostoni et al. Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 50:1-9; 2010. Аггетт П. и соавт. Энтеральные элементы питания для недоношенных детей. Комментарий от Европейского общества педиатрии, гастроэнтерологии, гепатологии и комитета по питанию. Журнал детской гастроэнтерологии и питания. Aggett P. et al. Feeding preterm infants after Hospital Discharge. JPGN 49:596-603, 2006. Argett P. Питание недоношенных детей после выписки из больницы. На основе внутренних сравнительных данных ООО «Нутриция» уяновок детских смесей для недоношенных детей с массой тела > 1800 граммов (с рождения), представленных на российском рынке. Апрель 2015 г. 3. Indrio F. et al. Prebiotics Improve Gastric Motility and Gastric Electrical Activity in Preterm Newborns. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition; 49:1-44; 2009. Индрио Ф. и соавт. Пробиотики улучшают перистальтику желудка и желудочную активность у недоношенных новорожденных. Журнал детской гастроэнтерологии и питания.

*Нутрилон – бренд N1 в денежном выражении в категории заменителей грудного молока, в сегменте «Лечебно-профилактические смеси для питания детей до года». Расчеты ООО «Нутриция» частично основаны на данных, содержащихся в отчетах Nielsen по аудиту розничной торговли в категории заменителей грудного молока, в сегменте «Лечебно-профилактические смеси» [сегмент определен клиентом] за период июль 2014 г. – июнь 2015 г. в Российской Федерации. Действительно на 11.08.2015 г. (© 2015, ООО «ЭЙ СИ НИЛЬСЕН»). Premium = Премиум. Pronutrín = Пронутрин.

Важно! Грудное молоко является лучшим питанием для здорового роста и развития малыша. Врач^{***} следует объяснить матери преимущества грудного вскармливания, обучить способам сохранения лактации, а также предупредить, что перед применением смеси необходимо проконсультироваться со специалистом. Только для работников системы здравоохранения. Nm#1833/10.15



Из первых уст

с болезнью Альцгеймера кишечная микрофлора менее разнообразна. В эксперименте на мышах изучали связь между состоянием кишечной микрофлоры и изменениями в поведении. Доказано, что у гнотобиологических животных снижены память, социализация и повышен уровень беспокойства. В ряде исследований установлена взаимосвязь между состоянием микробиоты и симптомами аутизма.

– В чем заключается иммуномодулирующая функция микробиоты?

– Микробиота участвует в настройке иммунного ответа за счет активации противoinфекционного иммунитета, посредством активации Th1, Т-хелперов и Т-регуляторных клеток, выработки толерантности и активации дендритных клеток. Доказано, что нарушение разнообразия кишечного микробиоценоза и снижение числа бифидо- и лактобактерий определенных штаммов достоверно увеличивает частоту atopических проявлений у полу-

торагодовалых детей. Условно патогенные бактерии, влияя на проницаемость кишечного эпителия, усиливают проявления пищевой аллергии.

Иммунную систему принято рассматривать как источник агрессивного ответа на контакт с инфекционным агентом. Однако правильно было бы рассматривать ее как систему контроля, иммунологического надзора. Безусловно, определенную роль играют иммунопоз и иммунные реакции. Иммунная система занимается надзором за процессами в организме, на которые непосредственно влияет и микробиота посредством мукозоассоциированной лимфоидной ткани – MALT.

MALT – единая и автономная часть иммунной системы, распространяющаяся на разные органы, в том числе на пищевод, желудок, тонкий кишечник, толстый кишечник и взаимодействующие с ним микробы. В пределах этой отдельной подсистемы, регулирующей врожденный и адаптивный иммунитет, осуществляется

взаимодействие иммунной системы и микробиоты. «Провал» процессов в одном органе приводит к срыву и генерализации реакции во всей системе.

– Какие диетологические возможности модуляции иммунного ответа наиболее оптимальны?

– В последнее время много исследований посвящено вопросам предотвращения инфекционных и аллергических заболеваний путем воздействия на кишечную микробиоту с помощью пребиотических олигосахаридов. Олигосахариды (галактоолигосахариды, фруктоолигосахариды) могут усиливать Th1-ответ и снижать активность Th2-клеток, уменьшая риск развития аллергических реакций. Они эффективно способствуют росту кишечной микрофлоры и непосредственно влияют на иммунные клетки кишечника. Олигосахариды участвуют в процессах иммуномодуляции и улучшают вакцинальный ответ, а следовательно, повышают сопротивляемость организма инфекциям.

Заведующая кафедрой детских инфекционных болезней РМАПО, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Людмила Николаевна Мазанкова



– Еще несколько лет назад в литературе использовался термин «микрофлора». Сегодня чаще звучит слово «микробиом». С чем это связано?

– В последние десятилетия научное медицинское сообщество

рассматривает ассоциацию микроорганизмов не как нечто самостоятельное, а обязательно в тесной связи с макроорганизмом. Сегодня очевидно, что совокупность микроорганизмов – микробиом представляет собой огромный микробный «орган» человека, в котором бактерий в десять раз больше, чем клеток хозяина. Пришло понимание того, что многомиллиардный мир микроорганизмов, заселяющий прежде всего желудочно-кишечный тракт ребенка, многофункционален. Это и функция защиты, иммунная функция, иммунобиологические эффекты, метаболические функции.

Значительному прогрессу в понимании роли микробиома человека способствовало внедрение постгеномных технологий – срав-

нительной функциональной геномики, метагеномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики.

Роль микробиома в патогенезе не только инфекционных, но и соматических заболеваний огромна. Не случайно существующие сегодня направления про- и пребиотической терапии являются основой всех стандартов лечения инфекционных заболеваний, а также применяются при терапии соматической патологии.

Новые данные о роли микробиоценоза в развитии детского организма, значении про- и пребиотиков в функциональном питании позволяют врачам-педиатрам сформировать рациональную клиническую точку зрения в отношении современных подходов к ведению детей раннего возраста. ❁