

УДК 616.34-008.87-084-053.31
DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.15

Т.М.Клименко

Харьковская медицинская академия
последипломного образования
(г. Харьков, Украина)

ТРИГГЕРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОТЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ЭФФЕКТОВ

Резюме: В данном обзоре представлен анализ современных исследований по изучению факторов и механизмов нарушения микробиоты у новорожденных, периодов становления и развития микрофлоры у детей. Приведены доказательства патогенетической роли микроорганизмов и этапы колонизации кишечника новорожденного, механизмов взаимовлияния микробиот младенца и матери. Показана связь динамики становления микробиоты ребенка с характером родоразрешения и патологии матери. Отмечена сано-генетическая роль грудного вскармливания и влияние антибиотиков в формировании микрофлоры новорожденных и детей, родившихся преждевременно. Представлены связи качественных и количественных характеристик микробиоты с отсроченными рисками развития различной патологии в детстве. Обоснована важность сано-генетического процесса по восстановлению баланса микрофлоры с включением пробиотиков. Обозначены перспективы разработки таргетных подходов в коррекции нарушений микрофлоры для повышения эффективности профилактики и лечения различных патологий детского возраста.

Ключевые слова: микробиота; факторы нарушений; новорожденные; младенцы; пробиотики.

Динамическое развитие неонатологии и существование нескольких вариантов помощи ребенку с одним и тем же состоянием ставит нас перед непростым выбором наиболее эффективной тактики лечения в соответствии с новейшими медицинскими достижениями. В последнее время часто приходится слышать о том, что дисбактериоз – это миф. Об этом сообщают ведущие популярных телепередач и интернет-порталов: нет такого диагноза, а пробиотики – это абсолютно бесполезные биологические добавки. С первым положением дело обстоит просто – в действующей десятой Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10) в списке заболеваний дисбактериоз не значится. Можно спорить о названии явления и отказываться от термина, но одно несомненно: баланс микрофлоры имеет большое значение в поддержании здоровья человека [2,4,18].

Изменения состава кишечной микробиоты ассоциированы с повышенным риском развития некоторых патологических состояний, приобретающих особую медико-социальную значимость: аллергических заболеваний, функциональных и воспалительных заболеваний пищеварительного тракта, болезни Крона, бронхиальной астмы, атопического дерматита, ожирения, диабета 1-го и 2-го типа, аутоиммунных заболеваний, неоплазм толстого кишечника, расстройств аутистического спектра [2,4,20].

Важным и определяющим звеном в процессе формирования микробиоценоза является первичная колонизация бактериями новорожденного, так как в дальнейшем состоянии здоровья индивидуума и резистентность к целому ряду заболеваний во многом зависят от характера кишечной микрофлоры и ее активности [7,11,20]. Постнатальный период раннего возраста считается критическим для становления микробиоты у детей, а факторы формирования микрофлоры младенца остаются недостаточно изученными.

Известно, что организм человека колонизирован комбинированными микробными популяциями, различными в зависимости от локуса, при этом многие эффекты сложных взаимодействий между

организмом хозяина и микробными симбионтами еще не изучены полностью. Простая идентификация отдельных микробов или микробных генотипов часто не проясняет их фенотипическую экспрессию. Для расширения исследований микробиома применяются новые дисциплины – метатранскриптомика, мета-протеомика и метаболомика, что позволяет идентифицировать продукты экспрессии генов (мРНК), белков и метаболитов, продуцируемых в сложном микробном сообществе, например, в фекалиях [12,13,19].

До недавнего времени считалось, что формирование микробиоценоза начинается в момент рождения и обусловлено видовым составом микрофлоры родовых путей матери. Открытие «феномена бактериальной транслокации» установило закономерности формирования микробиоты кишечника детей в онтогенезе. Было показано, что в 94% дети рождаются с бактериальной флорой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), причем в первые 24 часа жизни преобладающей флорой являются микроаэрофильные микроорганизмы родов *Lactobacillus* и *Lactococcus*, а также факультативно-анаэробные микроорганизмы родов *Staphylococcus* и *Escherichia*. Условно-патогенные микроорганизмы (УПМ) уже присутствуют в микрофлоре здоровых новорожденных в 8,1% случаев. Далее во время пребывания в родильном доме (1-7-е сутки) и в домашних условиях (от 7 суток до 1 года) происходит нарастание количества как лакто-, лактококков и бифидобактерий, так и *E. coli*, энтерококков, УПМ. Установлено, что с наибольшей частотой – в 92% случаев – УПМ в значимых количествах выделяются в группе здоровых детей в возрасте от 1 месяца до 1 года. В результате проведенных исследований доказано, что наиболее рациональной и эффективной профилактикой нарушений формирования микрофлоры у новорожденных является своевременная профилактика и лечение дисбиоза влагалища и кишечника у женщин в период беременности [14,15,26].

В период беременности микробиота женщины подвергается существенным изменениям; характер микрофлоры может быть связан с отдаленными рисками метаболических нарушений. В эксперименте установлено, что микробиота кишечника беременной женщины в третьем триместре резко изменяется по

сравнению с первым и характеризуется снижением общего разнообразия и увеличением протео- и актинобактерий. Онтогенетический смысл изменений характера кишечной микробиоты во время беременности приспособительный - изменение направленности метаболизма в интересах внутриутробного ребенка [15]. Микробоассоциированные метаболиты неонатальной кишечной микробиоты могут представлять собой важный «драйвер» фенотипа иммунных клеток в раннем возрасте, связанный с отсроченным развитием болезни [1,19].

В течение многих десятилетий предполагали, что кишечник новорожденного стерилен. Эти предположения строились на основе результатов культуральных исследований. Использование молекулярно-генетических методов позволило обнаружить большое разнообразие микроорганизмов в меконии и преобладающие бактерии - *Staphylococcus*, *Enterobacteria*. Таким образом, меконий не стерилен в связи с внутриутробной микробной колонизацией ЖКТ [2,21,26]. Современные методики позволили обнаружить наличие микробов в амниотической жидкости (без разрыва оболочек плодного пузыря), способных колонизировать кишечник еще внутриутробно и доказаны корреляции между степенью микробной колонизации и продолжительностью гестации [1,20].

Т.е., общие характеристики микробиоты, обнаруженной в плаценте, амниотической жидкости и меконии, предполагают микробную передачу от матери к плоду, а колонизация кишечника человека может быть начата определенными микробными сообществами *in utero* - в плаценте и амниотической жидкости. В возрасте 3-4 суток кишечная микробиота новорожденного начинает напоминать микробиоту, обнаруженную в молозиве. Таким образом, ступенчатый процесс микробной колонизации кишечника, по-видимому, инициирован уже внутриутробно микробиотой, присутствующей в плаценте и амниотической жидкости. Бактериальный трансфер от матери к внутриутробному ребенку может представлять новую мишень для разработки мер, направленных на снижение риска неинфекционных заболеваний путем модуляции взаимодействий хозяин-микроб в раннем онтогенезе [2,4,24].

В последние годы установлена значимость способа родоразрешения в определении характера микробной колонизации младенца. Установлено, что 72% микробиоты младенца в раннем неонатальном периоде формируется под влиянием микробиоты кишечника матери, в т. ч. основных ее видов, таких как *Escherichia / Shigella*, *B. longum*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *Bilophila wadsworthia*. Лактобактерии влагалища матери транзитивно колонизируют кишечник новорожденного [7,26]. Передача микрофлоры от матери к младенцу при кесаревом сечении нарушается. У новорожденных после родов *per vias naturalis* кишечная микробиота сходна с микрофлорой влагалища матери - преобладает род *Bifidobacterium* - *B. longum* и *B. catenulatum* spp., тогда как после кесарева сечения кишечник колонизирован бактериями, выделяемыми из ротовой полости и с кожи медицинского персонала [6,27]. Было установлено, что по сравнению с детьми от вагинальных родов фекальный микробиом младенца после кесарева сечения имеет большее содержание таких ми-

кробов, как *Enterobacter hormaechei / E. cancerogenus*; *Haemophilus parainfluenzae / H. aegyptius*, *H. influenzae*, *H. haemolyticus*; *Staphylococcus saprophyticus / S. lugdunensis*, *S. aureus*; *Streptococcus australis* и *Veillonella dispar / V. Parvula*. Т.е., у этих новорожденных первичная колонизация осуществлялась бактериями окружающей среды, в т. ч., с кожи и ротовой полости окружающих лиц. При вагинальных родах, напротив, кишечная флора новорожденных содержит больше микробов рода *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Parabacteroides*, *Escherichia / Shigella*, которые являются у них наиболее распространенными. Различия, связанные со способом родоразрешения, уменьшаются к 4 и 12 месяцам жизни, однако, микробиота младенцев после кесарева сечения остается более разнообразной. Таким образом, кесарево сечение связано с более низким общим микробным разнообразием, задержкой колонизации *Bacteroidetes* и снижением *Thl*-ответа в течение первых 2 лет жизни.

Теоретический и практический интерес вызывают поиски возможного частичного восстановления микробиоты у детей, рожденных путем кесарева сечения, с помощью микробного вагинального трансфера. Так, в случае протирания ребенка, рожденного путем кесарева сечения, марлей, которую инкубировали в материнском влагалище за 30-60 мин. до операции, микробиота кишечника, ротовой полости и кожи имела сходство с вагинально рожденными детьми [2,10,23]. Таким образом, большинство микробов, колонизирующих кишечник новорожденного, происходят от матери; при этом способ родоразрешения - важный фактор формирования кишечной флоры у доношенных детей в раннем возрасте.

К настоящему времени сформулирован и достаточно полно обоснован постулат об определяющем влиянии характера питания младенца на его микробиоту, многократно подтверждена саногенетическая значимость грудного вскармливания и собственная микробиота грудного молока. Грудное молоко является важнейшим источником комменсальных бактерий для новорожденного и грудного ребенка. Показано, что грудное молоко, асептически собранное у здоровых матерей, содержит жизнеспособные разнообразные комменсальные бактерии в концентрации 10³ КОЕ/мл. На сегодняшний день из человеческого молока было выделено более 200 видов бактерий. [18,20] Секвенирование MiSeq показало, что основными бактериальными группами в образцах молока были филумы *Proteobacteria*, *Firmicutes*. Представляет интерес тот факт, что бактериальная структура микробиоты грудного молока и фекалий ребенка совпадала на 70-88 %, подтверждая гипотезу вертикального переноса бактерий из молока в кишечник ребенка. Существует мнение, что бактерии, присутствующие в материнском молоке, выживают в пищеварительном тракте и выступают в качестве бактерий, формирующих микробиоту кишечника у детей. Авторы подчеркивают, что данное утверждение верно для факультативных анаэробов (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Rothia*, *Escherichia* и *Enterococcus* spp.) и, что более важно, облигатных анаэробов, ассоциированных со слизистой кишечника (*Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Blautia*, *Clostridium*, *Collinsella* и *Veillonella* spp.) [18].

На микробиоту грудного молока влияет спо-

соб родоразрешения. Так, в грудном молоке женщин после кесарева сечения отмечены выраженные композиционные изменения: уменьшено содержание *Leuconostocaceae* и увеличено *Corynebacteriaceae* по сравнению с женщинами, родившими естественным путем, причем это различие определяется в молозиве и сохраняется в 1 и 6 мес. лактации, что указывает на долгосрочный эффект. Отмечено, что грудное молоко женщин после экстренного кесарева сечения имеет микробиоту, сходную с молоком женщин после вагинальных родов. Предполагают, что гормональные изменения при физиологических родах влияют на состав микробиоты [17,19].

Микробиота грудного молока зависит от стадии лактации: так, в молозиве вначале преобладают *Weissella* и *Lactobacillus*, затем к ним присоединяются стафилококки, стрептококки и лактококки; в зрелом молоке преобладают молочнокислые бактерии, но постепенно увеличиваются бактерии, обычно выделяемые из полости рта-*Veillonella*, *Leptotrichia*, *Prevotella* [2]. Следует отметить, что состав микробиоты грудного молока отличается от микрофлоры других локусов и не является результатом контаминации. По всей вероятности, вертикальная передача бактерий от матери ребенку через грудное молоко является важнейшим механизмом, который способствует первоначальному становлению микробиоты в развивающемся кишечнике новорожденного [1]. Предполагаемые пути формирования микробиоты грудного молока- энтеро-молочный (через лимфоидную ткань кишечника) и эндоцитоз (повышенная проницаемость кишечника во время родового стресса с участием избирательного механизма в отношении определенных бактерий - лактобацилл) [1]. При грудном вскармливании имеет место не только прямой перенос микробиоты грудного молока к ребенку, но и опосредованное влияние на становление микробиоты кишечника других факторов грудного молока - пребиотиков, гормонов, факторов роста, лизоцима, жирнокислотных и белковых компонентов, иммуномодулирующих и противовоспалительных веществ. После прекращения грудного вскармливания «последствие» многих его факторов сохраняется, так, например, микробиота кишечника младенца приближается к таковой взрослого к возрасту от 1 года до 3 лет [11,16].

Грудное вскармливание ассоциируется с более низкой частотой возникновения некротизирующего энтероколита (НЭК), острых диарей в неонатальном и раннем периоде детства, с более низким риском развития воспалительных заболеваний кишечника, диабета 2-го типа и ожирения в более поздних возрастных периодах жизни [1,14,26].

После рождения микробиом кишечника младенца характеризуется низким видовым разнообразием и высокими темпами бактериального роста до достижения 2 или 3 лет [7]. Факультативные анаэробные бактерии, в т.ч. *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli* и *Enterobacteria*, как полагают, являются первыми бактериями, колонизирующими кишечник. Их функция состоит в потреблении кислорода и создании среды для заселения облигатными анаэробами [19]. Они позже сменяются на факультативные анаэробы, которые в дальнейшем доминируют в ЖКТ, в первую очередь *Actinobacteria* и *Firmicutes* [27]. Предположительно изменение доминирующего представ

ительства таксонов может быть связано с первой диетой - кормлением грудным молоком или молочной смесью. На грудном вскармливании доминирующие *Actinobacteria* представлены видами *Bifidobacterium*, в частности *B. breve*, *B. longum*, *B. dentium*, *B. infantis* и *B. pseudocatenulatum* [4,5,6]. При изучении особенностей метаболитов и ферментов, производимых микроорганизмами, в зависимости от характера вскармливания было отмечено переизбыток бактерий, продуцирующих ss-агаразы, ss-порфираназы и пектацелиазы при искусственном вскармливании [19]. У младенцев на исключительно грудном вскармливании выявлено более высокое содержание микроорганизмов, которые участвуют в окислительном фосфорилировании и синтезе витаминов группы В (рибофлавин, тетрагидрофолат, биотин) [19]. Прекращение грудного вскармливания приводит к постепенному приближению состава микробиоты к «взрослому» типу (*Bacteroides*, *Bilophila*, *Roseburia*, *Clostridium* и *Anaerostipes*); если младенец до 12 мес. жизни получает грудное молоко, у него преобладают *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Collinsella*, *Megasphaera* и *Veillonella* — бактерии, которые были обнаружены в грудном молоке [20].

Таким образом, грудное вскармливание обеспечивает преемственность формирования микробных сообществ на первом году жизни с доминированием бифидо- и лактобактерий, при этом микробиом кишечника ребенка сохраняет функциональное сходство с таковым у матери и имеет большее разнообразие, чем при искусственном вскармливании.

Следует отметить результаты исследования, показывающих, что при использовании современных молочных смесей, обогащенных биологически активными компонентами, различия в микробиоте младенцев, получающих эти продукты или грудное молоко, не так существенны, особенно в период, когда начинается введение блюд прикорма [5]. Помимо этого, в становлении микробиоты младенца в этом возрасте прослеживается влияние материнских факторов, прежде всего способа родоразрешения и диеты женщины. Немаловажно обогащение современных молочных смесей пребиотиками, способствующими росту бифидобактерий [7,18].

Современные исследования позволили уточнить влияние различных факторов на становление микробиоты кишечника у недоношенных детей. Так, установлено, что микроорганизмы, обнаруженные в амниотической жидкости, могут не только колонизировать кишечник плода, но и способствовать его преждевременному рождению [1,26]. Медиаторы воспаления, попадающие в организм незрелого плода с околоплодными водами, могут уже внутриутробно вызывать воспалительные изменения в кишечнике. У недоношенных, родившихся в сроке 23-32 нед., меконий уже не является стерильным [1]. Выявлены различия в микрофлоре недоношенных младенцев в зависимости от факта приема антибиотиков (АБ) их матерями. Последние эпидемиологические данные свидетельствуют о наличии связи между ранним применением АБ и фенотипом болезни взрослых. Установлено, что АБ могут вызывать как транзиторные, так и персистирующие повреждения кишечной микрофлоры, которые сопряжены с иммунными сдвигами (в т.ч. с нарушениями секреции иммуноглобулинов А, уменьшением барьерной функции слизис-

той оболочки, замедленным созреванием пейеровых бляшек и Т клеток), нарушениями метаболического гомеостаза, колонизацией условно-патогенными микробами. В отдаленной перспективе эти сдвиги в микробиоте могут быть связаны с развитием ожирения, бронхиальной астмы, атопии, диабета 1-го типа, рассеянного склероза; обсуждаются связи с повышением риска аутизма и онкопатологии [8,17].

Ведущими зарубежными микробиологами определено четыре основных типа антибиотиксвязанного дисбиоза, являющегося основой ряда дальнейших заболеваний: потеря ключевых микробных таксонов; снижение разнообразия микробиоты; «сдвиг» метаболической активности микробиоты; преобладание патогенных микроорганизмов. Исследования демонстрируют широкий диапазон снижения микробного разнообразия после воздействия АБ, при этом микробиота продолжительно восстанавливается до исходного уровня. В период восстановления ребенок наиболее уязвим в связи с низким содержанием индигенных микробов, необходимых для подавления потенциальных патогенных микроорганизмов и патобионтов [17].

Для преждевременно рожденных детей особенно важно обеспечение грудного вскармливания как фактора, снижающего риск развития НЭК, поскольку грудное молоко предотвращает аномальную колонизацию желудочно-кишечного тракта [1]. При этом частота тяжелого заболевания у недоношенных на грудном вскармливании снижается почти в 2 раза [1,21]. Антибиотики, вынужденно широко используемые при выхаживании недоношенных младенцев, могут существенно уменьшить разнообразие их микробиоты, что также способствует развитию НЭК. Установлено, что каждый день «эмпирического» лечения АБ повышает риск развития заболевания вплоть до летального исхода у недоношенных младенцев [1,11,17,26]. Таким образом, при выхаживании недоношенных детей и назначении терапии необходимо учитывать особую ранимость, хрупкое равновесие их кишечной микробиоты [7].

Применение пробиотиков для предупреждения неблагоприятных эффектов, ассоциированных с нарушением состояния микробиоты у детей-современная саногенетическая парадигма в профилактической медицине.

Серьезное изучение роли микрофлоры в организме человека началось вначале прошлого века в Институте Пастера и связано именем великого ученого И.И. Мечникова, лауреата Нобелевской премии за открытия в области иммунитета. Мечников предложил концепцию взаимоотношений человека и его микрофлоры и высказал идею о том, что можно модифицировать микрофлору кишечника, заменяя вредные микробы полезными. На основе этих бактерий И.И. Мечников создал первый пробиотик – знаменитую «мечниковскую простоквашу» – и предложил ее использование в лечебных целях. Французский педиатр А. Тиссье, немецкий ученый А. Ниссле, предложивший термин «дисбактериоз», французский микробиолог А. Булар, высказали научные теории относительно значения микрофлоры в организме.

В последнее десятилетие отмечается значительное увеличение научного интереса к пробиотикам, о чем свидетельствует увеличение публикаций в базе данных Medline, при этом существенную долю составляют рандомизированные контролируемые ис-

следования (РКИ). Согласно современным данным, пробиотики можно разделить на четыре группы: лактобактерии, бифидобактерии, прочие кисломолочные бактерии (энтерококки, стрептококки и др.) и различные не-кисломолочные микроорганизмы (кишечная палочка, бациллы, дрожжи и др.) [3,10]. Пробиотики способны оказывать многофакторное воздействие на систему пищеварения и организм в целом посредством иммунологических и неиммунологических механизмов. В настоящее время имеется серьезная доказательная база по эффективности пробиотиков в лечении и профилактике инфекционных заболеваний ЖКТ и некоторых аллергических заболеваний у детей [26]. Кроме того, имеются отдельные исследования, свидетельствующие в пользу эффективности пробиотиков при других состояниях: респираторных инфекциях, воспалительных заболеваниях кишечника и ряде других [9,22]. Однако оценка эффективности пробиотических средств серьезно затруднена в связи с их гетерогенностью и отсутствием единых протоколов исследования. Существуют значимые различия в эффективности отдельных пробиотиков, остаются нерешенными вопросы об оптимальных дозах пробиотиков, целесообразности использования их комбинаций, что требует проведения дальнейших клинических исследований.

На сегодняшний день имеются существенные доказательства необходимости применения пробиотиков у недоношенных новорожденных с целью профилактики НЭК. Кокрановский систематический обзор показал, что при назначении энтеральных пробиотиков уменьшается риск развития НЭК и летальности у недоношенных детей. Однако, по данным обзора, требовались дополнительные исследования для определения эффективности и безопасности пробиотиков у новорожденных с очень низкой массой тела (менее 1500 г) [1,5]. Результаты мультицентрового рандомизированного контролируемого исследования перорального применения комбинированного пробиотика (*B. bifidum* и *L. acidophilus*) у новорожденных сочень низкой массой тела с целью профилактики НЭК, что в группе детей, получавших пробиотик, энтероколит наблюдался в 3,5 раза реже, а летальность была в 5 раз меньше [15].

В научной литературе представлено большое число работ, посвященных эффективности и безопасности применения различных пробиотиков в качестве средства для лечения и профилактики острых кишечных инфекций. Результаты Кокрановского систематического обзора говорят о том, что при инфекционной диарее у детей и взрослых помимо проведения регидратации целесообразно назначать пробиотики, поскольку на фоне их применения уменьшается риск сохранения диареи к третьему дню лечения и снижается длительность диареи на 30,5 ч [3,9].

Анализ обзоров свидетельствует о том, что применение пробиотиков перспективно для профилактики антибиотикоассоциированной диареи у детей, однако необходимы дальнейшие исследования, поскольку до настоящего времени не установлено, какие пробиотики целесообразно использовать у детей в зависимости от возраста, и не определена оптимальная длительность терапии. Наибольшее число подтверждений эффективности предотвращения антибиотикоассоциированной диареи у детей в настоящее время имеется для *L. rhamnosus GG*, *L. Sporogen*, *S. boulardii* и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB12®**

[8,14,15,16,22].

В настоящее время одной из наиболее исследованных пробиотических бактерий является *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®*, эффективность и безопасность клинического применения которой была подтверждена результатами более 300 исследований.

Данная пробиотическая бактерия входит в состав пробиотиков Линекс Беби® и Линекс® Детские капли (10⁹ КОЕ в 6 каплях), присутствующих на фармацевтическом рынке Украины. Пробиотики, созданные на основе данного пробиотического штамма имеют генетический паспорт и статус GRAS (Generally Regarded As Safe), используются в клинической практике на протяжении более 30 лет. Микроорганизм *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®* представляет собой каталазанегативную палочковидную бактерию, которая была зарегистрирована в банке клеточных культур Chr. Hansen в 1983 году. Продемонстрировано, что при приеме внутрь бактерии *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®* не только хорошо выживают в пищеварительном тракте, но и транзитно колонизируют толстый кишечник. Прием пробиотиков, содержащих бактерии *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®*, способствует увеличению общего количества бифидобактерий и подавлению патогенных бактерий в пищеварительном тракте. В частности, показано, что *in vitro* бактерии *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®* ингибируют *Bacillus cereus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* type A, *Escherichia coli* ATCC 4328, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica subsp. enterica* serovar Typhimurium, *S. enterica subsp. Enterica* serovar Typhi, *Shigella sonnei* и *Candida albicans* [5,6,16].

Клинические исследования назначения пробиотиков, содержащих бактерии *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®*, продемонстрировали достоверное благоприятное их влияние на состояние здоровья детей. Согласно результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, ежедневный прием йогурта с бактериями *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®* способствует снижению частоты заболевания острыми инфекциями и повышению качества жизни у детей [22,23]. Дети, которые вскармливались искусственными смесями, подвержены частым респираторным и кишечным инфекциям, а назначение пробиотиков снижает риск повторных инфекций. Так, в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании установлено, что назначение пробиотиков, содержащих бактерии *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®*, снижает риск развития инфекционных заболеваний [23]. Также бактерии *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®* улучшают функционирование кишечника, препятствуют развитию диареи и уменьшают побочные эффекты антибиотикотерапии [23]. Таким образом, бактерии *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®* повышают устойчивость организма ребенка к респираторным и кишечным инфекциям.

Становление кишечной микробиоты в период раннего детства необходимо для обеспечения созревания иммунной системы и баланса эффекторных CD4+Т-лимфоцитов [24]. Нарушение состава микробиоты

ассоциировано с вероятностью развития Т-клеточного воспалительного процесса и ассоциированных с ним бронхиальной астмы и атопического дерматита [3]. Пробиотические бактерии обладают способностью изменять баланс Th-хелперных субпопуляций, направляя воспалительный процесс. Показано, что прием пробиотического препарата, содержащего бактерии *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®*, в перинатальный период приводит у детей в трехмесячном возрасте к снижению представительства Th22-клеток на фоне сохраненного содержания Treg, Th1-, Th2-, Th9- и Th17-клеток. Известно, что Th22-клетки играют ключевую роль в развитии бронхиальной астмы и атопического дерматита [23,24]. Прием пробиотиков, содержащих бактерии *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®*, женщинами во время беременности способствует снижению риска развития атопического дерматита у детей в первые шесть лет жизни [26]. Таким образом, бактерии *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®*, ингибируя пролиферацию Th22-клеток, препятствуют развитию аллергических заболеваний, которые часто проявляются у детей, вскармливаемых искусственными смесями. Также показано, что применение пробиотиков, содержащих бактерии *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®*, у детей в раннем детском возрасте предупреждает развитие кариеса [6].

Это далеко не единственный мета-анализ эффективности пробиотиков, проведенный специалистами Кохрановской группы. Они рассмотрели исследования, посвященные использованию этих препаратов для лечения и предотвращения целого ряда заболеваний, таких, как острая инфекционная диарея, некротический энтероколит у недоношенных новорожденных младенцев, инфекции верхних дыхательных путей и другие. Во многих случаях результаты очень обнадеживающие: использование пробиотиков позволяет снизить риск некротического энтероколита и смерти от него у младенцев с массой тела от 1 до 1,5 кг, сократить продолжительность инфекционной диареи на 25, и даже снизить заболеваемость ОРВИ. Мета-аналитики однако считают, что требуются дополнительные и более основательные исследования эффективности пробиотиков в разных возрастных группах, а также изучение их эффекта при длительном применении.

Препараты-пробиотики считаются высоко безопасными, они редко вызывают негрубые побочные эффекты, чаще всего метеоризм [25]. Тем не менее у иммунокомпрометированных пациентов, в т.ч. у новорожденных детей, в редких случаях они могут быть этиологическим фактором инфекционно-воспалительных процессов. Рекомендуются с осторожностью использовать пробиотики у пациентов с иммунодефицитными состояниями, а также с функционирующим центральным венозным катетером: для таких детей необходима разработка модифицированных пробиотиков [4].

Заключение

Исследования последних лет демонстрируют важную роль становления кишечной микробиоты в адаптации как здорового, так и больного ребенка, в определении направленности патологических процессов на фоне интенсивного роста и развития всех органов и систем. Восстановление нарушенной какой-либо па-

тологией баланса микрофлоры это важный сано-генетический процесс, независимо от того, носит ли он спонтанный характер или индуцируется комплексной терапией с включением пробиотиков. Большинство микробов, колонизирующих кишечник новорожденного, происходят от матери, при этом способ родоразрешения является важным фактором формирования кишечной флоры у детей в раннем возрасте. Постнатальная физиологическая микробная колонизация пищеварительного тракта, ассоциированная с грудным вскармливанием, играет ключевую роль в морфофункциональном созревании кишечника и иммунной системы ребенка. При грудном вскармливании в кишечнике младенца преобладают бифидобактерии, при прекращении грудного вскармливания характер микробиоты приближается к таковой взрослого организма. Вертикальная передача бактерий от матери ребенку через грудное молоко является важнейшим механизмом, который способствует первоначальному становлению микробиоты в развивающемся кишечнике новорожденного. Вскармливание молочными смесями приводит к нарушению состояния микробиоты пищеварительного тракта и повышению риска

возникновения инфекционных, воспалительных и аллергических заболеваний. При выхаживании недоношенных детей и назначении терапии необходимо учитывать особую ранимость, хрупкое равновесие их кишечной микробиоты.

Первый год жизни является предпочтительным временем для проведения пробиотической терапии, т.к. способствует поддержанию общего состояния здоровья, предупреждению возникновения острых инфекционных заболеваний респираторного тракта и кишечника, профилактирует развитие хронических аллергических заболеваний: бронхиальной астмы и атопического дерматита. Одной из наиболее безопасных пробиотических бактерий, предназначенных для терапевтического использования у детей, является *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis BB-12®**.

С учетом современных достижений медицинской генетики, вероятно, в рамках дальнейшего развития персонализированной медицины следует ожидать разработки таргетных подходов в коррекции нарушений микрофлоры, что позволит существенно повысить эффективность профилактики и лечения различных патологий детского возраста.

Література

1. Al Faleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014[citad 2018 Sep 24];(4):CD005496. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005496.pub4/full> doi: 10.1002/14651858.CD005496.pub4.
2. Bäckhed F, Fraser CM, Ringel Y, Sanders ME, Sartor RB, Sherman PM, et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe*. 2012;12(5):611-22. doi: 10.1016/j.chom.2012.10.012.
3. Bernaldo Aponte G, Bada Mancilla CA, Carreazo NY, Rojas Galarza RA. Probiotics for treating persistent diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013[citad 2018 Sep 24];8:CD007401. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007401.pub3/full> doi:10.1002/14651858.CD007401.pub3.
4. Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD, Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(5):303-10. doi: 10.1038/nrgastro.2015.47.
5. Eskesen D, Jespersen L, Michelsen B, Whorwell PJ, Muller-Lissner S, Morberg CM. Effect of the probiotic strain *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, BB-12(R), on defecation frequency in healthy subjects with low defecation frequency and abdominal discomfort: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Br J Nutr*. 2015;114(10):1638-46. doi: 10.1017/S0007114515003347.
6. Floch MH, Walker WA, Sanders ME, Nieuwdorp M, Kim AS, Brenner DA, et al. Recommendations for probiotic use - 2015 update: proceedings and consensus opinion. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(9):800. doi: 10.1097/MCG.0000000000000700.
7. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995;125(6):1401-12. doi: 10.1093/jn/125.6.1401.
8. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015[cited 2018 Oct 15];12:CD004827. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004827.pub4/full> doi:10.1002/14651858.CD004827.pub4.
9. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub3.
10. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:506-14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66
11. Hungin AP, Mulligan C, Pot B, Whorwell P, Agréus L, Fracasso P, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice — an evidence-based international guide. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(8):864-86. doi: 10.1111/apt.12460.
12. Iqbal S, Quigley EM. Progress in our understanding of the gut microbiome: implications for the clinician. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18(9):49. doi: 10.1007/s11894-016-0524-y.
13. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol*. 2014;32(8):834-41. doi: 10.1038/nbt.2942.
14. Olsen R, Greisen G, Schroder M, Brok J. Prophylactic probiotics for preterm infants: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neonatology*. 2016;109(2):105-12. doi: 10.1159/000441274.
15. Pärtty A, Luoto R, Kalliomäki M, Salminen S, Isolauri E. Effects of early prebiotic and probiotic supplementation on development of gut microbiota and fussing and crying in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2013;163(5):1272. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.05.035.
16. Qamar AA. Probiotics in nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(1):S28-32. doi: 10.1097/MCG.0000000000000347.
17. Quigley EM. Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: antibiotics, prebiotics, probiotics, synbiotics, anti-inflammatory therapies. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011;40(1):207-22. doi:10.1016/j.gtc.2010.12.009.

18. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, Fedorak R, Gangl A, Garisch J, et al. Probiotics and prebiotics. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. [Internet]. 2017[cited 2018 Sep 26]. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf>
19. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 2010;104(2):1-63. doi:10.1017/S0007114510003363.
20. Sanders ME, Merenstein DJ, Ouwehand AC, Reid G, Salminen S, Cabana MD, et al. Probiotic use in at-risk populations. *J Am Pharm Assoc.* 2016;56(6):680-6. doi: 10.1016/j.japh.2016.07.001.
21. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol* [Internet]. 2016[cited 2018 Oct 15];14(8):e1002533. Available from: <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1002533> doi:10.1371/journal.pbio.1002533.
22. Smith TJ, Rigassio-Radler D, Denmark R, Haley T, Touger-Decker R. Effect of actobacillusrhamnosus LGG(R) and Bifidobacteriumanimalis ssp. lactis BB-12(R) on health-related quality of life in college students affected by upper respiratory infections. *Br J Nutr.* 2013;109(11):1999-2007. doi: 10.1017/S0007114512004138.
23. Singh S, Stroud AM, Holubar SD, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015[cited 2018 Oct 3];11:CD001176. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001176.pub3> doi: 10.1002/14651858.CD001176.pub3.
24. Savard P, Lamarche B, Paradis ME, Thiboutot H, Laurin E, Roy D. Impact of Bifidobacteriumanimalis subsp. lactis BB-12 and Lactobacillusacidophilus LA-5-containing yoghurt, on fecal bacterial counts of healthy adults. *Int J Food Microbiol.* 2011;149(1):50-7. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2010.12.026.
25. Taipale T, Pienihakkinen K, Isolauri E, Larsen C, Brockmann E, Alanen P, et al. Bifidobacteriumanimalis subsp. lactis BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. *Br J Nutr.* 2011;105(3):409-16. doi: 10.1017/S0007114510003685.
26. Wang Q, Dong J, Zhu Y. Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants: an updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials. *J Pediatr Surg.* 2012;47(1):241-8. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.09.064.
27. Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, Zhang Q, Shakya S, Li ZY. Probiotics for prevention of atopy and food hypersensitivity in early childhood: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016[cited 2018 Oct 12];95(8):e2562. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2016/02230/Probiotics_for_Prevention_of_Atopy_and_Food.13.aspx doi:10.1097/MD.0000000000002562.

ТРИГЕРНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ МІКРОБІОТИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ І ПОПЕРЕДЖЕННЯ НЕСПРИЯТЛИВИХ ЕФЕКТІВ

Т.М.Клименко

**Харківська медична академія
післядипломної освіти
(м. Харків, Україна)**

Резюме. В даному огляді представлений аналіз сучасних досліджень з вивчення факторів і механізмів порушення мікробіоти у новонароджених, періодів становлення та розвитку мікрофлори у дітей. Приведено докази патогенетичної ролі мікроорганізмів і етапи колонізації кишечника новонародженого, механізмів взаємовпливу мікробіоти немовляти і матері. Показано зв'язок динаміки становлення мікробіоти дитини з характером розродження і патології матері. Відзначено сано-генетична роль грудного вигодовування і вплив антибіотиків у формуванні мікрофлори новонароджених і дітей, що народилися передчасно. Представлені зв'язки якісних і кількісних характеристик мікробіоти з відстроченими ризиками розвитку різної патології в дитинстві. Обґрунтовано важливість сано-генетичного процесу по відновленню балансу мікрофлори з включенням пробіотиків. Окреслені перспективи розробки таргетних підходів в корекції порушень мікрофлори для підвищення ефективності профілактики і лікування різних патологій дитячого віку.

Ключові слова: мікробіота; фактори порушень; новонароджені; немовлята; пробіотики.

TRIGGER MECHANISMS OF MICROBIOTES VIOLATIONS IN NEWBORNS AND PREVENTION OF ADVERSE EFFECTS

T.M. Klymenko

**Kharkiv Medical Academy
Postgraduate education
(Kharkiv, Ukraine)**

Summary. This review presents an analysis of modern studies of the factors and mechanisms of microbiota disruption in newborns, the periods of formation and development of microflora in children. Evidence is given of the pathogenetic role of microorganisms and the stages of colonization of the intestine of a newborn, the mechanisms of interaction of the microbiota of the infant and mother. The connection of the dynamics of the formation of a child's microbiota with the nature of delivery and the pathology of the mother is shown. The sanogenetic role of breastfeeding and the influence of antibiotics in the formation of microflora in newborns and children born prematurely are noted. The relations of the qualitative and quantitative characteristics of the microbiota with the delayed risks of the development of various pathologies in childhood are presented. The importance of the sanogenetic process to restore the balance of microflora with the inclusion of probiotics is substantiated. The prospects for the development of targeted approaches in the correction of microflora disorders to improve the effectiveness of prevention and treatment of various pathologies of childhood are indicated.

Key words: Microbiota; Disturbance factors; Newborns; Babies; Probiotics.

Контактна інформація:

Клименко Татьяна Михайловна-доктор
медицинских наук, профессор, заведую-
щая кафедрой неонатологии Харьковской
медицинской академии последипломного
образования, г. Харьков, Украина
Контактный адрес: ул.Амосова,58, ХМА-
ПО, г. Харьков, 61176, Украина
Контактный телефон: +380675703525
E-mail: klimenko57.@gmail.com;
klimenko.t@inbox.ru
ORCID ID: 0000-0001-6936-8557
Researcher ID: H-3698-2017
Scopus Author ID: 6701325386

Контактная информация:

КлименкоТетянаМихайлівна-доктор-
медичних наук, професор, завідувача
кафедри неонатології Харківської ме-
дичної академії післядипломної освіти,
м.Харків, Україна
Контактна адреса: ул.Амосова,58,
ХМАПО, г.Харків, 61176, Україна
Контактний телефон: +380675703525
E-mail: klimenko57.@gmail.com;
klimenko.t@inbox.ru
ORCID ID: 0000-0001-6936-8557
Researcher ID: H-3698-2017
Scopus Author ID: 6701325386

Contact Information:

Klymenko Tetiana - MD, Professor, Head
f of Neonatology Department of Kharkiv
Medical Academy of Postgraduate
Education, Kharkov, Ukraine
Контактный адрес: Amosova str. 58,
КМАРЕ, 61176, Kharkov, Ukraine
Контактный телефон: +380675703525
E-mail: klimenko57.@gmail.com
;klimenko.t@inbox.ru
ORCID ID: 0000-0001-6936-8557
Researcher ID: H-3698-2017
Scopus Author ID: 6701325386

© Т.М. Клименко, 2018

© Т.М. Klymenko, 2018

Надійшло до редакції 14.09.2018
Підписано до друку 16.11.2018

* Торговый знак ВВ-12®принадлежит CHR.HANSEN A/S

Линекс® Детские капли являются диетической добавкой и не являются лекарственным средством. Линекс Беби® порошок для оральной суспензии, РС UA/14576/01/01.

Лекарственные средства имеют противопоказания и могут вызвать побочные реакции. Для более подробной информации смотрите инструкцию по медицинскому применению лекарственного средства. Перед применением препарата необходимо проконсультироваться с врачом и обязательно ознакомиться с инструкцией по применению. Вы можете сообщить о побочных реакциях и/или отсутствие эффективности лекарственного средства представителя заявителя по телефону, электронной почте или с помощью сайта:

+380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ООО «Сандоз Украина» г. Киев, пр. С. Бандеры, 28-А (буква Г).

Информация для специалистов сферы здравоохранения
4-21-ЛИН-ОТС-1218