

Д.С. Янковский, д. биол. н., профессор, директор НПК «О.Д. Пролисок»; **В.П. Ширококов**, д. мед. н., профессор, академик НАН Украины, академик НАМН Украины, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца; **Ю.Г. Антипкин**, д. мед. н., профессор, академик НАМН Украины, директор ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»; **Е.Е. Шунько**, д. мед. н., профессор, чл.-корр. НАМН Украины, заведующая кафедрой неонатологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика; **Г.С. Дымент**, к. т. н., НПК «О.Д. Пролисок», г. Киев

Современные представления о формировании микробиома у новорожденных

Прогресс в области изучения микробиома человека (комплекса видов микробов, населяющих в норме его организм) существенно изменил укоренившиеся представления о роли микробного фактора в поддержании здоровья ребенка начиная с внутриутробного этапа развития плода. Оказалось, что роль микроорганизмов в жизнедеятельности человека на самой ранней стадии его развития является более глобальной, чем представлялось ранее. В частности, результаты ряда недавних исследований поставили под сомнение стерильность условий плацентарного периода развития плода и пошатнули уже ставшее классическим утверждение о том, что первое знакомство организма младенца с живой микрофлорой происходит в родовых путях матери.

Первые сведения о том, что микробиом может формироваться у млекопитающих еще до рождения, появились в 2008 году. Исследователи из университета Комплутенсе в Мадриде (Complutense University of Madrid) добавляли в корм беременным мышам молоко, содержащее меченые микроорганизмы. За день до назначенного срока родов мышам провели кесарево сечение в стерильных условиях, а у новорожденных мышей исследовали меконий, в котором обнаружили меченые бактерии.

В 2009 году американские исследователи опубликовали данные об изоляции из человеческой плаценты ДНК бифидобактерий и лактобацилл. По мнению исследователей, функция обнаруженных в плаценте нуклеиновых кислот может заключаться в способствовании более раннему, чем предполагалось, развитию иммунных механизмов Th 1 типа через активацию Toll-9-подобного рецептора.

Способность нормальной микрофлоры женщины преодолевать плацентарный барьер была доказана в 2012 году группой ученых из Университета Валенсии, обнаружившей бактерии в меконии новорожденных детей. Позже присутствие микроорганизмов в меконии было подтверждено другими исследованиями. Авторы этих работ установили зависимость здоровья ребенка от таксономического состава обнаруженных микробных сообществ. Так, преобладание в меконии условно-патогенных бактерий ассоциировалось с предрасположенностью младенцев к аллергическим и респираторным заболеваниям.

В 2014 году исследователи из Техасской детской больницы в Хьюстоне определили нуклеотидные последовательности ДНК бактерий из плацент 320 женщин. В исследованных тканях был обнаружен удивительно широкий спектр бактерий. Выявление этого микробного сообщества свидетельствует о существовании уникального плацентарного микробиома, который, бесспорно, представляет важнейшее значение для развития плода и последующего становления микробной системы ребенка.

Используя метагеномный анализ, ученые обнаружили в плаценте бактерии пяти основных типов микробиома взрослого человека: *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* и *Fusobacteria*.

Главной неожиданностью для ученых стало то, что эти микроорганизмы отличались от кишечных и вагинальных микросимбионтов женщин, но оказались идентичными бактериям, широко представленным в составе биоценоза ротовой полости. При этом плацентарный микробиом женщин, родивших преждевременно (до 37 недели беременности), имел существенные отличия по сравнению с составом микробиома родильниц, выносивших ребенка полный срок. В связи с этим был сделан вывод о том, что патологический микробиом плаценты может быть фактором риска преждевременных родов. Кроме того, как установили исследователи, на состав плацентарной микрофлоры негативно влияют перенесенные матерью до родов инфекционные заболевания, прежде всего инфекции мочевыводящих путей в первый триместр беременности.

Следует отметить, что микрофлора ротового происхождения обнаруживалась в амниотической жидкости женщин и ранее. Так, еще в 2002 году появилось сообщение об изоляции из околоплодных вод беременных

с запланированным кесаревым сечением фузобактерий и стрептококков, идентичных микрофлоре ротовой полости. Но тогда исследователи сделали вывод о возможности инфицирования околоплодных вод условно-патогенными микроорганизмами за счет их транслокации из ротовой полости по кровотоку и предложили рассматривать этот феномен в качестве одного из маркеров осложнений беременности.

Выявление у плаценты собственного микробиома, который, бесспорно, оказывает существенное влияние на рост и развитие плода, свидетельствует о более масштабном влиянии симбиотической микрофлоры женщины на здоровье ребенка, чем предполагалось еще недавно.

Встреча с физиологическими микроорганизмами уже в утробе матери — это важнейший механизм длительной адаптации плода и его иммунологического аппарата к жизни в мире микробов, в который он попадет после рождения. В этой связи чрезвычайно важным представляется оздоровление микробиома женщины еще на стадии планирования беременности с дальнейшим поддержанием его нормального состояния на протяжении всей беременности и периода грудного вскармливания ребенка, т.е. в периоды максимального воздействия микробиоты женского организма на формирование у ребенка собственного микробиома. При этом внимание должно уделяться не только состоянию кишечного и вагинального микробиоценозов, но и всех остальных биотопов организма, включая ротовую полость.

После рождения организм ребенка пополняет свой начальный пренатальный микробиом, прежде всего, биотой родовых путей матери и ее кожи. Этот второй этап колонизации чрезвычайно важен для формирования полноценной микробной системы новорожденного. Дети, рожденные путем кесарева сечения и лишённые поступления в биотопы вагинальной и кишечной микрофлоры матери, отличаются более длительным и болезненным конструированием микробиоценозов, чаще подвергаются колонизации госпитальными штаммами, развитию дисбиозов и инфекционных заболеваний.

Важнейшее значение имеет поступление в пищеварительный тракт младенца сразу же после рождения первых порций молозива, содержащего не только ценные питательные, иммунные и бифидогенные факторы, но и живую микрофлору.

Согласно результатам работы группы испанских и финских ученых, молоко здоровой женщины содержит сотни видов различных бактерий. Причем наибольшим разнообразием отличается молозиво, в котором ученые обнаружили более 700 видов микроорганизмов.

В нормальных условиях микробиом женского молока представляет собой дополнительную дозу физиологических бактерий, попадающих *per os* в пищеварительный тракт ребенка. Это эффективный природный синбиотик, играющий существенную роль в оптимизации становления микробиома в постнатальном периоде. С увеличением периода лактации состав молока меняется в сторону уменьшения видового разнообразия, что ассоциируется с увеличением разнообразия собственной микрофлоры младенца и снижением потребности в притоке такого видового разнообразия микрофлоры с молоком. Большее значение на этом этапе, очевидно,



Д.С. Янковский



В.П. Ширококов



Ю.Г. Антипкин



Е.Е. Шунько

приобретает усиление формирующегося микробиома за счет бифидогенных и иммунных факторов молока.

Таким образом, природой предусмотрен целый ряд факторов, способствующих заселению биотопов ребенка физиологической микрофлорой, усиливающей его адаптационные механизмы при переходе в новую, значительно более агрессивную среду обитания.

Сроки первого прикладывания к груди и грудное вскармливание ребенка вносят существенный вклад в формирование здорового микробиома. Дети, получающие грудное молоко, отличаются от детей, вскармливаемых адаптивными смесями, более здоровым кишечным микробиомом, имеют лучшую устойчивость к инфекционным заболеваниям, для них характерно физиологическое развитие механизмов иммунного ответа.

Одним из важнейших регуляторов состава и функционального разнообразия микробиома, соответствующего различным возрастным этапам жизни, является рацион питания ребенка. Установлено, что с увеличением возраста младенца и при введении прикорма значительно возрастает филогенетическое разнообразие сообщества микробных симбионтов. При завершении периода грудного вскармливания микробиом ребенка очень быстро становится идентичным микробиому взрослого человека, что наделяет его новыми свойствами, в том числе способствует эффективному использованию в качестве энергетического и пластического материала нутриентов новой, более сложной пищи.

Огромный биологический потенциал микробиома и его уникальная роль в формировании и поддержании здоровья ребенка свидетельствует о необходимости усиления внимания ученых и практикующих врачей к вопросу оптимизации процесса становления микробной системы в пери- и постнатальном периодах и сохранения его в здоровом состоянии в дальнейшем.

В связи с чрезвычайно сложным, мультифакторным и многоэтапным процессом физиологической микробной колонизации новорожденные и дети раннего возраста представляют наиболее уязвимый контингент населения относительно серьезности последствий расстройств микробиомного характера. Если у взрослых и детей старшего возраста дисбиозы обусловлены нарушением уже сформировавшегося микробиома, то у детей раннего возраста дисбиозы развиваются на фоне нарушения природных, очень хрупких механизмов первичного становления микробиоты. Неонатальные микробиомные расстройства очень быстро хронизируются и сформированный в раннем возрасте патологический микробиом в дальнейшем очень сложно поддается восстановлению.

Вместе с тем находящийся в стадии становления микробиом новорожденного значительно легче вернуть к нормальному процессу, чем сформировавшиеся в более взрослой жизни постоянные микробиомы.

Поскольку физиологические процессы, происходящие на первом году жизни, особенно в неонатальном периоде, закладывают фундамент для дальнейшего здоровья ребенка, вопросы становления микробиома, регулирующего взаимоотношения между организмом и окружающей средой и способствующего оптимальной адаптации ребенка к внеутробным условиям жизни, заслуживают большого внимания.

Формирование микробиома младенца происходит в неразрывной связи с онтогенетическим развитием муккозального и системного иммунитета, физиологическим созреванием и развитием органов пищеварительной, нервной и эндокринной систем. Поэтому нормальный процесс заселения биотопов физиологической микробиотой, прежде всего, препятствует нарушениям в этих звеньях гомеостаза, а также предотвращает развитие патологии, ассоциированной с нарушением витаминного и минерального обмена, в частности рахита, железодефицитной анемии и др. Поэтому использование профилактических мероприятий, способствующих оптимизации становления здорового микробиома и предупреждения его патологических изменений, как у женщины, так и у ее ребенка имеет значение в формировании и сохранении здоровья детей.

В связи с тем, что ключевую роль в формировании микробиома младенца играет микрофлора матери, причем практически всех локальных биоценозов (кишечника, урогенитальной системы, кожи, ротовой полости, молочных протоков) и на всем этапе беременности и грудного вскармливания, здоровье женщины является основным фактором, определяющим становление и функционирование микробиома ребенка. Даже покидая организм матери, иммунологически незрелый организм новорожденного в первые недели жизни, т.е. в период наиболее активного формирования его собственной микробной системы, оказывается полностью зависимым от активности микробиома матери. Ее здоровая ротовая, вагинальная, кишечная и кожная микрофлора при поддержке иммунных, пробиотических и пребиотических факторов грудного молока, способствующих селективной пролиферации в биотопах ребенка наиболее физиологических для его организма бактериальных симбионтов, благоприятствует становлению у новорожденных физиологического микробиома и благополучной постнатальной адаптации их организма.

В то же время патологический микробиом матери является источником инфицирования ребенка микрофлорой, опасной для здоровья новорожденного. Это свидетельствует о необходимости своевременного предупреждения развития или усложнения дисбиотических нарушений.

Оздоровление микробиома женщины до начала беременности, а затем и на протяжении всего срока вынашивания ребенка способствует формированию оптимального микробиомного и иммунного гомеостаза в системе «мать — плацента — плод» и физиологической микробной колонизации организма новорожденного. При отсутствии профилактических мероприятий у младенца могут сформироваться устойчивые нарушения микробиома, которые с увеличением возраста устранить значительно сложнее, поскольку патологический биоценоз успевает запустить развитие хронических нарушений в различных органах и системах и, прежде всего, в иммунной системе.

Актуальность проблемы дисбиозов у женщин репродуктивного возраста, особенно во время беременности и послеродовом периоде, и у новорожденных способствовала активизации исследований в области пробиотической профилактики и терапии в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Результаты исследований позволяют сделать вывод о том, что пробиотики должны стать обязательным компонентом схем подготовки женщин к зачатию, профилактики осложнений беременности и родов, а также реабилитации женщин после внутрибольничного инфицирования, перенесенных гнойно-септических процессов и другой патологии, ассоциированной с микробиомными нарушениями.

Назначение комплексной пробиотической профилактики беременным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ассоциированными с нарушениями микробиома кишечника и влагалища, способствовало улучшению состояния здоровья новорожденных. Женщины принимали мультипробиотики из серии Симбитер® интравагинально и *per os*. Кроме того, перед родами и после них мультипробиотической суспензией обрабатывали соски и ареолы молочных желез пациенток. Трехмесячное наблюдение показало, что у новорожденных от матерей, прошедших комплекс пробиотической подготовки, легче протекал период неонатальной адаптации, у этих детей быстрее формировался физиологический микробиом, значительно реже развивались инфекционные и неврологические заболевания.

Назначение пробиотиков на основе физиологических бактерий является весьма эффективной мерой профилактики некротического энтероколита и других инфекционных заболеваний, которые являются одной из основных причин смертности у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении. Многими исследованиями показано, что энтеральное введение пробиотиков значительно уменьшает количество случаев тяжелого некротического энтероколита у детей и, кроме того, приводит к достоверному снижению смертности от этого заболевания.

Исследования показали, что грудное вскармливание и добавление пробиотиков, содержащих бифидобактерии, может поддержать оптимальный состав микробиома кишечника и улучшить ответ на вакцины в раннем

детском возрасте. Полагают, что преобладание в микробиоме детей бифидобактерий может стимулировать развитие вилочковой железы и иммунологические ответы как на пероральные, так и на парентеральные вакцины. В то же время уменьшение количества бифидобактерий и увеличение популяций условно-патогенных микроорганизмов может способствовать возникновению системного воспаления, развитию иммуносупрессии и менее выраженному ответу на введение вакцин.

Ряд исследований, посвященных изучению влияния пробиотиков, принимаемых матерью и ребенком в перинатальный и постнатальный периоды, показывают перспективы пробиотической профилактики развития atopических заболеваний у младенцев. Очень важно при этом использование пробиотиков как беременными, так и детьми после рождения.

Выбор пробиотика для новорожденных играет ключевую роль в получении позитивного результата. «Детский» пробиотик должен обладать рядом биологических характеристик, прежде всего убедительно доказанной безопасностью. С целью предупреждения отдаленных нежелательных результатов влияния на здоровье ребенка, следует воздержаться от рутинного использования многих пробиотиков, содержащих виды микроорганизмов, не типичные для микробиома ребенка, а также дополнительные ингредиенты немикробного происхождения.

Начиная с 2001 года украинские неонатологи используют у новорожденных для профилактики микробиомных нарушений и ассоциированной с ними патологией отечественный мультипробиотик Симбитер® ацидофильный. Многолетняя практика использования мультипробиотика показала его хорошую переносимость и безопасность при использовании даже у глубоко недоношенных детей.

Прием Симбитера ацидофильного ведет к быстрому и эффективному восстановлению баланса кишечной микрофлоры, а также нормализации функции желудочно-кишечного тракта у преждевременно родившихся детей. Использование мультипробиотика в составе комплексных схем лечения недоношенных детей с некротическим энтероколитом и сепсисом способствует повышению эффективности их лечения и ускорению физиологического созревания организма.

Таким образом, пробиотическая оптимизация процесса формирования микробиома у беременных и новорожденных, в том числе преждевременно родившихся детей, является одним из эффективных подходов к их благополучной постнатальной адаптации и оздоровлению детской популяции.

Список литературы находится в редакции.



ТОВ фірма «О.Д.Пролісок»,
Україна, 08671, Київська обл.,
Васильківський р-н, с. В. Вільшанка,
тел. (044) 331-98-68, www.symbiter.ua



НОВИНИ

Острая абдоминальная боль: диагностика и лечение запора у детей в условиях отделения неотложной помощи

Итальянские ученые недавно завершили ретроспективное клиническое исследование, в ходе которого оценили распространенность и клинически значимые характеристики функционального запора у педиатрических пациентов, госпитализированных по поводу острой абдоминальной боли в отделение неотложной помощи детской больницы г. Триест в период с 2010 по 2013 г. В целом ими было проанализировано 4394 медицинских карты, содержащих информацию о демографических характеристиках пациентов, симптомах на момент госпитализации, данные медицинского анамнеза, результаты физикального и лабораторно-инструментального обследования, а также сведения о выполненных процедурах и проведенном лечении. Было установлено, что у четверти пациентов (n=1020), поступивших в отделение неотложной помощи с острой болью в животе, был диагностирован функциональный запор. Обусловленный им острый болевой синдром оценивался пациентами как умеренно/сильно выраженный, при этом установленная при физикальном обследовании локализация боли не являлась достаточным критерием для постановки диагноза. Рвота отмечалась у незначительного количества пациентов с функциональным запором. У большинства пациентов эффективной лечебной процедурой, обеспечившей быстрое улучшение состояния, оказалось

выполнение очистительной клизмы. Рентгенологическое исследование было выполнено у 6% детей с функциональным запором. Авторы исследования подчеркивают, что ключевую роль в его диагностике играет сбор медицинского анамнеза, а выполнения пальцевого исследования прямой кишки и рентгенологического обследования в данной клинической ситуации следует избегать. Выполнение очистительных клизм у педиатрических пациентов с функциональным запором имеет как диагностическое, так и терапевтическое значение.

S. Norbedo et al., *Pediatr Emerg Care*. 2017 Jun 20 (Epub ahead of print)

Взаимосвязь между уровнем сыровороточного периостина и тяжестью течения atopического дерматита у детей

В последние годы было показано, что сыровороточный периостин может выступать важным биомаркером аллергических заболеваний, патогенез которых опосредован Т-хелперами 2 типа. Ученые из Кореи недавно завершили популяционное исследование с участием 4076 детей (в возрасте от 4 до 13 лет), в ходе которого оценили взаимосвязь между уровнем периостина в сыворотке крови и тяжестью течения такого распространенного аллергического заболевания, как atopический дерматит (АД). В окончательный анализ были включены данные 196 детей с анамнезом АД и 59 детей контрольной

группы, не имевших анамнестических сведений об аллергической патологии. Анализ полученных результатов продемонстрировал, что в группе детей с АД уровни сыровороточного периостина были достоверно выше, чем в контрольной группе (p<0,001); кроме того, они были значимо положительно ассоциированы с показателями балльной оценки тяжести симптоматики АД по шкале SCORAD (коэффициент Спирмена [r]=0,24, p=0,001). Следует отметить, что те дети, у которых АД манифестировал в возрасте до 2 лет, имели достоверно более высокие уровни периостина в сыворотке крови (p=0,03) по сравнению с детьми, у которых дебют заболевания состоялся в возрасте ≥2 лет. Общее количество эозинофилов в крови (p=0,189) и уровни IgE (p=0,14) были сопоставимы у детей с началом развития АД в возрасте <2 и ≥2 лет. После коррекции полученных данных по возрасту, полу и наличию аллергических заболеваний в анамнезе родителей ребенка было установлено, что повышенный уровень сыровороточного периостина (OR 1,03; 95% ДИ 1,00-1,06, p=0,046) способствовал развитию АД у детей с дебютом заболевания в возрасте <2 лет. Таким образом, сыровороточный периостин может играть роль в формировании степени тяжести АД и хронизации его течения у детей.

M. Sung et al., *Pediatr Allergy Immunol*. 2017 Jun 20 (Epub ahead of print)

Подготовила Елена Терещенко