

## Формирование микробиома у детей раннего возраста: особенности, нарушения, коррекция

До недавнего времени информация о составе кишечного микробиома новорожденных и детей первых месяцев жизни была очень скудной. Это было связано, в первую очередь, с отсутствием методов, позволяющих получать достоверные сведения о микробных сообществах, колонизирующих кишечник в интранатальном и раннем и позднем постнатальном периоде. Однако появившиеся в последние годы молекулярно-генетические технологии существенно расширили возможности идентификации представителей микробных сообществ в биологических образцах.

Появление новых научных дисциплин, таких как метаболомика, метапротеомика и метатранскриптомика позволяют выявлять механизмы функционирования микробных геномов, особенности синтеза белков и широкого спектра метаболитов. Благодаря масштабному проекту “Микробиом человека”, а также множеству исследований была установлена связь между нарушениями со стороны кишечной микробиоты и развитием множества заболеваний.

Также были выявлены изменения микробиома, предшествующие различным патологиям: это позволяет рассматривать дисбиотические нарушения в качестве предикторов широкого спектра нарушений и болезней, в том числе, возникающих в детском возрасте. Современные технологии позволили понять, что тенденции к формированию микробиома возникают уже в период внутриутробного развития ребенка.

### Внутриутробные механизмы формирования микробиома

Еще недавно считалось, что кишечник плода, находящегося в утробе, - стерилен (за исключением случаев внутриутробной инфекции). Применяемые ранее культуральные методы (выращивание бактерий на питательных средах) затрудняли выявление представителей микробиоты в биологических образцах. Однако современные молекулярно-генетические технологии позволили обнаружить содержание микроорганизмов в меконии, плаценте и амниотической жидкости.

Флора первородного кала оказалась достаточно разнообразной, в ней доминируют стафилококки и энтеробактерии. Микробиом плаценты и амниотической жидкости не отличается многообразием, в нем преобладают протеобактерии. Микробиом амниотической жидкости влияет на становление кишечной микробиоты плода, а микробный состав мекония зависит от продолжительности гестации. Это доказывает, что процесс становления микробиоты кишечника ребенка начинается в пренатальном период и происходит под влиянием трансфера микроорганизмов от матери к плоду. Таким образом, воздействуя на микробиом беременной женщины можно оказать влияние и на процесс микробной колонизации кишечника ребенка.

### Влияние способа родоразрешения на микробиом младенца

Наблюдения за детьми, родившимися как естественным, так и хирургическим путем, показывают, что кесарево сечение увеличивает риск развития кишечных инфекций и аллергических реакций у детей первого года жизни. Однако современные технологии помогли досконально проанализировать микробиом детей в интранатальном и неонатальном периоде и выявить отличия в составе:

- У новорожденных детей, появившихся на свет вследствие естественных родов, состав кишечной микробиоты представлен микроорганизмами, характерными для влажной микробиоты роженицы: в нем присутствуют бифидобактерии - В.

*longum* и *B. catenulatum* spp., - которые наряду с лактобациллами колонизируют влагалище здоровой женщины. Также у таких детей обнаруживаются бактероиды и энтеробактерии, ДНК которых аналогично ДНК бактерий, выделяемых из плаценты и амниотической жидкости.

- У младенцев после кесарева сечения кишечник колонизируется микроорганизмами, заселяющими верхние дыхательные пути и кожу медицинского персонала. У них обнаруживаются энтеробактерии, гемофильная палочка, стафилококк, вейлонелла и пр.

Различия в микробном профиле детей, обусловленные способом родоразрешения, постепенно уменьшаются и становятся незначительными к 12 месяцам. Однако даже в возрасте 1 года в кишечнике младенцев, рожденных путем кесарева сечения, обнаруживается меньшее содержание некоторых важных видов бактериоидов, а микробиом отличается меньшим разнообразием по сравнению с детьми, родившимися естественным путем.

Также исследователи отмечают, что после оперативного родоразрешения наблюдается снижение уровня Th1-ассоциированных хемокинов, защищающих организм от внутриклеточных инфекций и участвующих в аутоиммунных реакциях.

## Роль грудного вскармливания в становлении кишечного микробиома

Известно, что дети, находящиеся на грудном вскармливании, реже страдают аллергическими заболеваниями, в меньшей степени подвержены бактериальным и вирусным инфекциям. Какую роль в этом процессе играет кишечный микробиом и как влияет тип вскармливания на становление микробиоты младенцев?

- У детей, находящихся на естественном вскармливании, в кишечнике преобладают бифидобактерии. При переходе на естественное и искусственное вскармливание микробный пейзаж начинает напоминать микробиом взрослого человека;
- Установлено, что грудное молоко имеет свою микробиоту, состав которой схож с кишечным микробиомом. Предполагается, что бактерии попадают в молоко, так называемым, энтеромолочным путем - через лимфатическую систему кишечника.
- Состав микробиома грудного молока зависит от способа родоразрешения: при естественных родах в молоке преобладают бактерии, ускоряющие процесс становления защитной микробиоты младенца, в то время как после кесарева сечения увеличивается число *Corynebacteriaceae*, не обладающих такими свойствами. Однако бактериальный состав грудного молока после экстренного оперативного родоразрешения (после того, как схватки уже начались) практически не отличается от такового у женщин, родивших естественным путем: именно родовой стресс способствует повышению избирательной проницаемости кишечной стенки и активации энтеромолочного пути доставки бактерий в молочные железы.
- Микробиом грудного молока меняется в зависимости от стадии лактации: в молозиве преобладают лактобациллы, а в зрелом молоке помимо лактобактерий обнаруживаются микробы, характерные для полости рта - вейлонелла, превотелла и пр.
- Помимо бактерий грудное молоко содержит и другие факторы, способствующие становлению здорового микробиома: в их числе пребиотики, жирные кислоты, иммуномодулирующие, противовоспалительные вещества, факторы роста, гормоны и пр. Эти компоненты обладают пролонгированным действием и продолжают оказывать положительное влияние на процесс формирования защитной биопленки даже после прекращения грудного вскармливания.

Между микробами, поступившими в кишечник, и клетками слизистой оболочки, выстилающей пищеварительный тракт, происходит генетический обмен. Энтероциты «запоминают» представителей микромира, попавших в кишечник в первые дни, недели и месяцы жизни ребенка. Поэтому очень важно, чтобы заселение кишечника осуществляли

микроорганизмы, с которыми у человека в ходе эволюции сложился взаимовыгодный союз. Грудное вскармливание дает возможность эффективного формирования здорового кишечного микромира: вместе с грудным молоком в организм ребенка поступает целый спектр бактерий-симбионтов.

В то же время поступление на поздних стадиях лактации таких бактерий как вейлонелла, превотелла и прочих микроорганизмов, относящихся к группе условно-патогенных, оказывает стимулирующее воздействие на иммунную систему кишечника, способствует активному формированию лимфоидной ткани кишечника.

## Микробиом и здоровье ребенка

Первые месяцы жизни ребенка – это время адаптации организма к внутриутробным условиям существования, период, когда происходит становление работы всех органов и систем. Нарушения, которые происходят на этом этапе, в дальнейшем могут отражаться на его здоровье в течение всей жизни.

Какую роль в адаптации организма младенца играет микробиом?

- Колонизация кишечника бактериями симбионтами способствует формированию пищевой толерантности – адекватной восприимчивости компонентов пищи, в первую очередь, животных белков. Соответственно заселение кишечника младенца эволюционно чужеродной микробиотой приводит к «пищевой нетерпимости», вследствие чего развивается аллергия.
- Бактерии-симбионты и их метаболиты влияют на становление двигательной активности кишечника: при «неправильной» колонизации этот процесс нарушается, приводя к запорам, диарее, избыточному газообразованию и кишечным коликам.
- Метаболиты кишечных бактерий необходимы для становления пищеварительных процессов, созревания ферментных систем, усвоения макро- и микроэлементов.
- Бактерии необходимы для усвоения и синтеза витаминов (многие витамины синтезируются непосредственно в кишечнике).
- Продукты жизнедеятельности бактерий-комменсалов оказывают влияние на обменные процессы в организме, обладают эффектами гормонов и нейромедиаторов (в частности, в кишечнике синтезируются нейромедиаторы серотонин и ГАМК - аналоги нейротрансмиттеров, образующихся в нейронах ЦНС).
- Правильно сформированный микробиом стимулирует формирование защитных механизмов макроорганизма, в частности локальное образование антител в слизистой оболочке, способствует формированию как местного иммунитета в кишечнике, так и становлению иммунной системы в целом.
- Микробиом выполняет барьерную функцию, препятствуя проникновению патогенных бактерий, токсинов, аллергенов в кровь.

По сути дела, масштаб влияния, оказываемого микробиомом на человеческий организм, сложно оценить. Сегодня все больше ученых высказывается за необходимость рассматривать человека как суперорганизм, где ДНК соматических клеток соседствует с миллиардами микробных генов. И вся это совокупность геномов - человеческого и микробного - регулирует процессы, протекающие в организме. Поэтому многие факторы, связанные с влиянием симбионтных микробов на организм младенца, науке еще только предстоит обнаружить. Но уже сейчас можно говорить о колоссальном влиянии, которое оказывают нюансы становления микробиома у ребенка первого года жизни на его здоровье - как физическое, так и психическое.

## Заболевания, связанные с нарушением формирования микробиома

Нарушение процесса становления микробиома ребенка в первые месяцы жизни может иметь самые разные последствия. К проблемам, связь которых с дисбиотическими нарушениями достоверно доказана в исследованиях, относятся:

- Аллергические заболевания, экзема, астма
- Аутоиммунные процессы
- Подверженность бактериальным и вирусным инфекциям
- Подверженность кишечным инфекциям
- Нарушения пищеварения
- Метаболические расстройства (ожирение, резистентность к инсулину и пр.)
- Гипотрофия
- Гиповитаминозы, дисэлементозы
- Гипервозбудимость
- Задержка психомоторного развития

## Факторы риска нарушения становления микробиома у младенца

- Дисбиоз у матери в период беременности, родов, кормления грудью
- Избыточный вес у беременной женщины
- Антибактериальная терапия в период беременности
- Оперативное родоразрешение
- Позднее прикладывание к груди
- Ранний перевод на смешанное или искусственное вскармливание
- Антибактериальная терапия, назначенная ребенку
- Перенесенные кишечные инфекции
- Аллергические заболевания
- Раннее введение прикормов без учета ферментной зрелости систем ребенка
- Неблагоприятная экология

## «Направить микробиом»: эффективность пробиотиков у детей первого года жизни

Пробиотики – это препараты, созданные на основе живых микроорганизмов, входящих в состав нормального микробиома. Изначально пробиотики рассматривались исключительно как средства для коррекции нарушений, возникающих в микрорейзаже кишечника. Однако исследования последних лет демонстрируют, что эффект от назначения пробиотических средств гораздо более многогранен: ученые предлагают рассматривать микроорганизмы и их компоненты в составе пробиотика как биокатализаторы многих важнейших процессов в организме человека.

Первый год жизни ребенка – это время максимальной изменчивости микробиоты, поскольку в этот период идет активный процесс становления его базовой структуры. Микроорганизмы, попавшие в кишечник, в пре- интра- и постнатальный период «запоминаются» организмом благодаря обмену генетическим материалом с окружающими тканями. В процессе колонизации формируется индивидуальный микробиом человека: в течение жизни он претерпевает изменения, однако его базовая структура остается стабильной – причем она столь же уникальна, как сосудистый рисунок сетчатки глаза или отпечатки пальцев.

Коррекция дисбиотических нарушений с использованием пробиотиков позволяет достичь положительного эффекта в любом возрасте. Однако на первом году жизни ребенка, когда микробный пейзаж кишечника только формируется, именно назначение пробиотических препаратов дает возможность направить тонкий процесс настройки микробиома в правильное русло. Исследования показывают: применение пробиотиков в комплексном лечении аллергических заболеваний максимально эффективно именно у детей первого

года жизни, когда состав микробиоты лабилен и чутко реагирует на вмешательства – как негативные, так и позитивные.

## Требования к пробиотикам, рекомендованным для назначения детям раннего возраста

Задача назначения пробиотиков на первом году жизни ребенка – не «заселить» кишечник младенца посторонними микроорганизмами, но помочь в формировании собственного уникального микробиома. Правильно подобранный курс пробиотиков позволяет создать в кишечнике среду, оптимальную для колонизации именно симбионтными бактериями, и предотвратить размножение патобионтов.

Для эффективной коррекции дисбиотических нарушений и направленного формирования микробиома у детей первого года жизни, важны такие характеристики пробиотика как максимальная безопасность, грамотный бактериальный/штаммовый состав и форма выпуска.

### **Безопасность**

Когда речь идет о ребенке первого года жизни и, тем более, о новорожденном младенце, способность пробиотика «не навредить» более чем актуальна. Поэтому соблюдение базовых правил безопасности, таких как отсутствие в составе бактерий, способных в некоторых обстоятельствах приобретать патогенные свойства (это может быть характерно, например, для некоторых штаммов кишечной палочки), неспособность к образованию спор (как в случае с *Bacillus subtilis*, входящей в состав некоторых пробиотиков) – не достаточно.

Необходимо дополнительно учитывать такой фактор, как антагонистическая активность микроорганизмов в составе пробиотика. Именно по этой причине детям в возрасте до 12 месяцев не рекомендуется назначать пробиотики, в состав которых включены лактобактерии – несмотря на то, что эти микроорганизмы безусловно относятся к бактериям-симбионтам. Проблема в том, что лактобациллы обладают выраженной антагонистической активностью (способностью к вытеснению бактерий-патобионтов), а их метаболиты (молочная, уксусная кислота) обладают антибактериальными свойствами в отношении многих патогенных микробов. Эти факторы, делающие лактобактерии своего рода «природным антибиотиком», у детей первого года жизни могут приводить к нарушению хрупкого неустойчивого микробного равновесия в кишечнике, конкуренции с собственными штаммами.

Поэтому для детей раннего возраста оптимальными являются пробиотики на основе бифидобактерий – микроорганизмов с подтвержденной безопасностью. Бифидобактерии также способны к вытеснению патогенных микробов из кишечника, но их антагонистическая активность ниже, чем у лактобацилл, они действуют гораздо «мягче», не нарушая микробиологического равновесия.

### **Состав**

Желательно чтобы штаммы в составе пробиотика были физиологичными для кишечника ребёнка, то есть это должны быть виды и штаммы, естественно присутствующие в организме младенца.

В кишечнике ребенка раннего возраста превалирует штамм бифидобактерий *b. bifidum*. Поэтому желательно, чтобы пробиотики для детей первого года жизни содержали именно этот вид микроорганизмов.

## Форма выпуска

Для эффективной помощи в формировании микробиома у детей раннего возраста оптимальны жидкие формы пробиотиков. Они имеют следующие преимущества:

- Содержат бактериальные метаболиты, формирующие в кишечнике среду, оптимальную для размножения бактерий-симбионтов, работы ферментов. Также метаболиты бактерий снабжают энергией слизистые оболочки кишечника и оказывают позитивное системное влияние на организм ребенка
- Лиофильно высушенным микроорганизмам в составе сухих пробиотиков требуется от 1 до 3 суток, чтобы обрести жизнеспособность и проявить ожидаемые свойства (исследования показывают, что способность к колонизации и антагонистическую активность проявляет 3 поколение микробов, попавших в кишечник в составе сухих пробиотиков). Кишечник ребенка раннего возраста опорожняется несколько раз в сутки (при отсутствии запоров), в результате чего большая часть пробиотических микроорганизмов эвакуируется, не успев проявить активность. Бактерии-симбионты в составе жидких пробиотиков начинают «действовать» сразу после попадания в желудочно-кишечный тракт.

## Пробиотик «Бифидум БАГ» для коррекции и направленного формирования микробиома у детей раннего возраста

«Бифидум БАГ» – жидкий пробиотик, разработанный микробиологами компании «Вектор-БиАльгам» (наукоград Кольцово). Из всей линейки пробиотиков, созданных учеными компании, именно «Бифидум БАГ» наилучшим образом подходит для коррекции дисбиотических изменений и направленного формирования микробиоты у детей с первых дней жизни.

- В составе пробиотика «Бифидум БАГ» – консорциум из штаммов бифидобактерий *B.bifidum* и *B.longum*, которые встречаются в кишечнике с первых дней жизни, и потому являются физиологичными для детей раннего возраста. Объединение бактерий в консорциум повышает эффективность пробиотика, так как в естественной среде представители микробиома также образуют «союзы», в которых бактерии-симбионты усиливают действие друг друга.
- В составе консорциума в пробиотике «Бифидум БАГ» находится штамм *b.bifidum* 791 БАГ, полученный в результате длительной селекции из природного штамма *b.bifidum* 791 без использования химических и физических мутагенов. Штамм *b.bifidum* 791 БАГ обладает всеми положительными характеристиками природного штамма, включая достаточную антагонистическую активность, способность к колонизации кишечника, противовирусную активность. Вместе с тем штамм *b.bifidum* 791 БАГ обладает такими характеристиками, как высокая кислотоустойчивость, позволяющая сохранять жизнеспособность бактерий при прохождении через кислотный барьер желудка; устойчивость к действию протеолитических ферментов и способность улучшать процессы переваривания пищи. Поэтому его включение в составе микробиологического консорциума помогает достигать максимального положительного эффекта при курсовом применении пробиотика «Бифидум БАГ».
- Пробиотик «Бифидум БАГ» богат метаболитами бифидобактерий, в первую очередь, высшими жирными кислотами: они помогают формировать в кишечнике оптимальную среду для размножения бактерий-симбионтов, работы ферментных систем, используются в качестве энергетического субстрата эпителиоцитами и оказывают системное влияние на организм. Также в состав пробиотика входит комплекс витаминов бактериального происхождения – именно эта форма оптимальна для усвоения организмом ребенка.

## Особенности назначения пробиотика «Бифидум БАГ» детям раннего возраста

У детей до года рекомендуется начинать приём жидкого концентрата бифидобактерий «Бифидум БАГ» с минимальных дозировок: 3-5 капель 2 раза в день, постепенно, в течение 7-10 дней увеличивая дозировку до 10 капель (0,5 мл) 2 раза в день. То есть при назначении «Бифидум БАГ» с профилактической целью, его суточная доза для детей до года в среднем должна составлять 1 мл.

В ситуациях, когда пробиотик «Бифидум БАГ» назначается с целью коррекции уже имеющихся нарушений (например, после лечения антибиотиками, в комплексной терапии кишечных инфекций, при обнаружении в анализах патобионтов, в комплексном лечении аллергии), дозировка пробиотика может быть увеличена до 2-5 мл. в сутки.

### Список использованной литературы

1. Антонова Л.К., Самоукина А.М., Алексеева Ю.А., Федотова Т.А., Петрова О.А., Страхова С.С. Современный взгляд на формирования микробиоты пищеварительного тракта у детей первого года жизни // *Современные проблемы науки и образования*. – 2018. – № 6.
2. Беляева И. А., Бомбардинова Е. П., Митиш М. Д., Потехина Т. В., Харитоновна Н. А. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушений детского здоровья. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (1)
3. Червинец Ю.В., Червинец В.М., Самоукина А.М., Михайлова Е.С. Антагонистическая активность пробиотических штаммов // *Успехи современного естествознания*. – 2009. – № 2.
4. DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012
5. Fernandez L, Langa S, Martin V, et al. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res*. 2013
6. Li J, Jia H, Cai X, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol*. 2014
7. Mshvildadze M, Neu J, Schuster J, et al. Intestinal microbial ecology in premature infants assessed with non-culture-based techniques. *J Pediatr*. 2010
8. Peris-Bondia F, Latorre A, Artacho A, et al. The active human gut microbiota differs from the total microbiota. *PLoS One*. 2011