

# 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 влагищного микробиома роженицы: в нем присутствуют бифидобактерии - *B. 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 в 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 желательны, 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» (научноград 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., Бомбардирова 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