



ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ НОВОРΟЖДЕННЫХ С НАРУШЕНИЕМ МИКРОФЛОРЫ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ПАТОЛОГИИ. РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ

ЗНАМЕНСКАЯ ТАТЬЯНА КОНСТАНТИНОВНА

ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОР,
ЗАМЕСТИТЕЛЬ ДИРЕКТОРА ПО ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ, РУКОВОДИТЕЛЬ ОТДЕЛЕНИЯ НЕОНАТОЛОГИИ

ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА О.М. ЛУКЬЯНОВОЙ НАМН УКРАИНЫ
АССОЦИАЦИЯ НЕОНАТОЛОГОВ УКРАИНЫ»

15 ДЕКАБРЯ, 2018

Г. КИЕВ

Материал подготовлен при поддержке ООО «Сандоз Украина» в соответствии с требованиями действующего законодательства Украины, а также в соответствии с Политикой Профессиональной Практики и других политик и процедур группы Novartis.

- ✓ Компания Сандоз не несет ответственности за изменения, внесенные третьими лицами в содержание настоящей презентации.
- ✓ Содержание настоящей презентации на время ее подготовки является достоверным и отображает личное мнение и убеждения лектора.
- ✓ Представленные материалы содержат сведения только о зарегистрированных в Украине показаниях к применению препарата.
- ✓ Настоящие материалы можно использовать только при условии получения предварительного письменного согласия ООО «Сандоз Украина», информация должна использоваться **ДОБРОСОВЕСТНО**.

Информация для специалистов сферы охраны здоровья распространяется в рамках специализированных семинаров, конгрессов/или симпозиумов по медицинской тематике. Распространение данной информации какими-либо способами, которые дают доступ к ней к неопределенному кругу лиц, запрещено.

ОЧЕНЬ ВАЖНО ПРАВИЛЬНОЕ ТЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ КОЛОНИЗАЦИИ КИШЕЧНИКА

Иммуномодуляционная функция микробиоты особенно важна в неонатальном и в детском периоде, когда иммунная система и слизистый барьер кишечника у ребенка еще не вполне зрелые

Все начинается еще антенатально...

- Первый вклад в генезис микробиома является вертикальная передача материнской микробиоты.
- Молочнокислые бактерии попадают в плаценту, пуповину, амниотическую жидкость, с 24-й недели гестации - в ЖКТ ребенка.



Среда матки имеет собственную микробиоту



с 16 недели плод начинает глотать до 5 мл / сут околоплодных вод



кишечник ребенка колонизируется микрофлорой матери



Бактериальные виды в меконии совпадают с микроорганизмами, которые находятся в амниотической жидкости

Условия формирования нормального микробиома кишечника ребенка

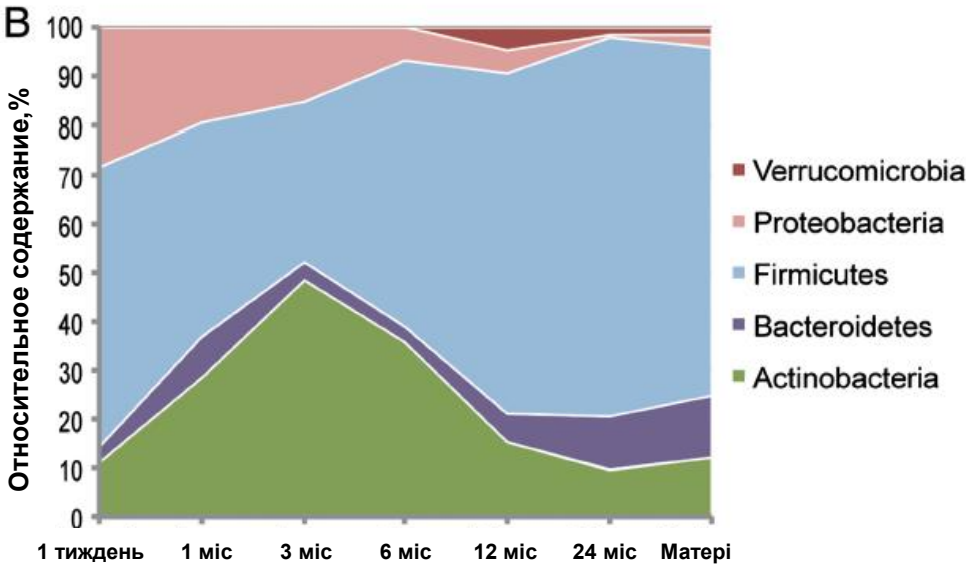
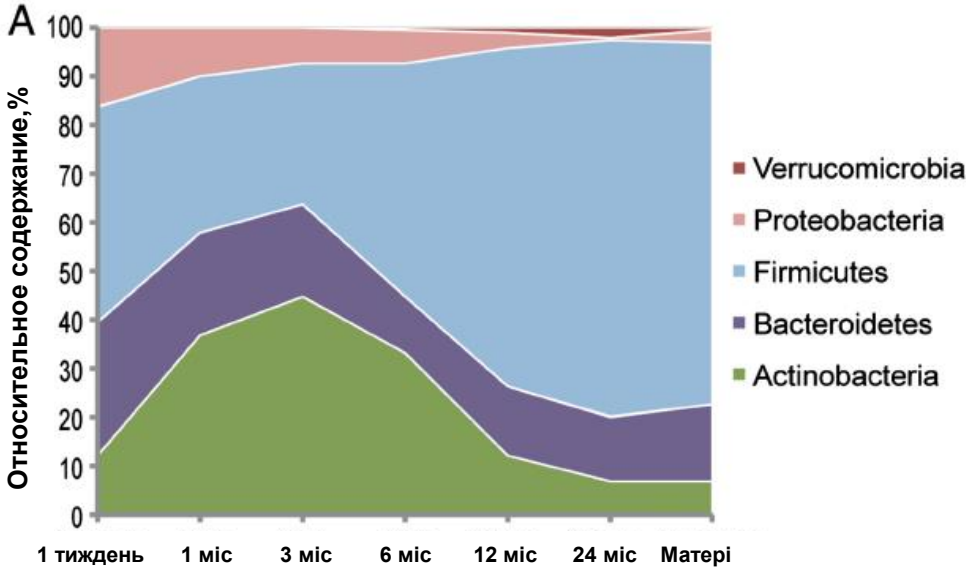
Физиологическое течение беременности, роды в срок естественным путем, состояние микрофлоры кишечника и влагалища матери

- У детей, рожденных естественным путем, превалирует кишечная колонизация материнской влагалищной флорой - виды *Lactobacillus* и *Prevotella*
- Дети, рожденные путем **кесарева сечения**, колонизируются за счет эпидермального типа микроорганизмов - *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Propionobacterium*, *Corynebacterium* и др.
- Кишечник новорожденных после кесарева сечения имеет дефицит анаэробов - *Bacteroides* и *Bifidobacterium* по сравнению с рождением через естественные родовые пути.
- Бактерии рода *Bifidobacterium* появляются только после 3-х суток жизни у детей после кесарева сечения.

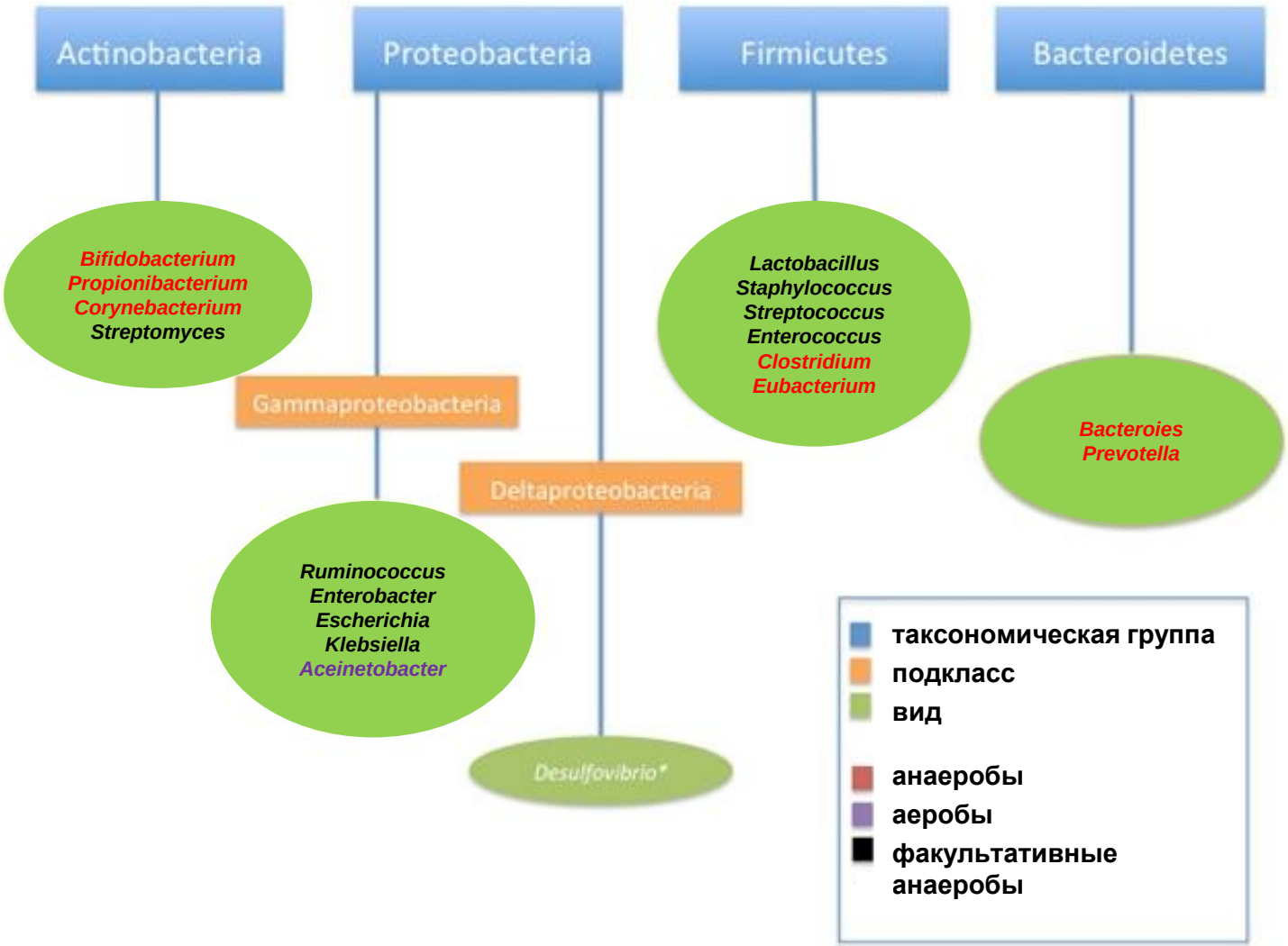


Уровень таксономических групп микробиоты у матерей и их младенцев

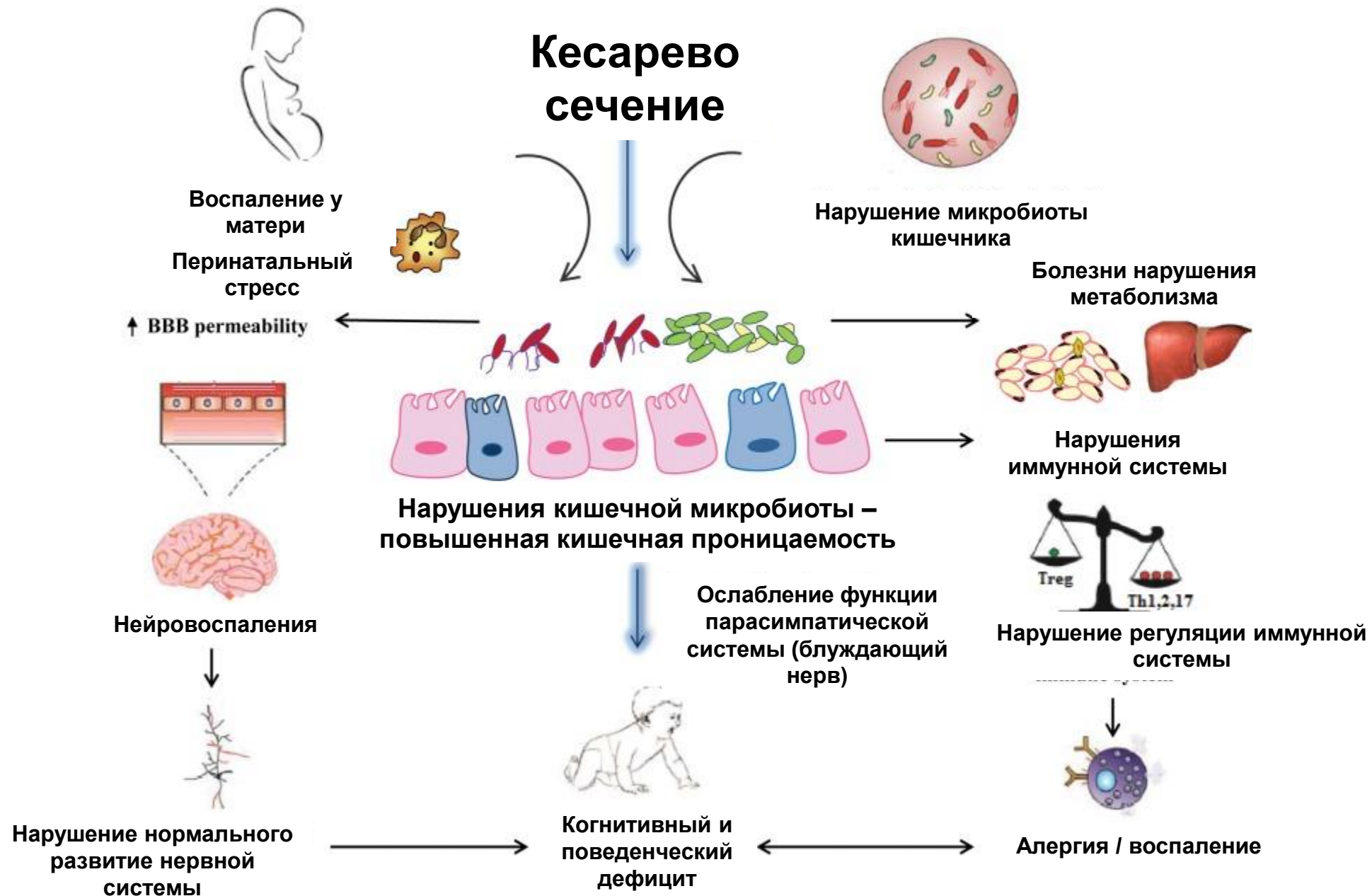
Группа А - дети, рожденные естественным путем
Группа В - дети, рожденные путем кесарева сечения



Классификация бактерий, обнаруженных в кишечной микробиоме младенца



Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. BMC Gastroenterol. 2016 Jul 30;16(1):86.



1. Round JL, Mazmanian S K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(5):313-323.
2. Feng T, Elson C O. Adaptive immunity in the host-microbiota dialog. *Mucosal Immunol*. 2011;4(1): 15-21.
3. Lee Y K, Mazmanian S K. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science*. 2010;330(6012):1768-1773.

Условия формирования нормального микробиома кишечника ребенка

Срок первого прикладывания к груди и вид вскармливания



- Натуральные компоненты женского молока предотвращают колонизацию энтеропатогенов и стимулируют рост бифидобактерий
- Прикладывание к груди после 2 часов жизни и при искусственном вскармливании приводят к преобладанию условно-патогенной флоры
- Пробиотики в грудном молоке поддерживают нормальный баланс кишечной микрофлоры, обладают антибактериальными свойствами, ингибируют ряд грамположительных и грамотрицательных бактерий, свойства иммуномодуляторов, способствуют формированию пищевой толерантности и профилактике ожирения
- Живые бактерии в женском молоке (до 10^3 в 1 мл) - ***Staphylococcus***, ***Streptococcus***, ***Bifidobacterium*** и ***Lactobacillus***, которые достигают молочной железы эндогенным путем

1. Madan JC, Farzan SF, Hibberd PL, Karagas MR. Normal neonatal microbiome variation in relation to environmental factors, infection and allergy. Curr Opin Pediatr (2012) 24:753–9.

2. Di Mauro A, Neu J, Riezzo G, Raimondi F, Martinelli D, Francavilla R, et al. Gastrointestinal function development and microbiota. Ital J Pediatr (2013) 39:15.

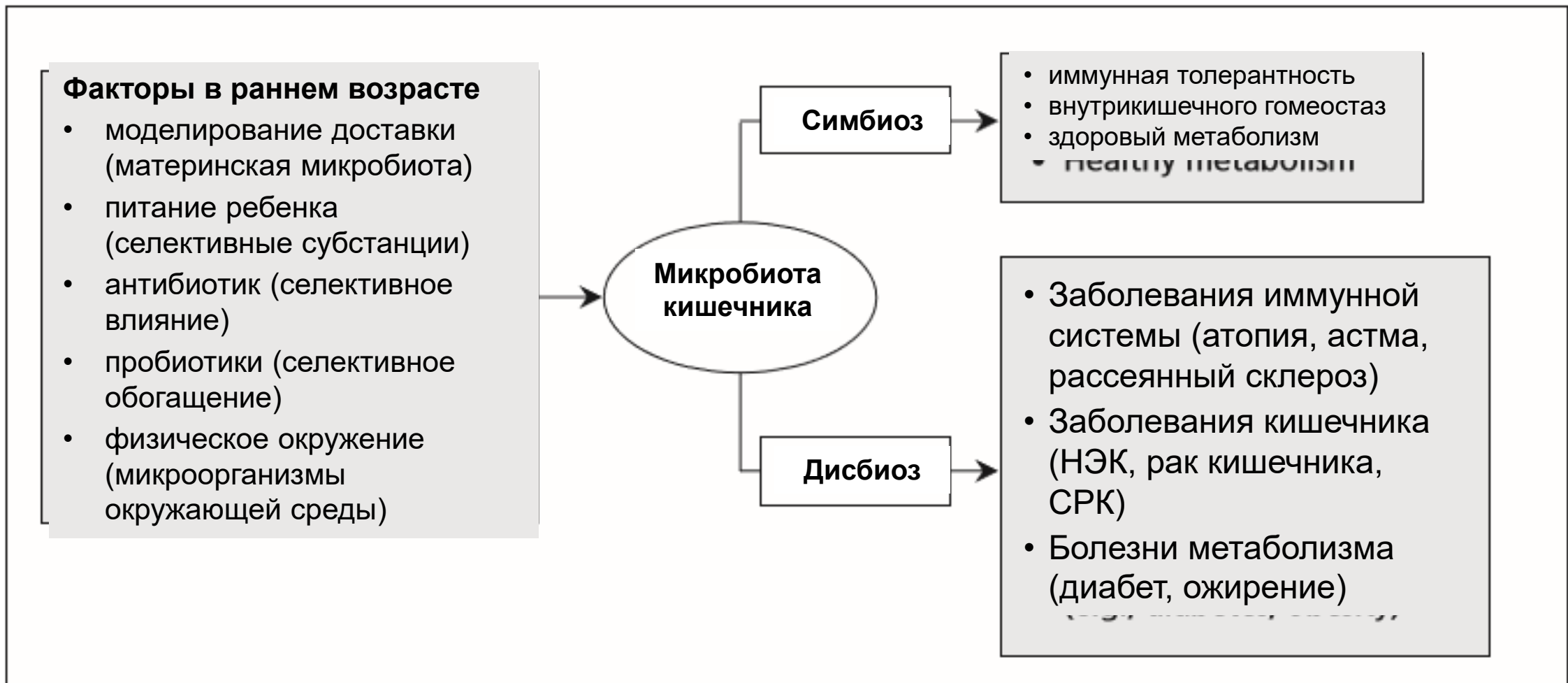
Условия формирования нормального микробиома кишечника ребенка

Условия окружающей среды

- Степень обсемененности персонала, предметов ухода против здоровой флоры семьи
- Если ребенок находится в роддоме более 5 суток преобладает условно-патогенные микроорганизмы



1. Luoto R, Kalliomaki M, et al. Initial dietary and microbiological environments deviate in normal-weight compared to overweight children at 10 years of age. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;52:90-5.
2. Marcobal A, Barboza M, Froehlich JW, et al. Consumption of human milk oligosaccharides by gut-related microbes. J Agric Food Chem 2010;58:5334-40.
3. Turrioni F, Peano C, Pass DA, et al. Diversity of bifidobacteria within the infant gut microbiota. PLoS ONE 2012;7:e36957.
4. Canadian Community Health Survey: trends in breastfeeding practices in Canada 2001 to 2009–2010. Ottawa (ON): Statistics Canada; 2008. (accessed 2012 June 6).



Влияние факторов в раннем возрасте на микробиоту младенцев и будущее здоровье.

Полученная кишечная микробиота способствует развитию иммунной системы, кишечного гомеостаза и метаболизма хозяина. Нарушение микробиоты кишечника связано с большим количеством заболеваний.

ПАТОГЕНЕЗ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА

Хроническая внутриутробная гипоксия плода

...внутриутробное пролонгированное патологическое состояние кишечника, вызванное гипоксически-ишемическим повреждением

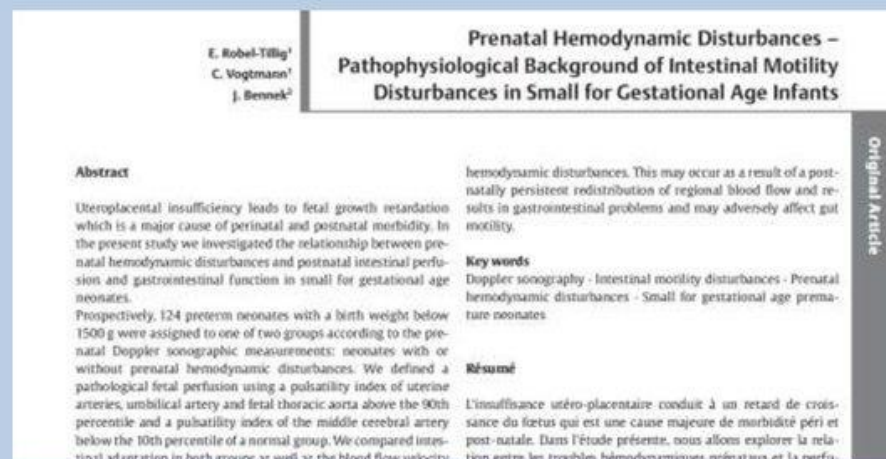


ХВГП

Перераспределение
кровотока

Хроническая гипоперфузия
кишечника

сочетание фетальной гипоксии и редуцированного кишечного кровотока вызывают гипоксически-ишемические повреждения слизистой оболочки кишечника еще до рождения.



Eur J Pediatr Surg 2002; 12: 175-179

ФОНОВЫЕ ФАКТОРЫ РЕАЛИЗАЦИИ НЭК

Недоношенность: морфо-функциональная незрелость ЖКТ и ЯНЭК

➤ Нарушение перистальтики

снижение перистальтики приводит к замедлению транзита кишечного содержимого, увеличивает бактериальную нагрузку и время воздействия токсических субстратов на слизистую, что в сочетании с незрелыми процессами пищеварения может приводить к нарушению бактериальной колонизации

➤ Низкий уровень слизистого секрета (включающий муцин, гликопротеин, Ig) слизистой оболочки и его защитных свойств

➤ Повышение проницаемости кишечной стенки и низкий уровень иммуноглобулина (IgA) и иммунных свойств кишечника

➤ Повышенная предрасположенность к ишемии и незрелость механизмов регуляции кишечного кровотока, повышенное сосудистое сопротивление

➤ Сниженная секреция соляной кислоты (* H₂ блокаторы); Задержка эвакуации из желудка



Нарушение целостности кишечной стенки и развитие бактериальной транслокации

ПАТОГЕНЕЗ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА



Как следствие...

- Назначение **пробиотиков** может предотвращать развитие некротизирующего энтероколита, сепсиса и уменьшать риск смерти детей
- **Пробиотики** улучшают толерантность к энтеральному питанию и сокращают продолжительность госпитализации недоношенных новорожденных
- Согласно выводам (2010) Комитета по вопросам питания ESPGHAN имеющиеся научные данные **не доказывают необходимости рутинного применения пробиотиков у здоровых новорожденных**

Нарушения микробиоты у человека всегда вторичного генеза и его основной причиной является массивная антибактериальная терапия, только у новорожденных и детей на грудном вскармливании расстройства микрофлоры кишечника может быть **первичным**

По рекомендациям Международного научного сообщества

(Комиссия Кодекс Алиментариус (Codex Alimentarius Commission, CAC); Европейское общество специалистов в области детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (European Society for Paediatrics Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN))

новорожденным с перинатальной патологией и факторами риска нарушения формирования нормальной микробиоты показано назначение **пробиотиков с первых дней жизни.**

Требования к пробиотикам WHO (ВООЗ), 2001

- Быть непатогенными и нетоксичными
- Выживать в кишечнике
- Сохранять стабильность состава и жизнеспособность в течение всего срока хранения
- Состоять из живых клеток, которые обладают высокой антагонистической способностью к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам
- Не должны подавлять нормальную микрофлору кишечника
- Должны иметь генетический паспорт и доказательство генетической стабильности (воздействию или иметь естественную резистентность к антибиотикам)

Рекомендации к использованию пробиотиков у преждевременно рожденных детей

Тип	Нозология	Название документа
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i>	Недоношенные дети из группы риска для предупреждения некротизирующего энтероколита	Trust Guideline for the use of probiotics in high-risk preterm infants to prevent necrotizing enterocolitis. Norfolk and Norwich University Hospitals. NHS Foundation Trust.
Combination containing <i>Lactobacillus</i> and at least one <i>Bifidobacterium</i> species is preferable.	Недоношенные дети из группы риска для предупреждения некротизирующего энтероколита	Deshpande, Girish C., et al. "Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates." BMC medicine 9.1 (2011): 92.

Рекомендации к использованию пробиотиков

TABLE 1 Characteristics of Trials Included in the Analysis

Source	Birth Weight/GA	Probiotic Agent/s	Dosage and Duration	Type of Milk	Primary Outcome
Kitajima et al, ³³ 1997	<1500 g	BB	0.5×10^9 organisms once daily from first feed for 28 d	MM or FM	Gut colonization by BB
Dani et al, ²⁸ 2002	<33 wk or <1500 g	LB-GG (Dicloflor)	6×10^9 CFU once daily from first feed until discharge	MM, DM, or FM	UTI, sepsis, NEC
Costalos et al, ³¹ 2003	28–32 wk	SB	10^9 /kg twice daily from first feed for 30 d	FM	Gut function and stool colonization
Bin Nun et al, ³⁰ 2005	<1500 g	BI, ST, BBB	BI 0.35×10^9 CFU, ST 0.35×10^9 CFU, and BBB 0.35×10^9 CFU once daily from first feed to 36 wk corrected age	MM or FM	NEC
Lin et al, ²⁹ 2005	<1500 g	LB-A, BI	LB-A 1004356 and BI 1015697 organisms twice daily from day 7 until discharge	MM or DM	NEC or death
Manzoni et al, ³² 2006	<1500 g	LB-C (Dicloflor)	6×10^9 CFU once daily from day 3 of life to 6 wk or discharge from NICU	MM or DM	Gut colonization by <i>Candida</i> species
Mohan et al, ²⁷ 2006	<37 wk ^a	BB-L	1.6×10^9 CFU once daily from day 1 to day 3 4.8×10^9 CFU once daily from day 4 to day 21	FM	Gut colonization by BB-L and enteric pathogens
Stratiki et al, ⁷ 2007	27 to 37 wk ^a	BB-L	Preterm formula 1×10^7 CFU/g started within 48 h to 30 d	FM	Intestinal permeability
Lin et al, ⁸ 2008	<34 wk and <1500 g	BBB, LB-A	2×10^9 CFU/d for 6 wk	MM or FM	NEC or death
Samanta et al, ⁹ 2009	<34 wk and <1500 g	BBB, BB-L, BI, LB-A	2.5×10^9 CFU/d until discharge	MM or FM	NEC, TFF, sepsis, death, and hospital stay
Rougé et al, ¹⁰ 2009	<32 wk and <1500 g	BB-LG, LB GG	1×10^9 CFU/d until discharge	MM, DM, or FM	Enteral feed intake at day 14

GA indicates gestational age; BB, *Bifidobacterium breve*; LB GG, *Lactobacillus GG*; SB, *Saccharomyces boulardii*; BI, *Bifidobacteria infantis*; ST, *Streptococcus thermophilus*; BBB, *Bifidobacterium bifidus*; LB-A, *Lactobacillus acidophilus*; LB-C, *Lactobacillus casei*; BB-L, *Bifidobacterium lactis*; BB-LG, *Bifidobacterium longum*; CFU, colony-forming units; MM, mother's milk; DM, donor milk; FM, formula milk; UTI, urinary tract infection.

^a Data for <34 weeks and <1500 g obtained by contacting the authors.

Пробиотические препараты, которые используются у новорожденных

Состав пробиотического препарата	Форма препарата	Рекомендуемая дозировка
<i>Lactobacillus reuteri</i> Protectis	Капли	5 кап в сутки
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Пакетики	1 пакетик в сутки
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Капсулы, пакетики, капли	1 капсула/пакетик в сутки 5 кап в сутки
<i>Saccharomyces bc lulardi</i>	Пакетики	1 пакетик в сутки
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifido-bacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i>	Пакетики	1 пакетик в сутки
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> R-11, <i>Lactobacillus helveticus</i> R-5	Суспензия	1 мл суспензии в сутки
<i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> (BB-12®*)	Пакетики Капли	1 пакет порошка для оральной суспензии в сутки 6 кап в сутки
<i>Lailahmillus rhamnosus</i> Lcr 35, <i>фруктоолигосахариди</i> (ФОС)	Капсулы	1 капсула в сутки
<i>Bifidobacterium breve</i>	Капли	3 кап в сутки

1. СТАНДАРТИ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НОВОНАРОДЖЕНИМ В ПОЛЬЩІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ПОЛЬСЬКОГО ТОВАРИСТВА НЕОНАТОЛОГІВ, 2015

* Товарный знак BB-12® принадлежит CHR.HANSEN A/S

Роль *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* BB-12®*:

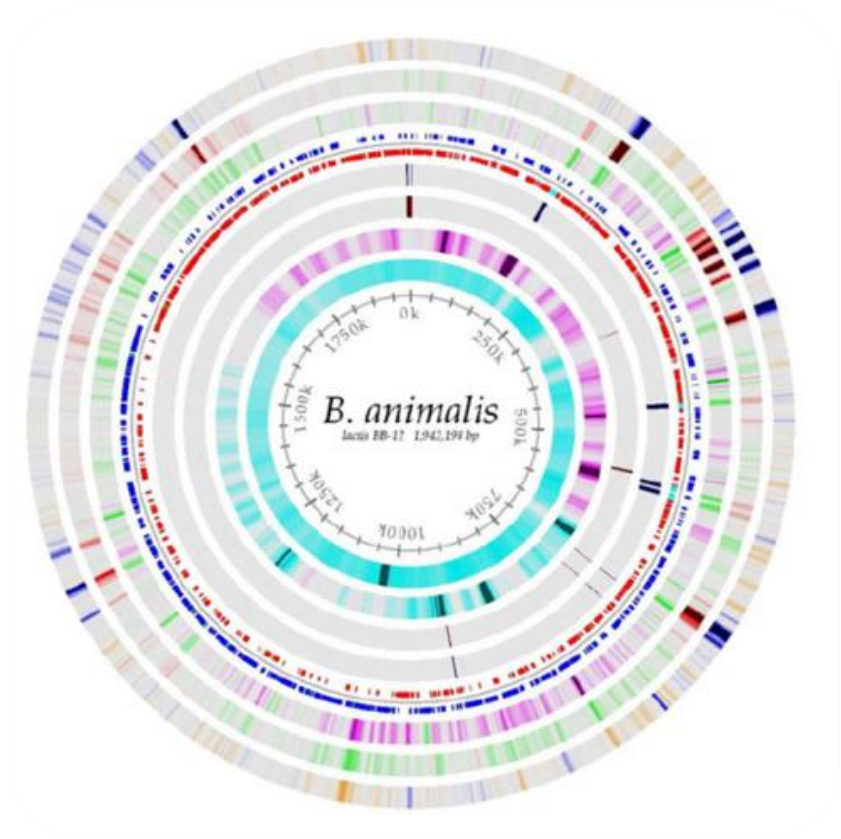
- являются естественными жителям кишечника детей с первого дня жизни
- находятся в молоке матери
- поддерживают баланс кишечной микрофлоры у ребенка

FDA (Food and Drug Administration - Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США) одобрила использование смесей для детей, содержащих **B. Lactis**. BB-12®* используется, начиная с 1993, как компонент детского питания во всем мире.

1. Роль пробиотиков в питании детей грудного возраста. Перинатология и педиатрия №2 (38)/2009

* Товарный знак BB-12® принадлежит CHR.HANSEN A/S

***Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* BB-12®* – один из наиболее изученных штаммов в мире (доказательная база)**



- Описано в более чем 300 научных публикациях
- Исследовался в 140 клинических испытаниях
- Используется во всем мире с 1985 года
- Полностью расшифрован геном
- В 2012 г. присвоен статус GRAS (статус, что означает международное признание их безопасности и позволяет их неограниченное использование в пищевой и фармацевтической промышленности, а также безопасное применение у детей с первых дней жизни)
- В 2007 г. присвоен статус QPS (Квалифицированная Презумпция безопасности)

Пробиотики Линекс Беби® и Линекс® Детские капли разработаны специально для детей



1-2 пакета
в сутки



6 капель
в сутки



Bifidobacterium animalis
(BB-12) $1,0 \times 10^9$

Бифидобактерии - наиболее значимые представители бактерий в кишечнике, составляя от 90 до 98% всех микроорганизмов кишечника

- Подавляют колонизацию патогенных микроорганизмов
- Принимают участие во всасывании витаминов группы В, аминокислот
- Конкурируют с патогенными бактериями за питательные вещества

Показания к использованию Линекс Беби® и Линекс® Детские капли

Младенцам с первого дня рождения и детям до 12 лет

- для стабилизации и поддержания баланса и функции микрофлоры кишечника;
- как профилактическое и поддерживающее средство при диарее, метеоризме и других нарушений, вызванных:
 - вирусными и бактериальными инфекциями желудочно-кишечного тракта (например ротавирусная инфекция),
 - лечением с применением противомикробных препаратов (антибиотиков и других синтетических противомикробных средств).

«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 представителю 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).»

Инструкция по применению Линекс Беби®, порошок для оральной суспензии, UA/14576/01/01 и листок вкладыш к диетической добавке Линекс® Детские капли, масляная суспензия. Линекс® Детские капли является диетической добавкой и не является лекарственным средством.

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!