

ГУ „Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины,,
Ассоциация неонатологов Украины



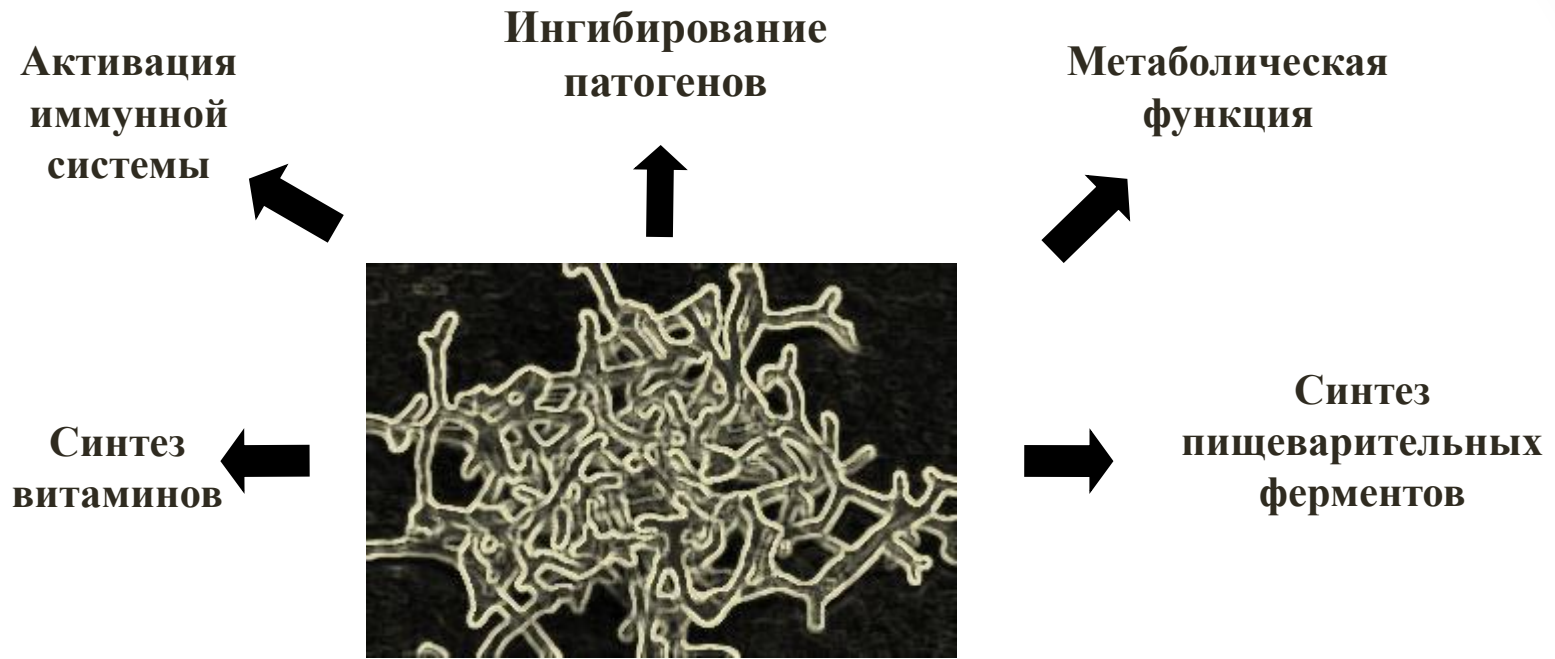
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОБИОТИКОВ В НЕОНАТАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ

Т.К. Знаменская,
профессор, д.мед.н.

16 апреля, 2018
г. Киев

- **Микробиома** человека является микробным сообществом, описанное как «сумма всей микробной жизни, живущей в организме или на организме человека».
- **Микробиома** развивается в пределах здорового носительства от рождения до смерти, постоянно настраивая его, чтобы поддерживать гомеостатический баланс с иммунной системой хозяина.
- Продолжение эволюции **микробиома** человека после рождения регулируется такими **факторами**, как *адаптационная и врожденная иммунная система*, а также *внешними факторами* (диеты, лекарства, токсины и заболевания).

ФУНКЦИИ МИКРОФЛОРЫ ОРГАНИЗМА



Угнетение нормальной микрофлоры способствует:

- **Снижению синтеза секреторного IgA**
- **Повышенному всасыванию аллергенов**
- **Развитию сенсибилизации и реализации аллергии**
- **Увеличению частоты инфекционных заболеваний**

В организме человека находится около 100 триллионов микроорганизмов, что в 10 раз превышает общее количество клеток у человека. В основном, это **кишечная микробиота**, которая заселяет дистальный отдел кишки и толстый кишечник.

Guarino A, Wudy A, Basile F, Ruberto E, Buccigrossi V. Composition and roles of intestinal microbiota in children. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; **25** Suppl 1: 63-66 [PMID: 22348506 DOI: 10.3109/14767058.2012.663231]

Условия формирования нормального **микробиома** кишечника ребенка являются:

- Физиологическое течение беременности, роды в срок через естественные родовые пути, состояние микрофлоры кишечника и влагалища матери.
- Сроки первого прикладывания к груди и вид вскармливания.

При позднем прикладывании к груди (после 2 часов жизни) и при искусственном вскармливании нарушается микробная колонизация кишечника, замедляется формирование нормальной микрофлоры, преобладают условно-патогенные микроорганизмы.

- Условия окружающей среды (степень обсемененности персонала, предметов ухода против здорового носительства членов семьи).

Если ребенок находится в роддоме более 5 суток, нормальная микрофлора закономерно вытесняется условно-патогенными микроорганизмами.

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю. Профилактическая педиатрия — новые вызовы // Вопросы современной педиатрии. — 2012. — Т. 11. — № 2. — С. 7–10.

2. Kelishadi R, Farajian S. The protective effects of breastfeeding on chronic non-communicable diseases in adulthood: A review of evidence. Adv Biomed Res. 2014;3(1):3.



Все начинается еще внутриутробно (1):

- Первым и важнейшим вкладом в генезисе **микробиома** является **вертикальная передача материнской микробиоты** - внутриутробное «знакомство» с материнской микробиотой при трансплацентарной передаче микроорганизмов.

Кафарская Л.И., Ефимов Б.А., Постникова Е.А., Донских Е.Е. Особенности становления микрофлоры у детей раннего возраста // Детские инфекции. — 2006. — Т. 5. — № 1. — С. 6–11.

- Молочнокислые бактерии обнаруживаются в плаценте, пуповине, амниотической жидкости, а с 24-й недели гестации - внутриутробно в ЖКТ ребенка.

1. Никитенко В.И., Ткаченко Е.И., Стадников А.А. и др. Транслокация бактерий из желудочно-кишечного тракта — естественный защитный механизм // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2004. — №1. — С. 48.
2. Урсова Н.И. Микробиоценоз открытых биологических систем организма в процессе адаптации к окружающей среде // Русский медицинский журнал. — 2004. — № 16. — С. 957.

Все начинается еще внутриутробно (2):

- С 16 недели плод начинает глотать околоплодные воды (до 5 мл в сутки), особенно в течение третьего триместра беременности.
- Кишечник плода заселяется микрофлорой среды матки.
- Меконий не является стерильным после рождения.
- Бактериальные виды в меконии совпадают с микробиотой амниотической жидкости.

1. Madan JC, Salari RC, Saxena D, Davidson L, O'Toole GA, Moore JH, et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis.
2. Ardisson AN, de la Cruz DM, Davis-Richardson AG, Rechcigl KT, Li N, Drew JC, et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth.

Гипотеза **иммунологической толерантности** к нормальной микрофлоре

- Внутриутробно к плоду поступают фрагменты представителей нормальной микрофлоры кишечника матери (в физиологических условиях – это бифидо- и лактобактерии), что формирует **иммунологическую толерантность**.
- Микроорганизмами кишечника в течение всей жизни не вырабатываются защитные иммуноглобулины класса А.
- При нарушении биоценоза кишечника, влагалища у матери (бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит) закономерно развивается интолерантная колонизация и у ребенка.
 1. Madan JC, Salari RC, Saxena D, Davidson L, O'Toole GA, Moore JH, et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis.
 2. Ardisson AN, de la Cruz DM, Davis-Richardson AG, Rechcigl KT, Li N, Drew JC, et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth.

Постнатально:

- Заселение **биотопов** организма ребенка продолжается в процессе родов от верхних отделов ЖКТ к нижним с определенной последовательностью колонизации.
- У детей, рожденных **естественным путем**, превалирует кишечная колонизация материнской вагинальной флорой - **Lactobacillus** и **Prevotella**.
- Дети, рожденные **путем кесарева сечения**, колонизируются за счет микроорганизмов условно-патогенной флоры эпидермального типа (**Clostridium, Staphylococcus, Propionobacterium** и **Corynebacterium**).
- Кишечник этих новорожденных имеет **дефицит анаэробов** - **Bacteroides** и **Bifidobacterium** по сравнению с новорожденными после рождения естественным 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.

Микробиота и иммунная система ребенка

- **Нормальная микробиота** способствует созреванию иммунной системы кишечника, моделирует цитокиновый профиль, активирует синтез собственного секреторного иммуноглобулина А.
- Постнатально стимулирует направление иммунного ответа Т хелперов в сторону Th1-варианта, с последующим равновесием Th1, Th2, Th3 / Th1-иммунных ответов.
- Формирует колонизационную резистентность, образует единый микробно-тканевой комплекс, укрепляет кишечный барьер, синтезирует муцин и т.д.
- Вследствие постоянного обмена генетическим материалом, молекулами, плазмидами **микробиота кишечника**, приобретая антигены и рецепторы, присущие макроорганизмам, не отторгается и не поддается фагоцитозу.

1. Forchielli ML, Walker WA. The role of gut-associated lymphoid tissues and mucosal defence. *Br J Nutr.* 2005;93 Suppl 1:S41–48.
2. Bourlioux P, Koletzko B, Guarner F, Braesco V. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone Symposium “The Intelligent Intestine”, held in Paris, June 14, 2002. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(4):675–683.
3. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature* (2012) 489:231–41.

- В условиях **физиологического** формирования **микробиома** состав кишечной флоры ребенка после 2 лет практически не отличается от флоры взрослого: *более 400 видов бактерий, большинство - анаэробы, плохо поддающиеся культивированию.*
- Все бактерии попадают в ЖКТ оральным путем.
- Плотность бактерий в желудке и пищеварительном тракте соответственно равна 1000, 10000, 100000 и 1000000000 в 1 мл содержимого каловых масс.
- У новорожденных и грудных детей - развитие расстройств состояния микрофлоры кишечника может быть **первичным (!)**.

1. Adlerberth I, Wold AE. Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatr* (2009) 98:229–38.

2. Chassard C, de Wouters T, Lacroix C. Probiotics tailored to the infant: a window of opportunity. *Curr Opin Biotechnol* (2014) 26:141–7.

Способ вскармливания в становлении микробиоценоза кишечника у ребенка

- Важным в формировании **нормальной микробиоты** пищеварительного тракта ребенка является его раннее прикладывание к груди матери и колонизацией **пребиотиками** грудного молока.
- Олигосахариды, гликоконъюгаты и натуральные компоненты женского молока предотвращают колонизацию энтеропатогенов и стимулируют рост бифидобактерий.
- В женском молоке содержатся **пробиотики** (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*) до 10^3 в 1 мл.
- Некоторые из бактерий, присутствующих в материнской кишке, достигают молочной железы через эндогенный путь – энтеромолочно.

1. Dai D, Walker WA. Protective nutrients and bacterial colonization in the immature human gut. *Adv Pediatr* (1999) 46:353–82.
2. Oozeer R, van Limpt K, Ludwig T, Ben Amor K, Martin R, Wind RD, et al. Intestinal microbiology in early life: specific prebiotics can have similar functionalities as human-milk oligosaccharides. *Am J Clin Nutr* (2013) 98:561s–71s.
3. Berrington JE, Stewart CJ, Embleton ND, Cummings SP. Gut microbiota in preterm infants: assessment and relevance to health and disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (2013)

Пробиотики - живые, непатогенные бактерии, которые колонизируют пищеварительный тракт человека, модифицируя его микрофлору с пользой для организма хозяина.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила роль **пробиотиков** – это живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах оказывают пользу для здоровья организма.

Функции пробиотиков в грудном молоке:

- ✓ поддержание нормального баланса кишечной микрофлоры,
- ✓ антибактериальные свойства,
- ✓ ингибирование ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий,
- ✓ иммуномодуляция,
- ✓ формирование пищевой толерантности,
- ✓ профилактика ожирения в дальнейшей жизни ребенка.

1. Jain N, Walker WA. Diet and host-microbial crosstalk in postnatal intestinal immune homeostasis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* (2014) 12(1):14–25.
2. Di Gioia D, Aloisio I, Mazzola G, Biavati B. Bifidobacteria: their impact on gut microbiota composition and their applications as probiotics in infants. *Appl Microbiol Biotechnol* (2014) 98:563–77.
3. Musilova S, Rada V, Vlkova E, Bunesova V. Beneficial effects of human milk oligosaccharides on gut microbiota. *Benef Microbes* (2014) 5:273–83
4. Solís G, de los Reyes-Gavilan CG, Fernández N, Margolles A, Gueimonde M. Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. *Anaerobe* (2010) 16:307–10.
5. Gritz EC and Bhandari V (2015) The human neonatal gut microbiome: a brief review. *Front. Pediatr.* 3:17.

- По рекомендациям **Международного научного сообщества** (Комиссия Кодекс Алиментариус (англ. Codex Alimentarius Commission, CAC), **Европейского общества специалистов в области детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания** (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN)

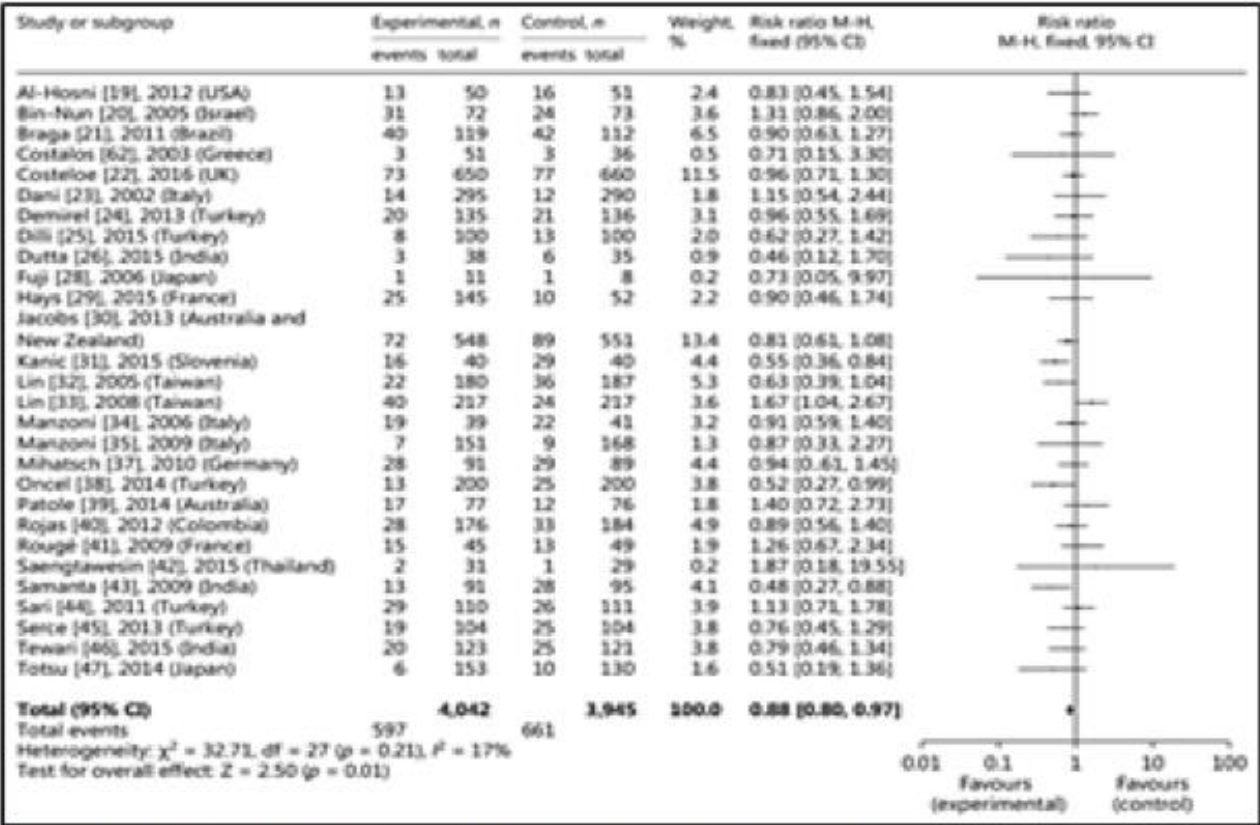
новорожденным с перинатальной патологией и факторами риска нарушения формирования нормальной микробиоты показано назначение **пробиотиков с первых дней жизни.**

- Назначение **пробиотиков** может предотвращать развитие **некротизирующего энтероколита, сепсиса и уменьшать риск смерти** от этих заболеваний.
- **Пробиотики** улучшают толерантность к энтеральному питанию и сокращают продолжительность госпитализации недоношенных новорожденных.
- Но в тоже время (!), согласно выводам Комитета по вопросам питания ESPGHAN (2010), имеющиеся научные данные **НЕ** доказывают необходимости **рутинного применения пробиотиков** у новорожденных.

1. Torrazza RM, Neu J. The altered gut microbiome and necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* (2013) 40: 93–108.
2. Scholtens PA, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Annu Rev Food Sci Technol* (2012) 3:425–47.
3. Solís G, de los Reyes-Gavilan CG, Fernández N, Margolles A, Gueimonde M. Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. *Anaerobe* (2010) 16:307–10.
4. Gritz EC and Bhandari V (2015) The human neonatal gut microbiome: a brief review. *Front. Pediatr.* 3:17.

Влияние пробиотиков на поздний неонатальный сепсис у новорожденных з очень низкой массой тела при рождении

28 досліджень
(4042 дитини отримували пробіотики і 3945 – група контролю).
Зниження частоти пізнього неонатального сепсиса на 12%
(BP 0,88, 95% ДІ 0,80-0,97, $p = 0,01$).



Domiyah E, Wang Y, Yan C, Hong W, Qiu G, Gong X, Zhang T. The "Golden Age" of Probiotics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Observational Studies in Preterm Infants. Neonatology 2017;112:9-25

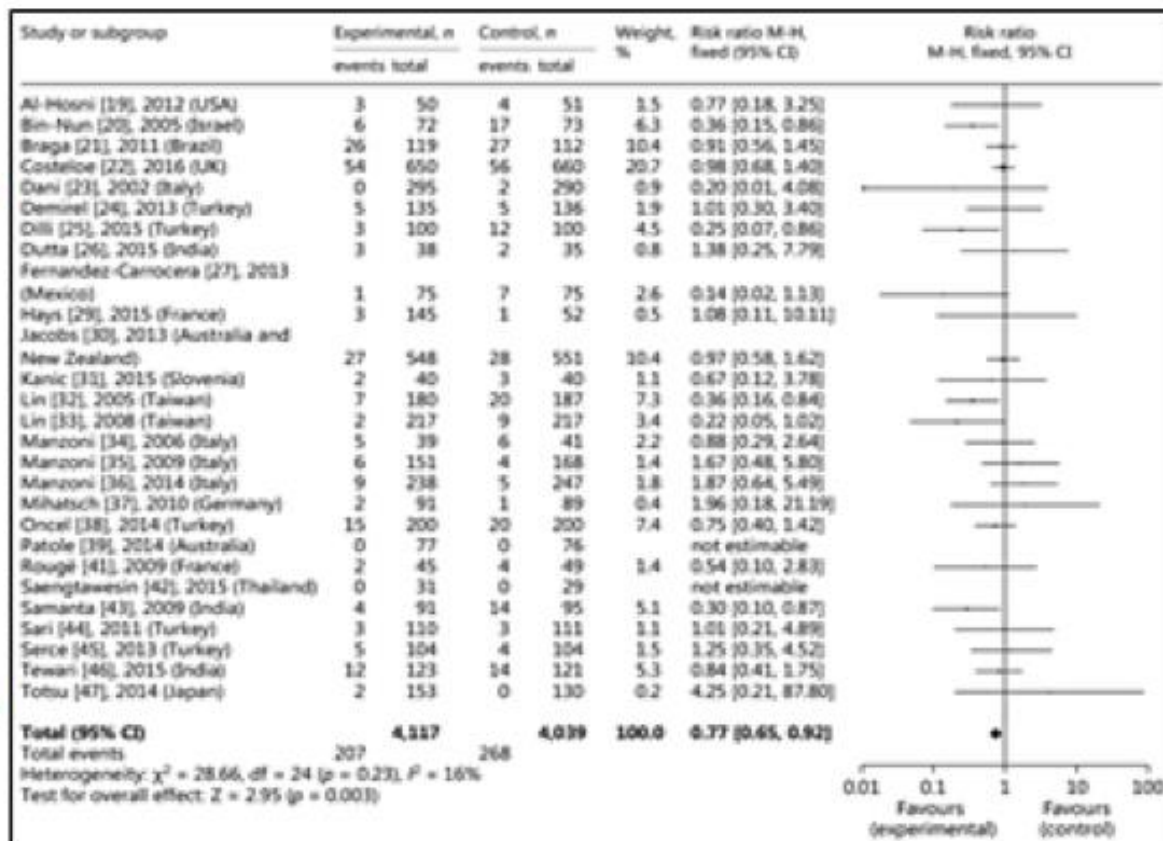
28 исследований
Вывод: снижение частоты позднего неонатального сепсиса на 12 %.

Влияние пробиотиков на летальность у новорожденных з ОНМТ

27 досліджень

(4117 дітей отримували пробіотики і 4039 - контрольна група)

Зниження кількості смертей у новонароджених з ДММТ (RR 0,77, 95% ДІ 0.65-0.92, $p = 0,003$).



Domiyati E, Wang Y, Yan C, Hong W, Qiu Q, Gong X, Zhang T. The "Golden Age" of Probiotics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Observational Studies in Preterm Infants. Neonatology 2017;112:9-15

27 исследований

Вывод: снижение количества смертей у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении.

Требования к **пробиотикам** WHO (ВОЗ), 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 угнетать нормальную микрофлору кишечника
- Иметь генетический паспорт и доказательство генетической стабильности (быть чувствительными или иметь природную резистентность к антибиотикам)
- Безопасность в отношении побочных эффектов

Пробиотики в неонатальной практике

Состав пробиотика	Форма препарата	Доза
<i>Lactobacillus reuteri Protectis</i>	Капли	5 капель в сутки
<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	Пакетики	1 пакетик в сутки
<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	Капсулы, пакетики, капли	1 капсула/пакетик в сутки 5 капель в сутки
<i>Saccharomyces bc lulardi</i>	Пакетики	1 пакетик в сутки
<i>Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium bifidum</i>	Пакетики	1 пакетик в сутки
<i>Lactobacillus rhamnosus R-11, Lactobacillus helveticus R-5</i>	Суспензия	1 мл суспензии в сутки
<i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis (BB-12)</i>	Пакетики Капли	1 пакетик в сутки 6 капель в сутки
<i>Lailahmillus rhamnosus Lcr 35, фруктоолигосахариди (ФОС)</i>	Капсулы	1 капсула в сутки
<i>Bifidobacterium breve</i>	Капли	3 капель в сутки

***Bifidobacterium animalis* BB-12**



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

Bifidobacterium animalis BB-12:

- Представители *Bifidobacterium animalis* являются естественными обитателями кишечника ребенка с первого дня жизни
- Представители *Bifidobacterium animalis* природно находятся в молоке мамы
- Представители *Bifidobacterium animalis* важны в развитии и поддержании баланса кишечной микрофлоры

Bifidobacterium animalis BB-12:

- FDA (Food and Drug Administration - **Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США**) одобрила использование смесей, содержащих *B. lactis* для детей с рождения¹
- BB-12 используется начиная с 1993 года, как компонент детского питания во всем мире без сообщений о побочных эффектах¹

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

Линекс Беби®

(*Bifidobacterium animalis* BB-12 1x 10⁹ КОЕ)

Линекс® Детские капли с первого дня жизни, в удобной форме саше и капель



1 пакетик в сутки



6 капель в сутки

Информация для специалистов сферы охраны здоровья 4-62-ЛИН-ОТС-0418

Лекарственные средства имеют противопоказания и могут вызвать побочные реакции. Линекс Беби® Р.С. UA/14576/01/01, Линекс® Детские капли являются диетической добавкой и не являются лекарственным средством. 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).

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!