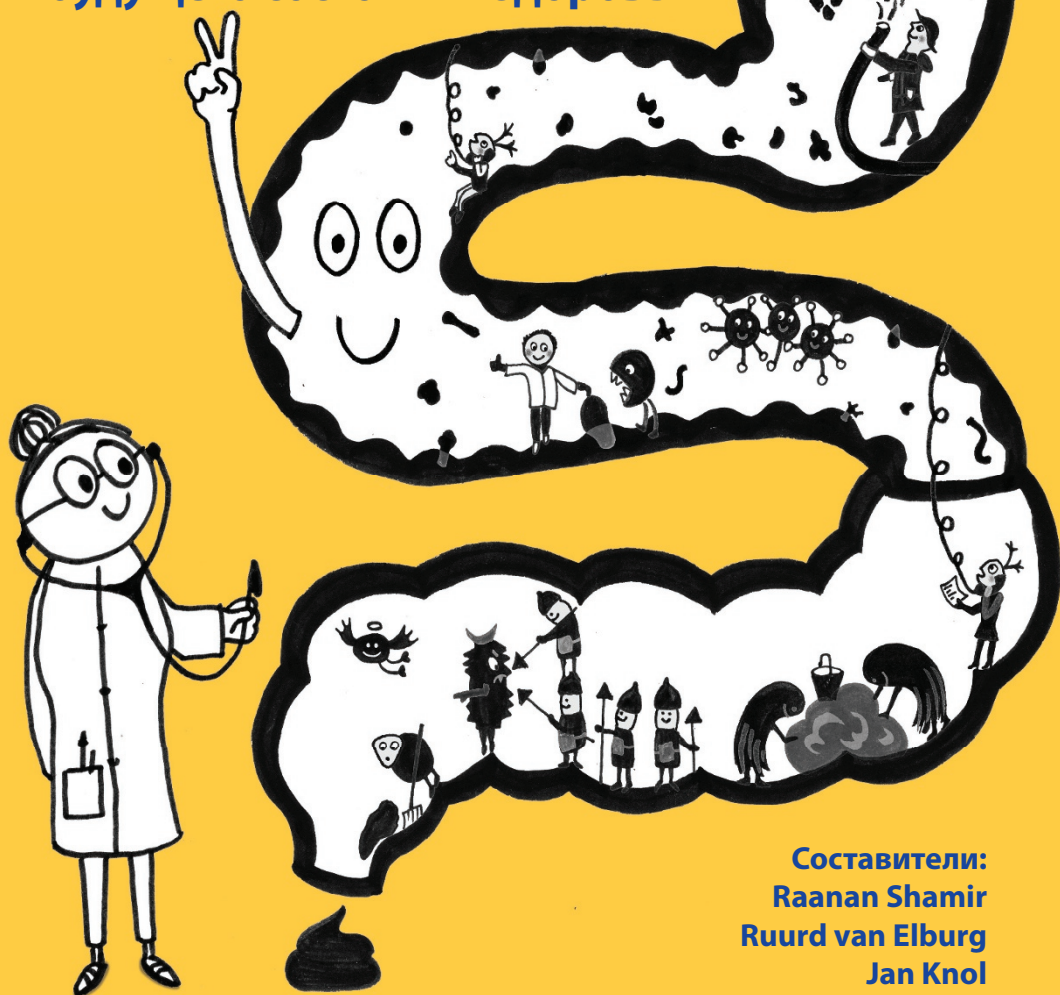


**Здоровье кишечника на
раннем этапе жизни.**

**Значение микробиоты и
питания для развития и
будущего состояния здоровья**



Составители:
Raanan Shamir
Ruurd van Elburg
Jan Knol
Christophe Dupont



Essential
Knowledge
Briefings

WILEY

Составители:

Профессор Raanan Shamir

Руководитель Института гастроэнтерологии, питания и заболеваний печени
(Chairman, Institute of Gastroenterology, Nutrition and Liver Diseases)
Детский медицинский центр Израйля «Шнайдер» (Schneider Children's Medical Center of Israel)
Профессор педиатрии, Медицинский факультет имени Саклера
(Professor of Pediatrics, Sackler Faculty of Medicine)
Тель-Авивский университет, Израиль (Tel Aviv University, Israel)

Профессор Ruurd van Elburg

Профессор в области питания на раннем этапе жизни (Professor of Early Life Nutrition)
Детская больница Эммы (Emma Children's Hospital)
Амстердамский университет (University of Amsterdam)
Главный научный офис (Chief Scientific Office)
Научно-исследовательское подразделение компании «Данон» по исследованию вопросов
питания, Нидерланды (Danone Nutrition Research, The Netherlands)

Профессор Jan Knol

Профессор микробиологии кишечника на раннем этапе жизни
(Professor of Intestinal Microbiology in Early Life)
Вагенингенский университет (Wageningen University)
Директор подразделения биологии и микробиологии кишечника
(Director — Gut Biology & Microbiology Platform)
Научно-исследовательское подразделение «Данон Нутриция Ресерч», Нидерланды
(Danone Nutricia Research, The Netherlands)

Профессор Christophe Dupont

Руководитель отделения педиатрии — подразделение гастроэнтерологии
(Head of the Pediatrics — Gastroenterology Department)
Service d'Explorations Fonctionnelles Digestives Pédiatriques
Hôpital Necker-Enfants Malades, France (Франция)

При участии:

Доктор Bernd Stahl

Директор подразделения по исследованиям грудного молока (Director, Human Milk Research)
Научно-исследовательское подразделение «Данон Нутриция Ресерч», Нидерланды
(Danone Nutricia Research, The Netherlands)

Доктор Rocio Martin

Старший специалист по микробиологии кишечника (Senior Gut Microbiologist)
Научно-исследовательское подразделение «Данон Нутриция Ресерч», Сингапур
(Danone Nutricia Research, Singapore)

© 2015, Wiley Publishing Asia Pty Ltd, 42 McDougall Street, Milton, Brisbane, Australia

Иллюстрация на обложке © Jill Enders 2015. Воспроизведена с разрешения.
Jill Enders — немецкий графический дизайнер со специализацией в области научной
коммуникации, стипендиат Общества Генриха Герца (Heinrich Hertz Society).

Публикация настоящего издания была поддержана образовательным грантом без
ограничивающих условий, предоставленным научно-исследовательским подразделением
«Данон Нутриция Ресерч» (Danone Nutricia Research).

Список терминов

ESPGHAN	Европейское общество специалистов в области детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)
ФОС (FOS)	фруктоолигосахариды
ГОС (GOS)	галактоолигосахариды
ЖК (GI)	желудочно-кишечный
ОГМ (HMOs)	олигосахариды грудного молока
ВЗК (IBD)	воспалительное заболевание кишечника
СРК (IBS)	синдром раздраженного кишечника
IgA	иммуноглобулин А
IgE	иммуноглобулин Е
дцФОС (lcFOS)	длинноцепочечные фруктоолигосахариды
НЭК (NEC)	некротизирующий энтероколит
ОС (OS)	олигосахариды
КЦЖК (SCFA)	короткоцепочечные жирные кислоты
кцГОС (scGOS)	короткоцепочечные галактоолигосахариды
ВОЗ (WHO)	Всемирная организация здравоохранения

Содержание

Список терминов	4
Глава 1: Пищеварительная система грудного ребенка и ее динамические функции.....	6
Введение	7
Оптимальное функционирование кишечника	8
Динамические функции пищеварительной системы.....	9
Источники и дополнительная литература.....	13
Глава 2: Роль микробиоты кишечника	14
Микробиота кишечника и ее распределение	15
Собственная «уникальная» микробиота	17
Полезные функции микробиоты кишечника	17
Значение микробиоты кишечника для здоровья и общего благополучия	22
Терапевтический подход	26
Источники и дополнительная литература.....	29
Глава 3: Ранняя колонизация кишечника	34
Значение ранней колонизации кишечника у грудных детей	35
Формирование микробиоты кишечника на раннем этапе жизни	35
Общие факторы, влияющие на раннюю колонизацию	40
Влияние беременности на микробиоту кишечника матери	41
Действие антибиотиков на микробиоту грудного ребенка.....	42
Недоношенные дети и дети с низкой массой тела при рождении.....	43
Источники и дополнительная литература.....	46
Глава 4: Питание и здоровье кишечника на раннем этапе жизни	51
Состав грудного молока.....	52
Олигосахариды грудного молока.....	55
Польза короткоцепочечных жирных кислот	56
Микроорганизмы в грудном молоке	57
Дополнение рациона питания пребиотиками, пробиотиками и синбиотиками	58
Источники и дополнительная литература.....	70
Глава 5: Обзор и будущие перспективы	76
Краткий обзор	77
Направления будущих исследований.....	77
Источники и дополнительная литература.....	81

Глава 1

**Пищеварительная система
грудного ребенка и ее
динамические функции**

Введение

Время от зачатия и на протяжении раннего этапа жизни представляет собой уникальный и удивительный период роста и развития, когда закладывается фундамент будущего состояния здоровья. В частности, первые 1000 дней жизни (с момента зачатия до приблизительно двухлетнего возраста) часто называют критическим окном возможностей. Проведенные по всему миру эпидемиологические, клинические и доклинические исследования выявили взаимосвязь между воздействием определенных факторов окружающей среды на раннем этапе жизни и различиями в степени выраженности генетических и биологических характеристик, которые, в свою очередь, влияют на состояние здоровья и тенденции развития заболеваний в будущем.¹

Значительные изменения в питании на раннем этапе жизни (сначала ребенок получает питательные вещества в утробе матери, затем через молоко, и в конечном счете начинает есть твердую пищу) являются одними из важнейших программирующих механизмов, оказывающих влияние на развитие биологических систем организма в этот период.¹ В частности, хорошо известно большое значение грудного молока на раннем этапе жизни.¹

Здоровое развитие кишечника имеет огромное значение по целому ряду причин. Кишечник способствует нормальному общему состоянию здоровья, обеспечивая переваривание и всасывание питательных веществ и жидкостей, что предотвращает недостаточное питание и обезвоживание. Также он играет роль барьера, ограждающего от возбудителей инфекций, индуцирует мукозальную и системную толерантность, что предотвращает развитие аллергии, и посылает сигналы в мозг для поддержания гомеостаза.²

Настоящее издание (справочный материал с обзором важнейших знаний) является первым в серии, посвященной здоровью кишечника и развитию на раннем этапе жизни. Предполагается, что оно будет служить практическим руководством для медицинских работников, проявляющих особый интерес к здоровью детей грудного возраста. В данном издании рассматривается роль, которую

играет развивающаяся микробиота кишечника в поддержании здоровья человека и развитии заболеваний (как в ближайшей, так и в длительной перспективе). В нем содержится самая актуальная информация о видах микроорганизмов, населяющих кишечник, о выполняемых ими функциях, а также о тех факторах, которые влияют на колонизацию и направляют развитие микробиоты кишечника на раннем этапе жизни. Также в нем изучается потенциальная возможность улучшения состояния здоровья кишечника посредством целенаправленного воздействия на состав микробиоты у детей грудного возраста. Во втором аналогичном издании рассматриваются вопросы постановки диагноза и лечения часто встречающихся проблем с пищеварением у беременных женщин и детей грудного возраста.

Некоторые факты о кишечнике взрослого человека

- **70–80 % иммунных клеток организма** находятся в кишечнике, образуя иммунную систему кишечника.³
- На всей протяженности кишечника находится около **100 миллионов нейронов**, которые вырабатывают различные нейромедиаторы, регулирующие настроение и насыщение.⁴
- **95 % имеющегося в организме серотонина** находится в кишечнике.⁵
- В кишечнике живет приблизительно **100 триллионов бактерий**.⁶

Оптимальное функционирование кишечника

Понятие «здоровье кишечника» охватывает различные аспекты, относящиеся к кишечнику, в том числе эффективное переваривание и всасывание питательных веществ, оптимальную барьерную функцию кишечника, нормальный и стабильный состав кишечной микробиоты, адекватный иммунный статус, и состояние общего благополучия² (**Рисунок 1**). Дать точное определение здоровья кишечника с медицинской точки зрения нелегко, равно как и оценить его. Здоровье кишечника определяется как «состояние физического и душевного благополучия при отсутствии жалоб со стороны желудочно-кишечного (ЖК) тракта, требующих консультации



ЖК — желудочно-кишечный, IgA — иммуноглобулин А.

Рисунок 1. Потенциальные индикаторы здорового кишечника*²

* Эти индикаторы являются общими и не относятся конкретно к грудному возрасту

с врачом, а также признаков заболевания кишечника или рисков его возникновения, равно как и диагностированного заболевания кишечника».²

Динамические функции пищеварительной системы

Нормально функционирующая ЖК система способна эффективно переваривать пищу и всасывать питательные вещества, обеспечивая организм энергией и всеми необходимыми питательными компонентами, при этом регулярно избавляясь от отходов жизнедеятельности. После прохождения первоначального этапа переваривания в желудке питательные вещества всасываются в тонком и толстом кишечнике. Этому способствует наличие выступающих из слизистой оболочки ворсинок (**Рисунок 2**), увеличивающих полезную площадь поверхности кишечника, через которую может проходить

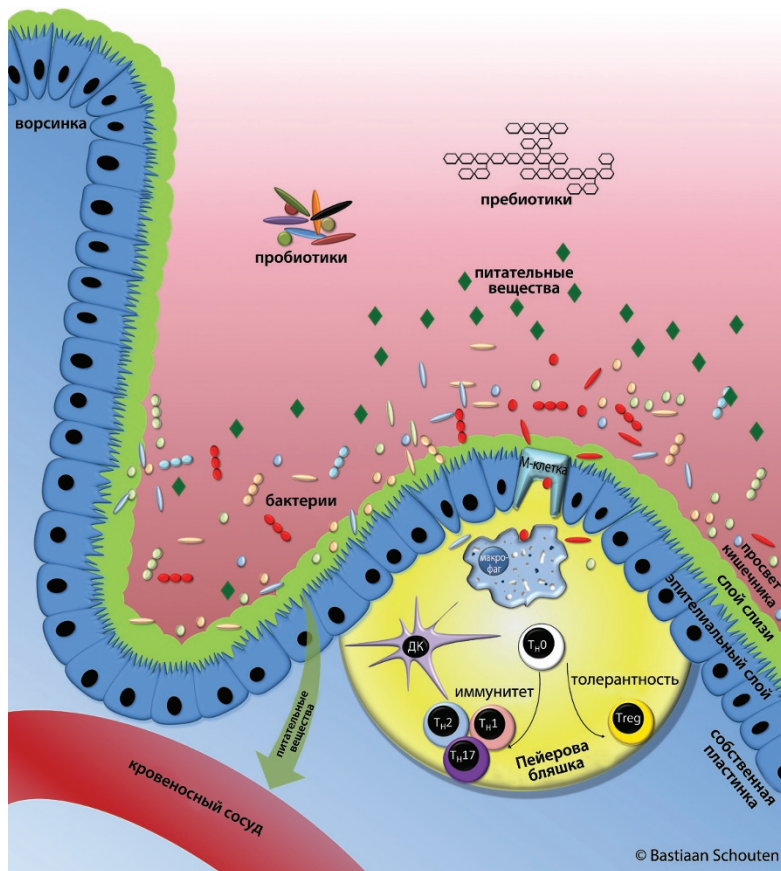


Рисунок 2. Схематическое изображение части тонкого кишечника, включая ворсинку.

Питательные вещества перевариваются и всасываются через ЖК тракт в систему кровообращения. В просвете тонкого кишечника происходит взаимодействие с пребиотиками и пробиотиками. В ходе этого процесса осуществляется контроль со стороны иммунной системы (включая дендритные клетки [ДК], макрофаги [МФ] и различные Т-хелперы [Th0, Th1, Th2, Th17, а также Treg]) в Пейеровой бляшке.

Рисунок любезно предоставлен Baastian Schouten из научно-исследовательского подразделения «Данон Нутриция Ресерч», Нидерланды (Danone Nutricia Research, The Netherlands).

всасывание питательных веществ. В тонком кишечнике всасываются получаемые с пищей питательные вещества. Пища, которая не может быть переварена с помощью соответствующих ферментов, затем поступает в толстый кишечник, где значительная ее часть расщепляется с помощью ферментов, вырабатываемых живущими в кишечнике микроорганизмами (микробиота кишечника — см. **Главу 2** и **Главу 3**).

Моторика ЖК тракта представляет собой важный аспект функционирования кишечника. Она контролируется наличием пищи, функцией вегетативной нервной системы, а также выработкой гормонов желудочно-кишечного тракта. Кормление стимулирует сокращение стенок желудка, за которым следуют его опорожнение, перистальтические и прочие движения.⁷ На моторику ЖК тракта, по всей видимости, также влияет состав микробиоты кишечника.⁸

Кишечник выполняет еще ряд важных функций помимо переваривания пищи и всасывания питательных веществ. Эпителиальная выстилка кишечника в совокупности с защитным слоем слизи вдоль его просвета называется «ЖК барьером». ЖК барьер не является просто лишь механическим барьером. Он представляет собой сложное функциональное образование, обеспечивающее защиту благодаря динамической иммунной системе, выполняющее метаболические функции и обеспечивающее коммуникацию между микробиотой кишечника и мозгом (которая осуществляется посредством иммунных и эндокринных сигналов, а также энтеральной нервной системы), которую также называют «связью кишечник-мозг».^{2,9} Поэтому энтеральную нервную систему иногда называют «вторым мозгом»¹⁰ (**Рисунок 3**). Связь кишечник-мозг может также осуществляться через эпителиальные хемосенсоры в просвете кишечника, которые могут реагировать на наличие там бактериальных метаболитов, а также передавать соответствующие сигналы далее.¹¹

Комплексное взаимодействие всех этих факторов имеет ключевое значение для правильного развития и функционирования иммунной системы, а также для развития самого мозга с момента рождения.¹¹

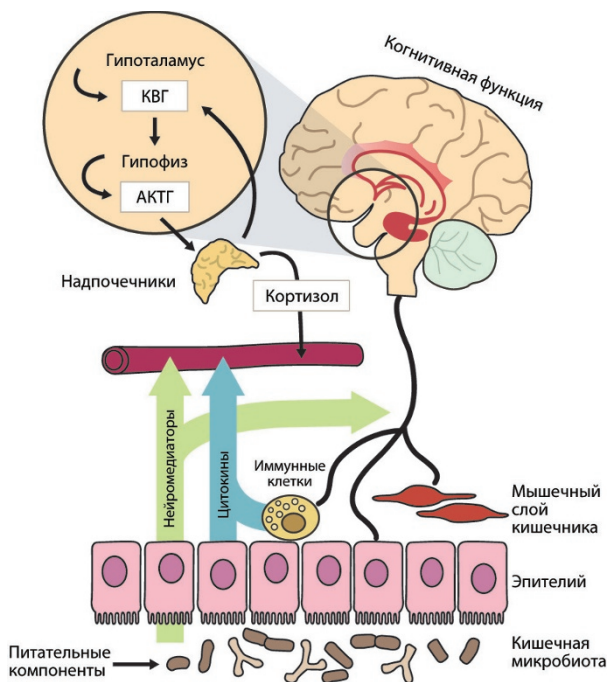


Рисунок 3. Двустороннее взаимодействие между микробиотой кишечника и мозгом

Микробиота кишечника может модулировать функционирование и развитие мозга посредством иммунных сигналов (например, про- и противовоспалительных цитокинов, хемокинов и иммунных клеток), эндокринных и нервных путей. С другой стороны, и мозг может воздействовать на кишечник с помощью нейромедиаторов, влияющих на функционирование иммунной системы, изменения уровня кортизола, а также моторики и проницаемости кишечника. Питательные компоненты могут оказывать воздействие на каждый из этих путей коммуникации. АКТГ — аденокортикотропный гормон, КВГ — кортикотропин-высвобождающий гормон.

Печатается с разрешения «Макмиллан Паблишерс Лтд» (Macmillan Publishers Ltd): [PEDIATRIC RESEARCH] (Keunen K, van Elburg RM, van Bel F, Benders MJ). *Pediatr Res.* 2015 Jan; 77(1-2):148–155), авторское право 2015.

Лучшее понимание развития кишечника в грудном возрасте является насущно необходимым для осуществления как краткосрочных, так и долгосрочных мер с целью обеспечения общего благополучия. Таким образом, клинические исследования (особенно касающиеся динамического развития, формирования и функционирования микробиоты кишечника в течение первых месяцев и лет жизни) являются быстро растущей областью знаний, имеющей потенциал для воздействия на состояние здоровья на протяжении всей жизни.

Источники и дополнительная литература

1. Silveira PP, Portella AK, Goldani MZ, Barbieri MA. Developmental origins of health and disease (DOHaD). *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:494–504.
2. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med*. 2011;9:24.
3. Furness JB, Kunze WA, Clerc N. Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut. II. The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses. *Am J Physiol*. 1999;277:G922–G928.
4. Goyal R, Hirano I. The enteric nervous system. *N Engl J Med*. 1996;344:1106–1115.
5. Baganz NL, Blakely RD. A dialogue between the immune system and brain, spoken in the language of serotonin. *ACS Chem Neurosci*. 2013;4:48–63.
6. Mitsuoka, T. Intestinal flora and aging. *Nutr Rev*. 1992;50:438–446.
7. Olsson C, Holmgren S. The control of gut motility. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2001;128:481–503.
8. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota. The hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care*. 2010;33:2277–2284.
9. Keunen K, van Elburg RM, van Bel F, Banders MJNL. Impact of nutrition on brain development and its neuroprotective implications following preterm birth. *Pediatr Res*. 2015;77:148–155.
10. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:453–66.
11. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: How bacterial production and utilization of neurochemicals influence behaviour. *PLoS Pathog*. 2013;9:e1003726.

Глава 2

Роль микробиоты кишечника

Микробиота кишечника и ее распределение

Микроорганизмы (главным образом бактерии) колонизируют все поверхности организма, которые находятся в контакте с внешней средой (в частности, кожу, полости рта и носа, мочеполовой и ЖК тракты).¹ Помимо этого, в некоторых органах, которые считаются стерильными (включая легкие², молочные железы³ и плаценту⁴), было обнаружено наличие уникальных и динамических сообществ микроорганизмов.

В наибольшей степени колонизирован кишечник (особенно толстая кишка)^{1,5}, где представлено около 1000 различных видов известных и хорошо распространенных бактерий.^{6,7} В пределах кишечника одного конкретного человека можно обнаружить около 160 различных видов бактерий.⁸ Живущие в кишечнике бактерии включают в себя как бактерии-комменсалы (резидентные бактерии), так и временно попавшие туда бактерии, которые сосуществуют в состоянии сложного симбиоза и равновесия.⁹ Толстый кишечник человека является «домом» для приблизительно 10^{14} бактериальных клеток (что в десять раз превышает общее количество собственных клеток человеческого организма)^{1,3,10} и средой для разнородной, динамической экосистемы микроорганизмов, которая жизненно важна для функционирования кишечника.³ Этот сложный спектр микробов-комменсалов в кишечнике широко известен как «микробиота кишечника».

Микроорганизмы кишечника преимущественно относятся к четырем большим типам: *Bacteroidetes*, *Firmicutes* (фирмикуты), *Proteobacteria* (протеобактерии) и *Actinobacteria* (актинобактерии). На состав микробиоты кишечника оказывает влияние сложный комплекс физиологических и культурных факторов, а также факторов окружающей среды:^{5,9,11–13}

- Способ родоразрешения
- Семейная среда
- Гестационный возраст на момент родов
- Питание

- Заболевания
- Стресс
- Образ жизни
- Гигиена
- Использование антибиотиков

Распределение микробиоты кишечника варьирует в зависимости от конкретного участка ЖК тракта¹ (**Рисунок 4**).¹⁵ Условия, влияющие на такое распределение, включают в себя моторику кишечника, уровень pH, наличие и состав питательных веществ, а также выделяемые ЖК трактом субстанции (в частности кислоту, ферменты и слизь).¹ Плотность популяции микроорганизмов растет по направлению от желудка к тонкому кишечнику и далее к толстому кишечнику, что отражает постепенно увеличивающийся уровень pH и различия в пищеварительных функциях этих органов. Например, густонаселенная и разнообразная экосистема из микроорганизмов имеется в толстом кишечнике, где микроорганизмы ферментируют непереваренную пищу.^{1,14}



ЖЕЛУДОК: Firmicutes (фирмикуты), Actinobacteria (актинобактерии), Bacteroidetes, Proteobacteria (протеобактерии) и Fusobacteria (фузобактерии) $10^1 - 10^3$ на мл

ТОНКИЙ КИШЕЧНИК: Firmicutes (фирмикуты), Actinobacteria (актинобактерии) и Bacteroidetes $10^3 - 10^7$ на г

ТОЛСТЫЙ КИШЕЧНИК: Firmicutes (фирмикуты), Bacteroidetes и Actinobacteria (актинобактерии) $10^{11} - 10^{12}$ на г

Рисунок 4. Распределение ключевых типов бактерий в желудочно-кишечной системе человека¹⁵

Собственная «уникальная» микробиота

Хотя в целом микробиоту кишечника занимают представители нескольких распространенных типов и родов бактерий, на уровне видов ее состав у разных людей различается в значительной степени^{5,11}, являясь уникальным для каждого человека.^{6,16} Интересен тот факт, что при всей значимости генотипа организма-хозяина для определения бактериального состава микробиоты кишечника¹⁷ у однояйцевых близнецов наблюдается совпадение всего лишь 50–80 % видов бактерий в микробиоте.^{5,17} Состав микробиоты варьируется также на уровне конкретного человека в зависимости от момента времени^{5,9} (преимущественно вследствие влияния случайных факторов окружающей среды).¹⁸ Тем не менее, состав микробиоты обычно возвращается к изначальному состоянию после воздействия каких-либо краткосрочных нарушений (например, вызванных заболеваниями или приемом антибиотиков).¹⁹ Поэтому определить какой-то универсальный стандарт в отношении состава микробиоты кишечника практически невозможно.¹¹

Тем не менее, несмотря на эти огромные различия в составе сообщества микроорганизмов на уровне отдельных индивидов, функциональность генетической составляющей кишечного «микробиома» (коллективный геном всех микроорганизмов) можно в общих чертах сравнивать в разрезе человеческой популяции, при этом он является ключевым микробиомом на функциональном уровне.⁵ Современный подход состоит скорее в определении ключевых функций, выполняемых микроорганизмами в здоровом кишечнике, нежели в определении ключевой группы видов.

Полезные функции микробиоты кишечника

Микробиота кишечника выполняет целый ряд различных функций, включая питательную, физиологическую, метаболическую и иммунную (**Рисунок 5**).¹

1. Переваривание питательных веществ

Микробиота кишечника в целом задействована в процессе эффективного усвоения питательных веществ, в том числе таких, для самостоятельного переваривания которых пищеварительным трактом отсутствуют необходимые ферменты (например, крахмала и пищевой клетчатки).¹ Отношения между микроорганизмами и организмом-хозяином носят характер симбиоза. Живущие в кишечнике (особенно в толстой кишке) микроорганизмы могут использовать подобные неперевариваемые для организма компоненты пищи в качестве готового к ферментации питательного источника для собственного роста. Благодаря выработке определенных побочных продуктов, полезных для организма-хозяина, в результате этого процесса повышается биологическая доступность и степень всасывания питательных веществ.^{3,20,21}

Эти побочные продукты включают короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК, в том числе уксусную, молочную и масляную), получаемые благодаря расщеплению неабсорбированных поли- и олигосахаридов (ОС). Эти кислоты всасываются в толстом кишечнике и используются в качестве источника энергии организмом-хозяином.^{1,14,20-22} Согласно оценкам, КЦЖК покрывают приблизительно 10 % энергетических потребностей человеческого организма.²⁰

Помимо этого, микроорганизмы кишечника синтезируют целый ряд незаменимых микронутриентов (например, витамин В₁₂, витамин К и фолиевая кислота), которые человеческий организм неспособен синтезировать самостоятельно.^{1,20,23} Некоторые микроорганизмы в кишечнике также способны метаболизировать желчные кислоты, что является критическим этапом с точки зрения рециркуляции и гомеостаза желчных кислот.²⁴

2. Защита от патогенов

Микробиота кишечника участвует в защите организма от патогенов, активным образом ограничивая колонизацию

кишечника патогенами. Это достигается несколькими способами, в том числе:

- борьбой за питательные вещества (и места прикрепления), что конкурентным образом подавляет рост других микроорганизмов;⁶
- выработкой антимикробных пептидов (бактериоцинов);^{1,3,6}
- способствованием росту и изменению поверхности эпителия,²⁰ что оказывает влияние на развитие, структуру и функционирование эпителиального барьера;^{3,25}
- стимулированием иммунной системы (например, посредством выработки иммуноглобулина А [IgA]) для контроля состава сообщества микроорганизмов в кишечнике;³
- воздействием на моторику ЖК тракта.²⁴

Наряду с обеспечиваемой микроорганизмами защитой от патогенов важны также механические свойства эпителиального барьера. Эпителиальная выстилка кишечника покрыта защитным слоем слизи, который задерживает патогены и сводит к минимуму прямой контакт микроорганизмов с эпителием²⁵, улучшает выведение патогенов из кишечника²², а также создает подходящую среду для роста кишечных бактерий, колонизации и взаимодействия с клетками иммунной системы.^{20,26,27} У новорожденных детей эпителиальный барьер развит еще не до конца, и критический период его развития приходится на грудной возраст.³

3. Развитие иммунной системы

Иммунологический гомеостаз зависит от сбалансированной индигенной микробиоты кишечника, а также подходящего времени и количества поступающих с пищей антигенов. Микробиота кишечника играет ключевую роль, способствуя развитию иммунной системы

слизистых оболочек и врожденной иммунной системы в грудном возрасте (и направляя это развитие).^{3,6,9,28} Эта роль также включает формирование и регуляцию поверхностного барьера в кишечнике.³

Кроме этого, микробиота кишечника имеет ключевое значение для развития адаптивной иммунной системы, в частности:³

- развития сигнальной системы ключевых субпопуляций лимфоцитов в кишечнике (например, В-клеток, Т-эффекторных клеток [Т-хелперов, Th] и регуляторных Т-клеток [Treg]);
- установления соотношения между эффекторными клетками Th1 и Th2, которое определяет системные иммунные реакции.

Животные модели указывают на связь между внешним видом и миграцией содержащих муцин бокаловидных клеток и активацией иммунной системы колонизирующими микроорганизмами. В здоровом кишечнике толщина слизистого барьера в два раза больше, чем в кишечнике, свободном от бактерий.²⁹ Более того, микробиота оказывает влияние на развитие кишечника благодаря своей роли в формировании устойчивой капиллярной сети ворсинок (и, соответственно, здоровой сети кровеносных сосудов в кишечнике).¹⁴

Иммунная система грудного ребенка является еще незрелой, наблюдается сдвиг в сторону доминирования реакции Th2 (это обусловлено необходимостью сохранения беременности в ходе гестационного периода). Первые несколько месяцев после рождения представляют собой период повышенной предрасположенности к инфекциям, которая будет сохраняться вплоть до достижения иммунной системой зрелости в соответствующем возрасте.³ Предполагается, что контакты с различными микроорганизмами в окружающей среде играют важную роль в этом процессе созревания. В научной литературе имеются указания на то, что специфические ранние контакты кишечника с различными

микроорганизмами снижают риск развития в раннем возрасте воспалительных, аутоиммунных и атопических заболеваний (например, экземы и астмы).³

4. Другие функции

Микробиота кишечника участвует в обеспечении и поддержании кишечного гомеостаза¹⁰, энергетического гомеостаза²⁶, а также сенсорной и моторной функций ЖК тракта.¹

Имеется все больше доказательств наличия взаимозависимости между микробиотой кишечника, психологическим благополучием и поведением (включая настроение и ответную реакцию на стресс) посредством связи кишечник-мозг.^{26,30} Результаты некоторых исследований указывают на наличие связи между патологией кишечника и психологическими нарушениями (например, депрессией).³⁰



Рисунок 5. Полезные функции микробиоты кишечника^{1,3,6,9,20,26,30}

Значение микробиоты кишечника для здоровья и общего благополучия

Взаимосвязь между микробиотой кишечника, состоянием здоровья и заболеваниями является очевидной уже на самых ранних этапах жизни и продолжает сохраняться по мере роста и развития ребенка.^{3,20}

Здоровому кишечнику свойственно наличие разнородной, сбалансированной, стабильной и эффективно функционирующей экосистемы, образованной микроорганизмами (**Рисунок 6**). На данный момент все более очевидным является тот факт, что отклонения в сложном равновесии микробиоты кишечника

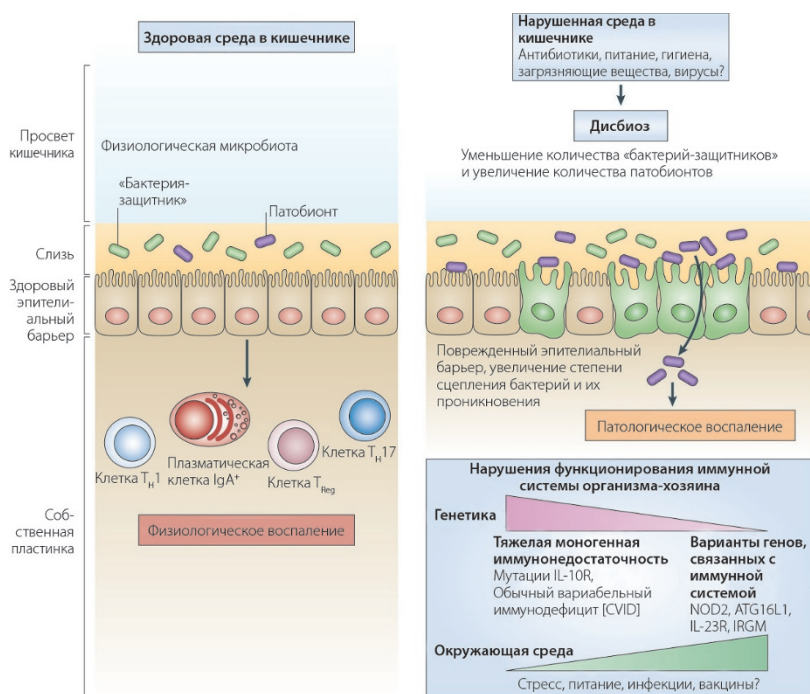


Рисунок 6. Сравнение здоровой и нарушенной микросреды кишечника

Печатается с разрешения «Макмиллан Паблишерс Лтд» (Macmillan Publishers Ltd): [NATURE REVIEWS IMMUNOLOGY] (Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. Nat Rev Immunol. 2010; 10:735–744, авторское право 2010.

сопровожаются развитием различных нарушений, включая нарушения метаболического, иммунологического и даже психологического/поведенческого характера.²⁰ Нарушения или дисбаланс в сообществах микроорганизмов кишечника часто называют «дисбиозом» (это давно известный термин, к которому проявляется все больше интереса в свете все более активных исследований того, как микробиота кишечника влияет на состояние здоровья и патологические процессы).

Непосредственное воздействие дисбиоза на состояние здоровья растущего ребенка может проявиться в большей подверженности развитию инфекций, возникновению колик и общего дискомфорта в области пищеварительного тракта. Однако дисбиоз может также увеличить риск развития целого ряда других заболеваний и состояний, как например: аллергия, аутоиммунные заболевания, пищевая непереносимость, нарушения пищеварения (например, синдром раздраженного кишечника [СРК]), аутизм. В более длительной перспективе может также увеличиться риск развития ожирения, диабета и психологических нарушений (включая тревожное расстройство и депрессию).^{1,7,12,20,22,24,31–33} Приведенный здесь длинный список отражает широкий спектр функций микробиоты кишечника.

В большинстве случаев точную природу взаимосвязи между дисбиозом и развитием патологических состояний (а также то, что именно является причиной, а что — следствием) еще предстоит выяснить.^{3,24} Тем не менее, все более увеличивающийся пласт научной литературы подтверждает наличие прямой взаимосвязи. Это подчеркивает важность развития и поддержания здорового кишечника в грудном возрасте, что также способствует общему состоянию здоровья и благополучия.

1. Аллергия

Степень распространенности аллергии у детей грудного возраста составляет около 10 % (при отсутствии аллергии в семейном анамнезе) и до 20–30 % (при наличии аллергии у кого-либо из ближайших родственников ребенка).³⁴ У новорожденных (которым свойственна

незрелость врожденной и адаптивной иммунной системы) не всегда может иметь место адекватный иммунный ответ. В течение первых месяцев и лет жизни иммунная система слизистой оболочки постепенно достигает зрелости параллельно с развитием микробиоты кишечника ребенка²⁰, которая, по всей видимости, модулирует иммунную и воспалительную системные реакции³⁴, обеспечивая все более эффективную защиту от антигенов в окружающей среде.²⁰

Гиперчувствительность иммунной системы приводит к развитию аллергических реакций, когда обычно безвредные вещества из окружающей среды (называемые аллергенами) провоцируют реакцию со стороны иммунной системы. Эти реакции носят приобретенный характер и приводят к избыточной активации тучных клеток и базофилов иммуноглобулином E (IgE).³

В ходе исследований было продемонстрировано, что у детей грудного и младшего возраста с аллергией наблюдается другая структура микробиоты кишечника, отличная от той, что имеется у детей, не страдающих аллергией. Характерным признаком является значительно отличающееся содержание представителей рода бифидобактерий.^{6,28} В странах Запада (где более высокий уровень гигиены, по всей видимости, повлек изменения в микробиоте кишечника у грудных детей) в последние годы значительно увеличилась распространенность аллергических состояний³⁵, еще более подтверждая теорию о том, что микробиота кишечника взаимосвязана с развитием иммунной системы.

2. Развитие метаболических нарушений

Как уже упоминалось ранее, микробиота кишечника играет ключевую роль при переваривании пищи и переработке питательных веществ. При сбоях в микробиоте нарушаются также и механизмы метаболизма (в том числе и те, которые связаны с получением питательных веществ). Было доказано, что такие нарушения связаны с развитием ожирения и резистентности к инсулину.^{1,36,37} Некоторые исследования предполагают, что нарушения в составе микробиоты кишечника могут увеличивать эффективность преобразования пищи, обеспечивая организм-хозяин большим количеством пригодной к

использованию энергии в виде КЦЖК и сахаров, которые эффективно откладываются в виде жира.¹ В ходе одного исследования трансплантации микробиоты кишечника от худых людей реципиентам с метаболическим синдромом было продемонстрировано значительное улучшение чувствительности к инсулину через 6 недель после процедуры.³⁷ Неясным, однако, остается то, являются ли нарушения в составе микробиоты прямой причиной развития ожирения и резистентности к инсулину, либо же они являются просто последствиями нездоровых изменений в питании.¹

Также была продемонстрирована взаимосвязь между недостаточным разнообразием микробиоты кишечника и развитием метаболических нарушений (например, ожирения и диабета 2-го типа). Помимо этого наблюдалась корреляция между нарушенным соотношением между микроорганизмами и увеличенной резистентностью к инсулину.³⁶ Более того, недавно было показано, что определенные лекарственные препараты, применяемые пациентами с диабетом 2-го типа, работают благодаря воздействию на микробиоту кишечника.³⁸ Дисбиоз может также быть взаимосвязан с неалкогольным стеатозом (жировой инфильтрацией) печени и метаболическим синдромом. Исследования на животных, а также пилотные исследования на людях показали, что использование пробиотиков с целью модулирования микробиоты кишечника может быть перспективным дополнительным инструментом в терапевтической практике.³⁹

3. Развитие мозга, поведение и настроение

Было показано, что колонизация микроорганизмами у грудных детей происходит параллельно с ключевыми этапами развития нервной системы. Есть некоторые свидетельства того, что нарушения процесса колонизации могут быть взаимосвязаны с нарушениями функционирования центральной нервной системы (что потенциально может привести к нежелательным последствиям со стороны психического здоровья на более поздних этапах жизни).³²

Помимо этого, имеется все больше свидетельств того, что живущие в кишечнике микроорганизмы могут напрямую взаимодействовать с нейрофизиологической системой организма-хозяина и влиять на его поведение, настроение, реакцию на стресс и психологическое здоровье (в том числе на развитие тревожного расстройства и депрессии) посредством связи кишечник-мозг. По всей видимости, в данном случае имеет место сложная взаимосвязь между действиями иммунного и неиммунного характера.³⁰

Делались предположения о том, что микробиота кишечника может оказывать влияние на вероятность развития у детей аутизма. Хотя такая взаимосвязь является в некоторой степени гипотетической, у детей с симптомами аутизма часто отмечаются жалобы со стороны ЖК тракта. Также у детей с аутизмом наблюдаются значительные отличия в составе бактериального сообщества в кишечнике по сравнению с детьми, не страдающими аутизмом.³³ У детей с расстройствами аутистического спектра часто отмечается прохождение в прошлом нескольких курсов антибиотиков, нарушающих равновесие живущих в кишечнике бактерий-комменсалов.³³

Терапевтический подход

Улучшение понимания того, какую роль играет микробиота кишечника в норме и при патологических состояниях, создает цель для рационального терапевтического воздействия.²⁰ Факты говорят о том, что медицинские научные исследования не должны быть сосредоточены только лишь на лечении нарушений в кишечнике, но также должны больше концентрироваться на поддержании его здоровья (с помощью первичной или вторичной профилактики).¹ Таким образом, одной из все более распространенных стратегий лечения таких нарушений является целенаправленное модулирование состава микробиоты кишечника с использованием пробиотиков, пребиотиков, антимикробных препаратов или процедур фекальной трансплантации для способствования формированию более здоровой по составу микробиоты^{5,12,40} (см. **Главу 4**).

Заболевания, которые могут быть связаны с нарушениями микробиоты кишечника^{1,7,12,20,22,24,31–33}

На раннем этапе жизни:

- некротизирующий энтероколит (НЭК);
- колики;
- ЖК инфекции;
- запор/диарея;
- целиакия;
- диарея, связанная с приемом антибиотиков;
- аллергия.

От грудного до взрослого возраста:

- атопия (аллергия) и астма;
- целиакия;
- рак толстой кишки;
- диабет (1-го и 2-го типов);
- ЖК инфекции;
- неалкогольный стеатоз (жировая инфильтрация) печени;
- ожирение;
- психологические нарушения;
- ревматоидный артрит;
- воспалительное заболевание кишечника (ВЗК);
- синдром раздраженного кишечника (СРК).

Главные моменты данной главы

1. Микроорганизмы колонизируют практически все поверхности организма. Больше всего их в кишечнике.
2. Одними из основных функций микробиоты кишечника являются улучшение переваривания пищи и выработка важных питательных веществ (например, КЦЖК, целого ряда витаминов и аминокислот).
3. Микробиота кишечника выполняет питательную, метаболическую, физиологическую, иммунологическую и другие функции, а также участвует в развитии и поддержании кишечного барьера.
4. Адекватный состав и разнообразие микробиоты кишечника необходимы для поддержания здоровья и общего благополучия.
5. Микробиота кишечника играет ключевую роль на раннем этапе развития иммунной системы кишечника, обучая ее различать микробов-комменсалов от патогенных микроорганизмов.
6. Отклонения от нормы в микробиоте кишечника часто оказывают влияние на развитие иммунных реакций и повышают риск возникновения аллергии.
7. Дисбиоз может также быть связан с такими нарушениями у грудных детей, как колики, ЖК инфекции, запоры, диарея и НЭК.
8. Последствия дисбиоза в грудном возрасте на более поздних этапах жизни могут включать атопические нарушения, целиакию, ожирение, диабет и аутоиммунные заболевания.

Источники и дополнительная литература

1. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011;6:209–240.
2. Beck JM. ABCs of the lung microbiome. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11 Suppl 1:S3–S6.
3. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes.* 2010;1:367–382.
4. Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014;6:237ra65.
5. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 4:8–11.
6. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr.* 2010;103:1539–1544.
7. Lee KN, Lee, OY. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20:8886–8897.
8. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464:59–65.
9. Purchiaroni F, Tortora A, Gabrielli M, et al. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:323–333.

10. Munyaka P, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Frontiers in Pediatrics*. 2014;2:109.
11. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol*. 2013;21:167–73.
12. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013;6:295–308.
13. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr*. 2006;25:361–368.
14. Knol J, Scholtens P, Kafka C, et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:36–42.
15. Marchesi JR. Human distal gut microbiome. *Environ Microbiol*. 2011;13:3088–3102.
16. Franzosa EA, Morgan XC, Segata N, et al. Relating the metatranscriptome and metagenome of the human gut. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:E2329–E2338.
17. Zoetendal EG, Akkermans ADL, Akkermans-van Vliet WM, et al. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract. *Microb Ecol Health Dis*. 2001;13:129–134.
18. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*. 2007;5:e177.
19. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol*. 2014;5:494.

20. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25:428–438.
21. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol.* 2012;3:425–427.
22. Binns N. International Life Sciences Institute (ILSI) Europe: Concise Monograph Series. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. Available at: [http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ILSI_\(ing\).pdf](http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ILSI_(ing).pdf).
23. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, et al. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol.* 2013;24:160–168.
24. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature.* 2012;489:242–9.
25. McDermott A, Huffnagle B. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology.* 2013;142:24–31.
26. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med.* 2011;9:24.
27. Aramugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;473:174–180.
28. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal *Bifidobacterium* species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71:2318–2324.

29. Deplancke B, Gaskins HR. Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:1131S–1141S.
30. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: How bacterial production and utilization of neurochemicals influence behaviour. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003726.
31. Foster J, Neufeld K. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013;36:305–12.
32. Borre Y, O’Keefe GW, Clarke G, et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med.* 2014;20:509–518.
33. Parracho H, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol.* 2005;54:987–991.
34. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J.* 2015;8:4.
35. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut.* 2007;56: 661–667.
36. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 2013;500:541–546.

37. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterol.* 2012;143:913–916.e7.
38. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut.* 2014;63:1513–1521.
39. Paoletta G, Mandato C, Pierri L, et al. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20:15518–15531.
40. Kapel N, Thomas M, Corcos O, et al. Practical implementation of faecal transplantation. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20: 1098–1105.

Глава 3

Ранняя колонизация кишечника

Значение ранней колонизации кишечника у грудных детей

Еще до конца не понятно, как процессы ранней колонизации влияют на состав микробиоты взрослого человека в будущем. Однако имеется все больше свидетельств того, что процесс колонизации микроорганизмами и формирования оптимальных симбиотических отношений между организмом-хозяином и микроорганизмами в раннем грудном возрасте оказывает огромное влияние на состояние здоровья как на раннем этапе, так и на протяжении всей жизни. Это достигается посредством положительного воздействия на созревание кишечника, развитие иммунной системы, физиологические функции и метаболизм.¹

С другой стороны, как говорится в **Главе 2**, все большее количество фактов свидетельствует о том, что дисбаланс или нарушения численности и разнообразия микробиоты кишечника у грудного ребенка (независимо от причины их возникновения) могут быть взаимосвязаны с широким кругом заболеваний и нарушений. Они могут иметь место как в короткой, так и в более длительной перспективе (в том числе, речь идет об иммунных и метаболических нарушениях и атопических заболеваниях).² Поэтому более глубокое понимание процессов колонизации кишечника и становления микробиоты представляет не просто чисто академический интерес, но имеет потенциально огромное практическое значение³, и подчеркивает необходимость становления и поддержания здоровой микробиоты кишечника в грудном возрасте.

Формирование микробиоты кишечника на раннем этапе жизни

1. Беременность

Кишечник проходит этап интенсивного развития в утробе матери; это развитие зависит от генетических факторов, а также от факторов, влияющих на мать ребенка (включая состояние ее здоровья и пищевой статус).^{1,4}

До недавнего времени считалось, что ЖК тракт развивающегося плода стерилен. Однако за последние десять лет было обнаружено несколько видов бактерий-комменсалов, имеющих в небольшом количестве в пуповинной крови, амниотической жидкости, плаценте и меконии^{5,6}, что указывает на незначительные контакты с микроорганизмами в утробе матери.^{5,7} Однако некоторые исследования указывают на более выраженную бактериальную колонизацию амниотической жидкости у женщин в случае преждевременных родов. Исходя из этого факта, можно предположить наличие взаимосвязи между количеством бактерий в амниотической жидкости и гестационным возрастом на момент родов.⁸

Пренатальные факторы, влияющие на мать — это факторы, которые могут повлиять на послеродовое развитие микробиоты кишечника и иммунной системы грудного ребенка. Они включают стресс, питание (включая прием пищевых добавок) на поздних сроках беременности, индекс массы тела матери, курение и социально-экономическое положение.^{2,7}

2. Роды

Во время и непосредственно после родов в организм грудного ребенка попадают первые бактерии, что знаменует начало становления в кишечнике образованной микроорганизмами экосистемы⁴ (**Рисунок 7** и **Рисунок 8**). Первоначальная колонизация кишечника грудного ребенка, по всей видимости, происходит главным образом в результате контакта с микроорганизмами в окружающей среде (включая микроорганизмы вагинальной, фекальной и кожной микробиоты матери).^{1,7,9,10}

Состав микробиоты кишечника грудного ребенка зависит от способа родоразрешения. У детей, рожденных естественным путем, наблюдается сходство с микробиотой родового канала и кишечника. У тех же детей, которые появились на свет в результате кесарева сечения, состав микробиоты обычно больше напоминает набор микроорганизмов кожи матери и госпитальной среды, что обусловлено контактом с персоналом больницы и

другими новорожденными.^{2,9–12} У детей, появившихся на свет с помощью кесарева сечения, отмечается меньшее разнообразие и более низкое общее количество бактерий (по сравнению с детьми, родившимися естественным путем). При этом отмечается более высокое содержание стафилококков, коринебактерий, представителей рода пропионовокислых бактерий, а также низкое количество или отсутствие бифидобактерий.¹¹

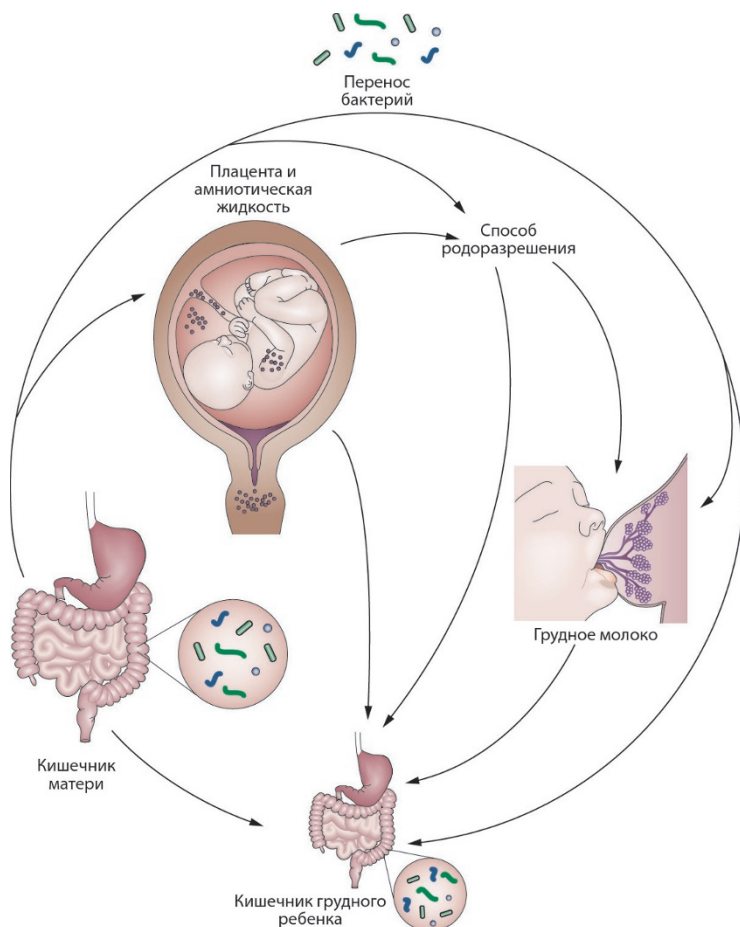


Рисунок 7. Передающиеся от матери микроорганизмы переносятся во время беременности, родов, а также грудного вскармливания

Печатается с разрешения «Макмиллан Паблишерс Лтд» (Macmillan Publishers Ltd): [NATURE REVIEWS GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY] (Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012;9:565–576.

Профилактические антибиотики (стандарт лечения во многих странах мира и согласно многим рекомендациям по проведению кесарева сечения), а также меньшая распространенность грудного вскармливания тоже могут сыграть свою роль в нарушении состава микробиоты у детей, появившихся на свет в результате кесарева сечения.⁶ Эти нарушения способствуют более низкому содержанию бифидобактерий. Позднее начало грудного вскармливания может также способствовать отклонениям от нормы в процессе колонизации.⁶

Было установлено, что микробиота кишечника детей, появившихся на свет с помощью кесарева сечения, в конечном итоге достигает такого же уровня стабильности и разнообразия, какой наблюдается у их сверстников, рожденных естественным путем.¹¹ Однако отклонения от нормы в процессе колонизации имеют место во время критического периода развития иммунной системы и обмена веществ. Таким образом, у детей, рожденных с помощью кесарева сечения, могут наблюдаться определенные последствия в длительной перспективе. В ходе некоторых исследований было выяснено, что связанные с микроорганизмами отклонения у детей, появившихся на свет с помощью кесарева сечения, могут позднее быть связаны с повышенным риском развития ряда заболеваний, в том числе астмы, экземы, аллергии, ожирения, хронических воспалительных заболеваний, связанных с иммунной реакцией, и диабета 1-го типа.^{2,13}

3. Грудной возраст: 0–12 месяцев

Ребенок контактирует с микробиотой кожи и полости рта матери при первом контакте сразу же после родов.² На процесс колонизации кишечника также влияют патогены, имеющиеся в больничной среде.¹⁴ Свой вклад в формирование микробиоты кишечника делают даже вдыхаемые микроорганизмы, попадающие в кишечник через носоглотку и верхние дыхательные пути.¹⁵

Ранний контакт с микроорганизмами посредством грудного молока или детских смесей является центральным фактором, влияющим на состав микробиоты кишечника ^{1,6,9} (см. **Главу 4**).

Грудное молоко содержит «пребиотические» олигосахариды — растворимые, но не переваривающиеся углеводы, которые достигают толстого кишечника в неизменном виде и избирательно стимулируют рост тех бактерий в кишечнике, которые могут оказать положительное влияние на здоровье ребенка.⁶

Значительную роль играют также имеющиеся в грудном молоке бактерии (в том числе, бифидобактерии, стафилококки, стрептококки и молочнокислые бактерии).^{6,16} Предполагается, что микроорганизмы попадают в грудное молоко посредством эндогенных путей и/или благодаря контакту соска и грудного ребенка после того, как ребенок уже контактировал в ходе родов с микробиотой родового канала и фекальной микробиотой.⁶ Если сравнивать с детьми, которых кормят исключительно грудью, то у находящихся на искусственном вскармливании грудных детей наблюдается меньшее разнообразие популяций бифидобактерий.¹⁷

После первоначальной инокуляции и колонизации бактериями начинают происходить быстрые и значительные изменения в плане количества и разнообразия микробов, обусловленные тем, что ребенок контактирует с широким спектром микроорганизмов в окружающей среде. Это в конечном итоге приводит к формированию уникальной и стабильной экосистемы микроорганизмов в кишечнике^{1,18} (см. **Главу 4**).

Следующим важным этапом в развитии микробиоты кишечника грудного ребенка является начало приема твердой пищи.¹¹ В развитых странах обычно после 4–6 месяцев исключительно молочного питания ребенок начинает постепенно получать твердую пищу, включая фрукты, овощи и злаки. Все они содержат *нерастворимые* и *неперевариваемые* углеводы.⁶ Начало приема таких более сложных видов пищи способствует колонизации кишечника грудного ребенка все большим количеством бактерий при большем их разнообразии.⁶

4. Возраст от 1 года до 3 лет

В течение этого периода продолжает формироваться микробиота кишечника (в соответствии с разнообразным питанием твердой пищей).¹⁹ Примерно к 3-летнему возрасту разнообразие и вариабельность микробиоты кишечника стабилизируется и уже больше напоминает микробиоту взрослого человека.^{4,6,9,20,21} После этого в микробиоте кишечника могут по-прежнему происходить временные нарушения, которые могут быть обусловлены, в частности, питанием, заболеваниями или приемом лекарств.¹⁹

Общие факторы, влияющие на раннюю колонизацию

В ходе выделенных ранее этапов развития на колонизацию и развитие микробиоты кишечника на раннем этапе жизни может оказывать влияние целый ряд других физиологических и культурных факторов, а также факторов окружающей среды (**Рисунок 8**).^{1,18} Эти факторы могут включать генетическую предрасположенность, размер семьи (наличие других братьев и сестер), культурные аспекты, географическое положение (проживание в развитых или в развивающихся странах, в городе или в сельских условиях), ранние контакты с животными, санитарные условия, инфекции и использование антибиотиков, а также гестационный возраст.^{2,6,7,11,19,22}



Рисунок 8. Источники колонизации микроорганизмами и факторы, влияющие на развитие микробиоты кишечника на раннем этапе жизни

Влияние беременности на микробиоту кишечника матери

В ходе беременности в организме матери происходит множество изменений гормонального, иммунологического и метаболического характера. В течение первых трех месяцев беременности возрастает содержание жира в организме матери, что предположительно подготавливает ее к увеличившимся энергетическим потребностям в период беременности и грудного вскармливания. Кроме того, на более поздних сроках беременности наблюдается снижение чувствительности к инсулину. Это явление может быть связано с изменениями иммунного статуса.²³ Параллельно с этим между первым и третьим триместром беременности наблюдается увеличение бактериальной обсемененности в кишечнике, что сопровождается значительным ремоделированием состава

микробиоты и соответственным уменьшением разнообразия микроорганизмов в кишечнике матери. К третьему триместру между беременными женщинами наблюдаются большие различия в плане состава микробиоты кишечника.²³

Недавно полученные факты указывают на то, что в отсутствие беременности нарушения микробиоты кишечника играют ключевую роль в процессе развития метаболических нарушений (включая воспаление, набор излишней массы тела и снижение чувствительности к инсулину). Во время беременности же точная природа взаимосвязей и механизмов остается менее понятной (хотя некоторые доклинические данные указывают на наличие связи между изменениями в микробиоте кишечника матери и метаболическим/иммунным статусом).²³

Действие антибиотиков на микробиоту грудного ребенка

Была продемонстрирована четкая взаимосвязь между применением антибиотиков на грудных детях и нарушениями микробиоты.^{2,6,24} Однако ввиду различий в специфичности антибиотиков, дозировке, длительности курса лечения и способах введения эти изменения сложно предсказать или интерпретировать.⁶

В ходе исследований было показано, что около трети видов бактерий в составе микробиоты могут пострадать при прохождении курса определенных антибиотиков. Эти значительные изменения могут сохраняться у грудных детей в течение нескольких недель или даже месяцев.^{24,25} В целом, лечение антибиотиками, по всей видимости, вызывает отсрочки и нарушения в нормальных процессах ранней колонизации бифидобактериями и лактобациллами, а также создает возможности для избыточного роста определенных видов (например, протеобактерий).^{2,6,26} Недавно полученные данные указывают на то, что состав микробиоты не восстанавливается в течение 4 недель, и восстанавливается только частично в течение 8 недель, при этом действия в длительной перспективе не известны.²⁶

Задержка колонизации кишечника и изменение состава микробиоты также наблюдались у детей, матери которых

проходили курс лечения антибиотиками в ходе перинатального периода и/или во время грудного вскармливания.^{2,6} Однако стоит отметить, что такие изменения, по всей видимости, проходят после начала приема твердой пищи.⁶

Как упоминалось в **Главе 2**, хотя вызываемые антибиотиками изменения микробиоты преимущественно носят временный характер, все же имеются свидетельства того, что даже эти временные изменения могут быть связаны с развитием иммунных и прочих нарушений в более длительной перспективе.⁶

Недоношенные дети и дети с низкой массой тела при рождении

Более короткая длительность беременности, по-видимому, связана с более поздней колонизацией кишечника и недостаточной разнородностью микробиоты после рождения. В частности, отмечается более низкая доля полезных бифидобактерий по сравнению с аналогичными показателями у доношенных детей. Это может быть как причиной, так и следствием преждевременных родов.^{2,6,11,27,28}

Факторами, которые могут повлечь отставание или нарушения бактериальной колонизации у недоношенных детей, в дополнение к незрелости структуры кишечника и иммунной реакции слизистой оболочки²⁷, могут являться частое использование полного парентерального питания²⁷, запоздалое энтеральное питание²⁹, асептические условия в отделении интенсивной терапии для новорожденных^{6,27,30}, частое использование антибиотиков в послеродовой период^{6,29,30}, а также другие факторы, как например: продолжительный разрыв околоплодных оболочек и контакт с патогенами внешней среды.²⁹ Кроме того, антибиотики чаще используются во время родов и кесарева сечения у преждевременно рожаящих матерей, что может повлиять на колонизацию при рождении.^{3,31} Было выяснено, что введение однократной дозы антибиотика матери во время родов оказывает, по меньшей мере, такое же действие в плане нарушения колонизации кишечника ребенка микроорганизмами, как и многократные дозы антибиотика, применяемые после родов.^{3,31}

Нарушение микробиоты кишечника связывают с развитием сепсиса новорожденных, а также с рядом ЖК нарушений у грудного ребенка, включая НЭК.^{6,32–38} Ключевыми факторами, способствующими этому, считаются, в частности, раннее эмпирическое использование антибиотиков, которое вызывает устойчивое подавление разнообразия микробиоты и повышение риска возобновляющегося избыточного роста патогенов, что сопровождается также чрезмерными и неконтролируемыми реакциями со стороны еще не до конца развитой иммунной системы.^{27,33,34} Более того, прохождение недоношенными грудными детьми более длительного курса лечения антибиотиками в послеродовом периоде связано с повышенным риском НЭК.³⁹ У недоношенных детей с сепсисом или НЭК наблюдалась высокая распространенность определенных патогенов.^{27,34,37,38}

Наряду с потенциальным влиянием на заболеваемость и смертность у недоношенных детей³⁶, отставание в формировании микробиоты кишечника может быть связано с определенными последствиями в более длительной перспективе (например, с нарушениями функционирования иммунной системы, аллергией и отставанием в развитии нервной системы).²¹ Помимо этого, у детей с низкой массой тела при рождении может наблюдаться более высокий риск ожирения и метаболических нарушений на более поздних этапах жизни (что, по всей видимости, взаимосвязано с микробиотой кишечника грудного ребенка).²¹

Большой мета-анализ исследований, проведенных с участием недоношенных детей, указывает на то, что способствование формированию микробиоты кишечника с помощью пробиотиков снижает риск возникновения непереносимости пищи, НЭК, а также риск продолжительной госпитализации и общую смертность.²⁹ В ходе исследований была продемонстрирована положительная взаимосвязь между разнообразием микробиоты кишечника и здоровым набором массы тела ребенком. Это дает основания предполагать, что поддержка развития микробиоты кишечника может способствовать достижению преждевременно рожденными детьми такого же роста. Однако такие предположения еще должны быть однозначно подтверждены.⁶

Главные моменты данной главы

1. То, как формируется микробиота кишечника на раннем этапе жизни, может оказывать значительное влияние на здоровье и общее благополучие грудного ребенка. Дисбиоз в грудном возрасте может быть связан с целым рядом краткосрочных нарушений (включая ЖК инфекции, колики, запоры и общий дискомфорт в области пищеварительного тракта).
2. Факты свидетельствуют о том, что незначительные контакты с бактериями могут иметь место уже до рождения (через амниотическую жидкость и плаценту), но, в основном, процесс колонизации проходит во время или после родов посредством контакта с матерью и с окружающей средой.
3. Грудное вскармливание играет важную роль в развитии микробиоты кишечника.
4. Бифидобактерии — это ключевой род бактерий для грудных детей. Большей частью, отклонения от нормальной, стабильной микробиоты кишечника у грудных детей связаны с уменьшением содержания бифидобактерий.
5. Начало приема твердой пищи в возрасте от 4 до 6 месяцев является второй важной вехой в процессе развития микробиоты кишечника. Результатом этого является увеличение числа и разнообразия различных видов микроорганизмов.
6. На развитие микробиоты кишечника у грудного ребенка оказывает влияние множество факторов: дородовых (например, индекс массы тела матери и длительность беременности), связанных с родами (например, способ родоразрешения) и послеродовых (например, способ кормления, использование антибиотиков и семейная среда ребенка).

Источники и дополнительная литература

1. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days – intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25:428–438.
2. Munyaka P, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Front Pediatr.* 2014;2:109.
3. DiGiulio DB. Prematurity and perinatal antibiotics: a tale of two factors influencing development of the neonatal gut microbiota. *J Pediatr.* 2015;166:515–517.
4. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5:e177.
5. Thum C, Cookson AL, Otter DE, et al. Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? *J Nutr.* 2012;142:1921–1928.
6. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol.* 2012;3:425–427.
7. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes.* 2010;1(4):367-382.
8. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8:435–454.
9. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 4:8–11.

10. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, et al. Transmission of intestinal *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* strains from mother to infant, determined by multilocus sequencing typing and amplified fragment length polymorphism. *Appl Environ Microbiol.* 2011;77:6788–6793.
11. Clarke G, O'Mahony SM, Dinan TG, Cryan JF. Priming for health: gut microbiota acquired in early life regulates physiology, brain and behaviour. *Acta Paediatrica.* 2014;103:812–819.
12. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, et al. Mother-to-infant transmission of intestinal *Bifidobacterial* strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PLoS One.* 2013;8:e78331.
13. Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics.* 2015; 135:e92–e98.
14. Taft DH, Ambalavanan N, Schibler KR, et al. Intestinal microbiota of preterm infants differ over time and between hospitals. *Microbiome.* 2014;2:36.
15. McDermott A, Huffnagle B. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology.* 2013;142:24–31.
16. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal *Bifidobacterium* species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71:2318–2324.
17. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011;6:209–240.

18. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol.* 2013;21:167–173.
19. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol.* 2014;5:494.
20. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6:295–308.
21. Groer MW, Luciano AA, Dishaw LJ, et al. Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. *Microbiome.* 2014;2:38.
22. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr.* 2010;103:1539–1544.
23. Koren O. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell.* 2012;150:470–480.
24. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med.* 2011;9:24.
25. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009;56:80–87.
26. Fouhy F, Guinane CM, Hussey S, et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:5811–5820.

27. Cilieborg MS, Boye M, Sangild PT. Bacterial colonization and gut development in preterm neonates. *Early Hum Dev.* 2012;88 Suppl 1:S41–S49.
28. Rougé C, Goldenberg O, Ferraris L, et al. Investigation of the intestinal microbiota in preterm infants using different methods. *Anaerobe.* 2010;16:362–370.
29. Unger S, Stintzi A, Shah P, Mack D, O'Connor DL. Gut microbiota of the very-low-birth-weight infant. *Pediatr Res.* 2015;77: 205–213.
30. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr.* 2006;25:361–368.
31. Arbolea S, Sánchez B, Milani C, et al. Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *J Pediatr.* 2015;166:538–44.
32. Aujoulat F, Roudière L, Picaud JC, et al. Temporal dynamics of the very premature infant gut dominant microbiota. *BMC Microbiol.* 2014;14:2320.
33. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, et al. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of Enterobacter. *J Pediatr.* 2014;165:23–29.
34. Madan JC, Salari RC, Saxena D, et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97:F456–F462.
35. Mai V, Young CM, Ukhanova M, et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One.* 2011;6:e20647.

36. Morrow AL, Lagomarcino AJ, Schibler KR, et al. Early microbial and metabolomic signatures predict later onset of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Microbiome*. 2013;1:13.
37. Torrazza RM, Ukhanova M, Wang X, et al. Intestinal microbial ecology and environmental factors affecting necrotizing enterocolitis. *PLoS One*. 2013;8:e83304.
38. Stewart CJ, Marrs EC, Magorrian S, et al. The preterm gut microbiota: changes associated with necrotizing enterocolitis and infection. *Acta Paediatr*. 2012;101:1121–1127.
39. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011;159:720–725.

Глава 4

**Питание и здоровье
кишечника на раннем
этапе жизни**

Как уже упоминалось в **Главе 3**, первый год после рождения является ключевым периодом, когда происходит программирование иммунной системы и формирование микробиоты кишечника на всю оставшуюся жизнь. На состав микробиоты кишечника и целостность кишечного эпителия могут оказывать прямое влияние способ кормления, а также другие факторы, воздействующие на грудного ребенка (например, заболевания или антибиотики).¹

Состав грудного молока

Грудное молоко обеспечивает оптимальное питание для роста и здорового развития, поскольку в нем содержится широкий спектр питательных и защитных веществ в идеальной комбинации для покрытия потребностей грудного ребенка.^{1–3} Грудное вскармливание является одним из факторов, в значительной мере связанных с более низкой частотой возникновения инфекционных заболеваний и аллергии в грудном возрасте и в детстве. Это обусловлено тем, что грудное вскармливание способствует развитию здоровой кишечной и резидентной микробиоты, а также иммунной системы.^{4–8} Грудное вскармливание также связано с оптимальным развитием мозга и глаз.^{6–8}

В длительной перспективе грудное вскармливание также оказывает значительное воздействие на состояние здоровья населения. Грудное молоко оказывает благотворное влияние на всасывание и обмен питательных веществ. Также его связывают с более низким риском возникновения метаболических нарушений (например, ожирения, гипертонии и гиперхолестеринемии) на более поздних этапах жизни.^{6–8}

Состав грудного молока динамически изменяется на протяжении периода лактации (в зависимости от того, в каких питательных веществах нуждается ребенок на конкретном этапе)⁹, и может различаться в зависимости от того, чем питается мать (что подчеркивает значение правильного питания матери ребенка).³ Больше всего в грудном молоке содержится углеводов (преимущественно лактозы и ОС), а также жирных кислот, что

обусловлено основной питательной функцией грудного молока (**Рисунок 9**). Другие компоненты включают олигосахариды грудного молока (ОГМ), микроорганизмы, нуклеотиды, иммуноглобулины, иммунные клетки, цитокины, лизоцим, лактоферрин и прочие иммуномодулирующие факторы.^{1,3}

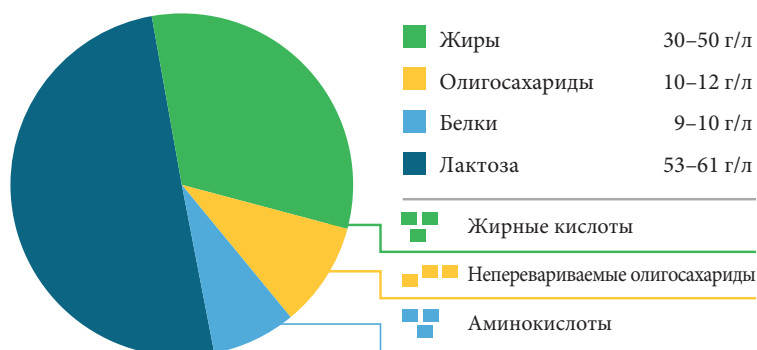


Рисунок 9. Состав грудного молока

По материалам: Newburg DS, Neubauer SH. In: Jensen RG (ed): Human milk composition, Academic Press 1995; 273–349.

Лактоферрин — это гликопротеин, связывающий железо в молоке (а также в кишечнике), ограничивая его доступность для патогенов. Помимо этого, лактоферрин может препятствовать прикреплению патогенов к кишечному барьеру.¹⁰ Цитокины, антитела и лизоцим — это составляющие зрелой иммунной системы. Как и лактоферрин, антитела грудного молока препятствуют прикреплению патогенов к кишечному барьеру. Лизоцим, в свою очередь, может напрямую атаковать стенки бактериальных клеток, а цитокины — уменьшать воспаление в кишечнике (**Таблица 1**). Поскольку развитие адаптивной иммунной системы занимает определенное время, изначально новорожденных защищает врожденная иммунная система кишечника, в функционировании которой участвуют и вышеперечисленные вещества из грудного молока.¹⁰

Таблица 1. Компоненты грудного молока, обладающие иммунологическими свойствами¹¹

Компоненты, обладающие антимикробным действием		
Иммуноглобулины: sIgA, sIgG, sIgM	Гаптокоррин	Лейкоциты и цитокины матери
Лактоферрин, лактоферрицин В и Н	Муцины	sCD14
Лизоцим	Лактадгерин	Комплемент и рецепторы комплемента
Лактопероксидаза	Свободный секреторный компонент	Бета-дефензин-1
Нуклеотид-гидролизующие антитела	ОС и пребиотики	Толл-подобные рецепторы
Каппа-казеин и альфа-лактальбумин	Жирные кислоты	Бифидофактор
Компоненты, важные для толерантности/прайминга		
Цитокины: ИЛ-10 (IL-10) и ТФР-бета (TGF- β)	Антиидиотипические антитела	
Компоненты, важные для развития иммунной системы		
Макрофаги	Факторы роста	Нуклеотиды
Нейтрофилы	Гормоны	Адгезивные молекулы
Лимфоциты	Молочные пептиды	
Цитокины	Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты	
Компоненты, обладающие противовоспалительным действием		
Цитокины: ИЛ-10 (IL-10) и ТФР-бета (TGF- β)	Адгезивные молекулы	Лактоферрин
Антагонист рецепторов ИЛ-10 (IL-10)	Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты	sCD14
рецепторы ТФР-альфа (TGF- α) и ИЛ-6 (IL-6)	Гормоны и факторы роста	Остеопротегерин

ИЛ (IL) — интерлейкин, ОС — олигосахариды, sCD14 — растворимый кластер дифференцировки 14, sIg — сывороточный иммуноглобулин, ТФР (TGF) — трансформирующий фактор роста (фактор роста опухоли)

Грудное молоко содержит также клетки иммунной системы, например макрофаги.¹⁰ В молоке, вырабатываемом непосредственно перед родами и после них (его называют молозивом), в особо большом количестве присутствуют иммунные клетки (наряду с другими составляющими иммунной системы).¹⁰ Помимо того что грудное молоко является источником бактерий-комменсалов и защиты от патогенов, некоторые компоненты грудного молока напрямую стимулируют развитие собственной иммунной системы ребенка.¹

Олигосахариды грудного молока

Были проведены обширные исследования для выяснения полезных свойств ОГМ для здоровья грудного ребенка.² ОГМ в грудном молоке являются примером естественных пребиотиков — неперевариваемых компонентов пищи, которые активно способствуют росту полезных микроорганизмов в кишечнике. ОГМ — это группа, состоящая из более 1000 различных по структуре молекул, способствующих росту специфических бактерий (в особенности, бифидобактерий).⁵ Как уже упоминалось в **Главе 2**, эти бактерии могут использовать ОГМ в качестве источника энергии. В результате ферментации ОГМ в толстом кишечнике бактериями-комменсалами вырабатываются полезные для организма-хозяина побочные продукты (в том числе, КЦЖК).^{12–15} В случае с грудными детьми такое пребиотическое действие считается основным полезным механизмом, поскольку оно способствует формированию здоровой микробиоты кишечника, а также развитию иммунной и метаболической систем.¹⁶ Помимо этого, ОГМ связывают патогены, предотвращая их сцепление с поверхностью слизистой оболочки.^{1,4,12}

Комбинации ОГМ отличаются у разных женщин. Эти различия связаны со специфическими ферментами, кодируемыми небольшим числом известных генов.¹⁷ Имеется четыре известных группы ОГМ, что находится в корреляции с генетической основой системы групп крови Льюиса.¹⁷ Комбинации ОГМ также

различаются на протяжении периода лактации у одной и той же женщины.^{17,18} Таким образом, уровень защиты от патогенов, обусловленный ОГМ, зависит от сложного взаимодействия с такими факторами, как генотип матери, генотип ребенка и контакт ребенка с определенным набором патогенов.¹⁹

Грудное молоко содержит 20–23 г/л (молозиво) и 12–13 г/л (зрелое грудное молоко) свободных ОГМ.²⁰ Это превышает концентрацию ОС в коровьем молоке в 10–100 раз. Более того, структурное разнообразие олигосахаридной фракции грудного молока больше, чем у коровьего молока. ОГМ существуют в различных изомерных формах благодаря наличию разных олигосахаридных ядер и множества участков соединения между ними. Благодаря таким возможностям комбинации, теоретически возможно существование 1000 различных ОГМ.¹⁹

Польза короткоцепочечных жирных кислот

КЦЖК обладают различными полезными свойствами для грудного ребенка, в частности они:

- полезны в качестве легко усваиваемого источника энергии;^{13–15}
- снижают уровень pH в кишечнике, способствуя таким образом росту ряда бактерий-комменсалов (предпочитающих кислую среду) и подавляя колонизацию и рост определенных патогенов;¹³
- активно уменьшают воспаление в кишечнике;²¹
- напрямую взаимодействуют с иммунными клетками, помогая регулировать их активность;⁴
- стимулируют моторику кишечника²¹, что является профилактикой запора и ощущения дискомфорта;
- стимулируют рост и дифференциацию эпителиальных клеток в кишечнике;²¹
- помогают всасывать различные питательные вещества, например кальций и железо.²¹

Микроорганизмы в грудном молоке

В общей сложности в грудном молоке было обнаружено более 200 различных видов бактерий; однако количество культивируемых видов, обнаруживаемых у отдельного человека, значительно меньше (от 2 до 18 различных видов).² Микробиота грудного молока, по всей видимости, содержит «основную» популяцию микроорганизмов (одинаковую для всех женщин), которая дополняется варьирующейся популяцией (разной для каждого человека). Общие роды бактерий включают бифидобактерии, лактобациллы, стафилококки, стрептококки и лактококки.² Было выяснено, что, как и в случае со зрелой микробиотой кишечника, сообщество микроорганизмов в грудном молоке отдельной женщины сохраняет относительную стабильность с течением времени.² На точный состав микробиоты грудного молока могут оказывать влияние различные факторы окружающей среды, в том числе социально-экономического, культурного и генетического характера, а также связанные с питанием и использованием антибиотиков.²

До сих пор точно не ясно, каким именно образом эти бактерии попадают в грудное молоко. Традиционно считалось, что они попадают туда с кожи матери и из полости рта ребенка просто благодаря контакту во время грудного вскармливания (при этом бактерии двигаются в направлении, обратном течению молока).^{2,16} Однако исследования, в ходе которых сравнивались различные штаммы бактерий на коже и в полости рта ребенка со штаммами бактерий в грудном молоке, указывают на то, что должны существовать другие механизмы колонизации грудного молока.² По всей видимости, как минимум некоторые бактерии перемещаются из кишечника матери в грудные железы системным путем (**Рисунок 10**), хотя точные механизмы избирательного захвата и миграции еще предстоит подробно описать.²

Предполагается, что физиологические и гормональные изменения, происходящие во время и после беременности, могут повлиять на проницаемость кишечника. Это способствует захвату определенных бактерий различными иммунными клетками и их транспортировке посредством массовой миграции клеток иммунной системы к молочным железам во время и после беременности (через лимфатическую систему или кровь).²

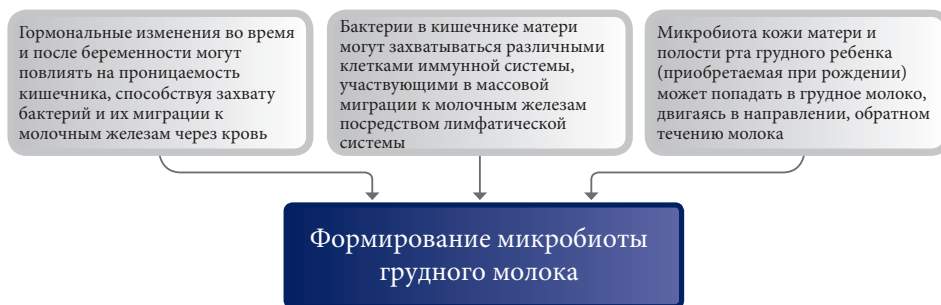


Рисунок 10. Потенциальные механизмы колонизации грудного молока²

Тем не менее, очевиден тот факт, что грудное молоко является важным источником полезных бактерий, которые помогают колонизировать кишечник грудного ребенка и способствуют формированию в нем здоровой микробиоты.²

Дополнение рациона питания пребиотиками, пробиотиками и синбиотиками

Имеется все больше научных и медицинских данных в пользу использования различных методов дополнения рациона питания, способствующих модуляции состава микробиоты, в тех случаях, когда процесс колонизации кишечника происходит с задержками или с нарушениями. Эти задержки и нарушения могут быть вызваны различными факторами, о которых уже говорилось в **Главе 3** (к ним относятся, в том числе, преждевременные роды, кесарево сечение, асептические условия ухода в постнатальном

периоде, использование антибиотиков или необходимость кормления молочными смесями при невозможности грудного вскармливания).^{22–25}

Состав микробиоты кишечника в значительной степени зависит от пищи, поэтому на него можно повлиять различными методами, связанными непосредственно с питанием (в том числе приемом пребиотиков, пробиотиков и синбиотиков).⁵

1. Пребиотики

Пребиотики — это неперевариваемые организмом пищевые углеводы (главным образом олигосахариды), которые доходят до толстого кишечника в неизменном виде и которые способны избирательно стимулировать рост и активность живущих там полезных бактерий-комменсалов.¹ ISAPP (*International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics* [Международная научная ассоциация по изучению пробиотиков и пребиотиков]) дает пребиотикам следующее определение: пребиотики — это избирательно ферментируемые компоненты пищи, которые вызывают специфические изменения в составе и/или активности микробиоты кишечника и таким образом приносят пользу здоровью организма-хозяина. Ввиду их сложности и разнообразия, пребиотические олигосахариды, используемые в качестве компонентов детских молочных смесей, не идентичны ОГМ. Продолжают проводиться исследования для определения того, какие типы олигосахаридов можно использовать в качестве эффективных пребиотиков при вскармливании грудных детей.⁴

На текущий момент большинство данных о действии пребиотиков получено благодаря использованию компонентов пищи или добавок (инулиноподобных фруктанов или галактоолигосахаридов [ГОС]).²⁶ На данный момент директива Европейской комиссии 2006/141/ЕС «О смесях для детского питания первой и второй ступеней» допускает добавление ГОС-ФОС в соотношении 9:1 и в концентрации 0,8 г на 100 мл готового продукта.²⁷ Данная директива также устанавливает, что использование других комбинаций ГОС-ФОС может рассматриваться при соответствии

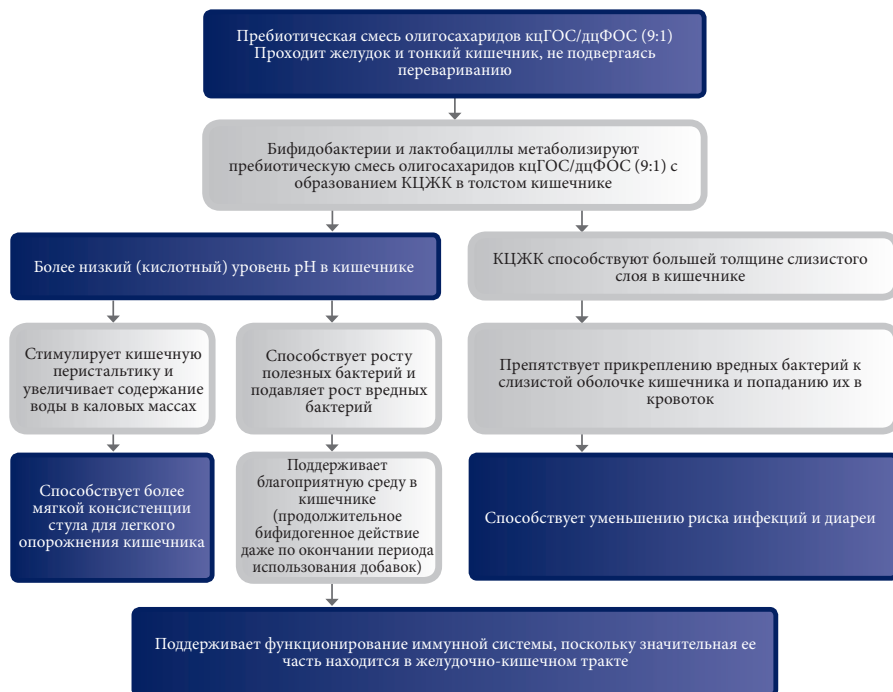
пищевым потребностям здоровых грудных детей (в соответствии с общепризнанными научными данными). Оказываемое действие зависит от специфической структуры и количества вещества-пребиотика в случае с конкретной целевой группой. Данные, полученные при использовании какого-то одного конкретного типа пребиотиков или их смеси, нельзя просто так применять в отношении других веществ-пребиотиков.²⁸

В ходе различных исследований было показано, что при невозможности грудного вскармливания добавление специальных комбинаций олигосахаридов к детским смесям модулирует микробиоту кишечника у грудных детей.³ Сюда входит стимулирование роста полезных бактерий и уменьшение содержания потенциально патогенных бактерий. Это приводит к снижению уровня pH в кишечной среде, а также комбинации КЦЖК с преобладанием уксусной кислоты (> 80 %), за которой следует пропионовая кислота.¹⁶

Было доказано, что у находящихся на искусственном вскармливании детей повышается содержание бифидобактерий в кале при добавлении в детские смеси пребиотиков, в частности, короткоцепочечных ГОС (кцГОС), а также длинноцепочечных ФОС (дцФОС); при этом сила эффекта зависит от дозы. В результате достигается уровень разнообразия микробиоты, аналогичный тому, что наблюдается у детей, которых кормят грудью. Помимо этого, достигается аналогичное содержание КЦЖК в кале, которые являются продуктом метаболической активности бифидобактерий.^{13,29–31} С другой стороны, в результате применения стандартных детских смесей содержание бифидобактерий в кале более напоминает соответствующую картину у взрослых.^{29,30} Использование пребиотических добавок, очевидно, также положительно влияет на метаболическую активность микрофлоры кишечника в целом.³⁰

Помимо этого, пребиотики увеличивают бактериальную массу и способность к осмотическому связыванию воды в просвете кишечника. Благодаря этим действиям увеличивается масса кала и

Роль пребиотической смеси олигосахаридов



дцФОС — длинноцепочечные фруктоолигосахариды, кцГОС — короткоцепочечные галактоолигосахариды, КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты

Рисунок 11. Клинически доказано, что добавление пребиотической смеси олигосахаридов из короткоцепочечных ГОС и длинноцепочечных ФОС (в соотношении 9:1) сохраняет благоприятную среду в кишечнике и поддерживает функционирование пищеварительной и иммунной систем^{31,32,33,34}

частота дефекации, консистенция каловых масс становится более мягкой, что также косвенно способствует сокращению времени прохождения через желудочно-кишечный тракт и снижению риска запоров.¹³

Если говорить о реальном благоприятном воздействии на уровень общего благополучия детей, то в некоторых исследованиях, проводившихся с участием грудных детей с такими состояниями, как атопический дерматит, инфекции и воспаление, у конкретных пребиотиков было выявлено наличие иммуномодулирующих

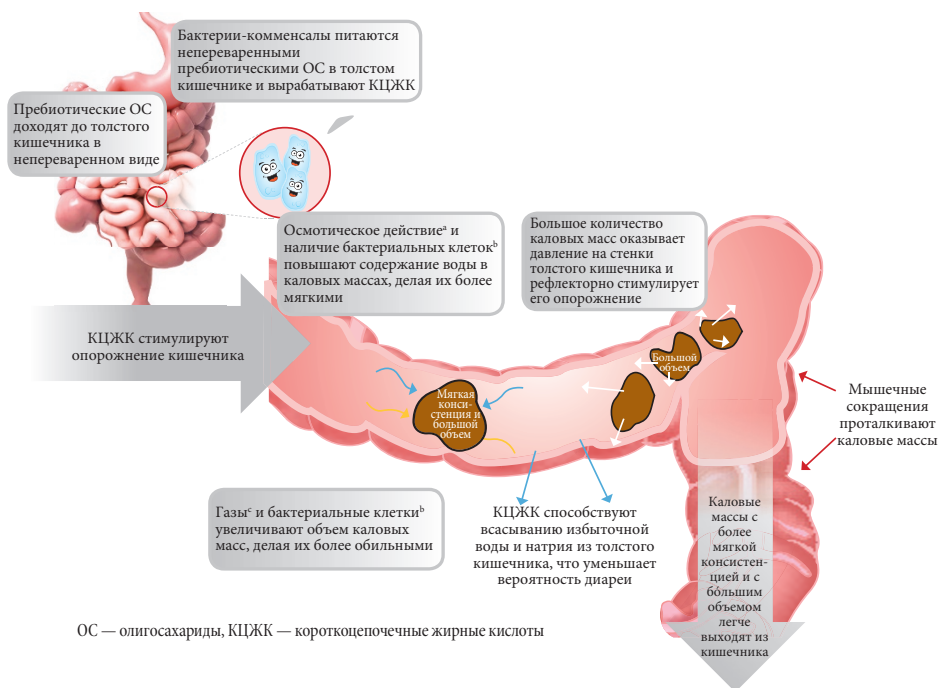


Рисунок 12. Пребиотические олигосахариды положительно влияют на консистенцию каловых масс и их прохождение через кишечник

- ^а Осмотический эффект благодаря расщеплению олигосахаридов на более мелкие молекулы.
- ^б Содержание воды в бактериях является высоким. Бактерии увеличивают фекальную биомассу.
- ^в Вырабатываемые в результате ферментации газы увеличивают массу кала (газы как будто бы «заперты» внутри содержимого кишечника), что стимулирует продвижение этой массы дальше (действует как некий проталкивающий «насос»).

свойств.^{3,20} По результатам некоторых исследований также сообщалось, что прием пребиотических олигосахаридов в составе детских смесей может уменьшить эпизоды плача у грудных детей, страдающих коликами.³⁶

Взаимосвязь между здоровьем микробиоты кишечника и правильным развитием иммунной системы является вероятным объяснением любого наблюдаемого положительного воздействия пребиотиков на иммунную систему.³⁷ Определенную роль может также сыграть способность

олигосахаридов напрямую взаимодействовать с иммунной системой и модулировать ее функции.¹

Меморандум о пребиотиках, составленный комитетом по вопросам питания Европейского общества специалистов в области детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN)³⁸, содержит следующее заключение — согласно имеющимся данным, использование дополнительных кцГОС и дцФОС (9:1) обеспечивает наличие в кале более многочисленных колоний бифидобактерий, улучшает консистенцию каловых масс и частоту опорожнения кишечника. При этом клиническое значение этих данных является неизвестным. Все более укрепляется мнение о том, что ключевой целью с клинической точки зрения является недопущение дисбиоза и приближение показателей микробиоты кишечника (а также соответствующих характеристик каловых масс) к той картине, которая наблюдается у здоровых детей на грудном вскармливании. Клиническая значимость здоровой микробиоты кишечника становится все более очевидной. Например, недавно проведенные клинические исследования показали, что прием грудными детьми кцГОС/дцФОС может являться эффективным способом уменьшения риска развития инфекций и определенных аллергических состояний (например, атопического дерматита).^{38,39}

2. Пробиотики

Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при приеме внутрь в адекватных количествах колонизируют кишечник и оказывают благотворное влияние на организм-хозяина.^{13,40} За последние несколько десятилетий были достигнуты большие успехи в описании конкретных пробиотиков и в понимании того, как и посредством каких механизмов они влияют на состояние здоровья.¹³ Использование пробиотиков среди детей и подростков возросло в три раза за последние 5 лет.³

Пробиотики добавляют в различные продукты питания (главным образом в молочные продукты и детские смеси). Они также доступны в виде биологически активных пищевых добавок в

форме капсул или таблеток.¹⁴ В настоящее время пробиотики, наиболее часто используемые в составе биологически активных пищевых добавок и продуктов питания, включают представителей родов лактобацилл и бифидобактерий.^{3,13}

Пробиотические микроорганизмы могут оказывать влияние на микробиоту, колонизируя кишечник, а также подавляя избыточный рост патогенных бактерий. Это может достигаться несколькими способами, в том числе:^{13,14}

- конкуренцией за питательные вещества;
- конкурентным подавлением прикрепления патогенных бактерий к эпителиальным клеткам;
- снижением уровня pH в кишечнике, что неблагоприятно сказывается на росте определенных патогенных бактерий;
- переработкой сахаров в побочные продукты ферментации с ингибирующими свойствами;
- выделением антимикробных веществ;
- стимулированием выработки антимикробных веществ организмом-хозяином.

Пробиотики могут также способствовать уменьшению воспаления в кишечнике, стимулировать иммунную систему, вырабатывать субстраты (например, витамины) для роста организма-хозяина и влиять на барьерную функцию кишечника.¹³

Полезное действие пробиотиков находится в очень большой зависимости от штамма, дозы и условий применения. В настоящее время рутинное применение пробиотиков в питании грудных детей не рекомендуется ввиду отсутствия однозначных доказательств. Тем не менее, имеются убедительные факты, свидетельствующие в пользу применения пробиотических добавок с целью профилактики НЭЖ у грудных детей⁴¹, а также применения конкретных штаммов

пробиотиков у детей грудного и более старшего возраста при инфекциях или диарее, связанной с приемом антибиотиков.³ Другие предполагаемые полезные свойства пробиотиков (в том числе благотворное влияние на иммунную систему и при аллергии) еще предстоит однозначно доказать. Однако предварительные данные являются более обнадеживающими при использовании пробиотиков для первичной профилактики заболеваний, нежели для лечения уже развившихся патологий.³

3. Синбиотики

Понятие синбиотики подразумевает использование комбинации пребиотиков и пробиотиков.¹⁶ Предполагается, что подобный вариант может способствовать сохранению жизнеспособности пробиотических бактерий, благоприятствовать их росту и процессу колонизации.¹ В ходе ряда исследований была продемонстрирована польза синбиотиков при профилактике и/или лечении инфекций и заболеваний, сопровождающихся повышением температуры, аллергических состояний (например, атопического дерматита и астмы), диареи и дефицита железа у детей грудного и раннего возраста.^{1,42}

4. Постбиотики (активные ферменты)

Постбиотики (активные ферменты) — это продукты, производимые полезными микроорганизмами (или с их участием), например продукты ферментации, которые при этом не содержат живых бактерий.^{1,16} Концепция постбиотиков в качестве возможного способа благотворно повлиять на состав микробиоты кишечника у грудных детей также привлекает все больше интереса¹⁶, поскольку у этих веществ предполагается наличие иммуномодулирующих свойств.¹

Как уже говорилось ранее, информация относительно клинической пользы от использования пребиотических, пробиотических и синбиотических добавок является противоречивой. Это можно отчасти объяснить тем, что в ходе исследований использовались различные комбинации указанных компонентов, в различных дозах

Постбиотики

- Продукты микробиологической ферментации (живые бактерии отсутствуют)
- Ферментативная активность
- Могут обладать иммуномодулирующими свойствами

Пробиотики

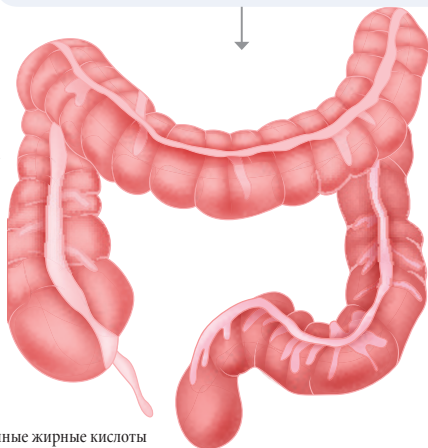
- Предотвращают избыточный рост патогенных бактерий
 - Конкурируют за питательные вещества и пробиотики
 - Конкурентным образом ингибируют прикрепление патогенов к эпителию
 - Уменьшают уровень pH, что подавляет рост патогенов
 - Вырабатывают антимикробные вещества
 - Стимулируют выработку антимикробных веществ организмом-носителем
- Могут способствовать уменьшению воспаления, стимулировать иммунную систему и вырабатывать питательные вещества для организма-носителя

Пребиотики

- Стимулируют рост полезных микроорганизмов и подавляют рост потенциальных патогенов
- Стимулируют формирование комбинации КЦЖК в кишечнике и уровня pH, приближенных к аналогичным показателям у детей, которых кормят грудью
- Могут оказывать иммуномодулирующее действие при таких состояниях, как экзема, инфекция, воспаление и дискомфорт в области кишечника

Синбиотики

- В данном случае речь идет об использовании комбинации пребиотиков и пробиотиков
- Использование пробиотиков в сочетании с пребиотиками может способствовать сохранению жизнеспособности первых
- Результатом может стать благоприятное действие в части профилактики/лечения инфекций, аллергических состояний и диареи



КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты

Рисунок 13. Предполагаемые механизмы действия пребиотиков, пробиотиков, синбиотиков и постбиотиков у грудных детей^{1,3,4,13,14,16,37,42,43}

и при различных патологических состояниях, ввиду чего сложно сделать однозначные выводы.¹⁴ Помимо этого, реакция у каждого конкретного человека с большой долей вероятности будет отличаться, поскольку каждому человеку свойственно наличие своей уникальной микробиоты, на которую оказывают влияние множество генетических факторов, а также факторов окружающей среды. Продолжаются исследования для определения того, какие пробиотики и пребиотики (или их комбинации) являются наиболее полезными для поддержания здоровья матери и ребенка, а также для профилактики или лечения различных патологических состояний у детей и взрослых.

В заключение, ESPGHAN указывает на то, что использование пробиотических и пребиотических добавок в случае с грудными детьми может положительно модулировать микробиоту кишечника и, по всей видимости, является безопасным.³⁸ ESPGHAN также призывает к проведению большего количества исследований для подтверждения пользы от рутинного использования пробиотиков и/или пребиотиков в детских смесях. Тем не менее, Всемирная аллергологическая организация (World Allergy Organization) определила, что, по всей вероятности, использование пробиотиков в грудном возрасте в целом полезно (особенно с точки зрения профилактики экземы). Эта организация рекомендует принимать пробиотики беременным женщинам, у которых отмечается высокий риск рождения ребенка с аллергией или которые кормят грудью ребенка с высоким риском возникновения аллергии.⁴⁴

Главные моменты данной главы

1. Грудное молоко содержит широкий спектр различных компонентов, включая углеводы (например, лактозу, пребиотические олигосахариды [ОГМ]), жирные кислоты (в том числе длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты), нуклеотиды, белки (например, антитела, цитокины, лактоферрин), микроорганизмы, макрофаги и стволовые клетки.
2. Грудное молоко содержит по меньшей мере 200 различных описанных ОГМ. Однако, если опираться на последние аналитические методы, можно говорить о наличии приблизительно 1000 соединений. Эти ОГМ могут способствовать росту и размножению бактерий-комменсалов в кишечнике грудного ребенка (в особенности бифидобактерий), помогая при этом подавлять рост и размножение патогенных бактерий.
3. Грудное молоко также содержит бактерии, относящиеся к различным родам, в том числе лактобациллы и бифидобактерии. Эти бактерии, по всей видимости, играют определенную роль в процессе колонизации кишечника новорожденного ребенка.
4. Предполагается, что микроорганизмы попадают в грудное молоко как посредством контакта с микробиотой полости рта грудного ребенка (во время грудного вскармливания), так и из кишечника матери системным путем.
5. Пребиотики — это неперевариваемые компоненты пищи (главным образом ОС), способные стимулировать рост и размножение полезных бактерий в кишечнике.
6. Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые живут в здоровом кишечнике, и при приеме внутрь в адекватных количествах могут способствовать колонизации кишечника, а также оказывать полезное биологическое действие. Пробиотики включают полезные бактерии, живущие в здоровом кишечнике, особенно бифидобактерии и лактобациллы.

7. Синбиотики — это комбинации пробиотиков и пребиотиков.
8. Добавляя полезные бактерии и/или способствуя их росту, пребиотики, пробиотики и синбиотики могут помочь в модуляции микробиоты кишечника у грудных детей.
9. Некоторые данные говорят о том, что пребиотики, пробиотики и синбиотики могут способствовать улучшению здоровья кишечника, уменьшать дискомфорт в области пищеварительного тракта и помогать в профилактике инфекций или аллергии.

Источники и дополнительная литература

1. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Beneficial Microbes*. 2010;1:367–382.
2. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jimenez E, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes*. 2013;4:17–30.
3. Nauta AJ, Garssen J. Evidence-based benefits of specific mixtures of non-digestible oligosaccharides on the immune system. *Carbohydr Polym*. 2013;93:263–265.
4. Boehm G, Stahl B. Oligosaccharides from milk. *J Nutr*. 2007;137(3 Suppl 2):847S–849S.
5. Boehm G, Moro G. Structural and functional aspects of prebiotics used in infant nutrition. *J Nutr*. 2008;138:1818S–1828S.
6. Belderbos ME, Houben ML, van Bleek GM, et al. Breastfeeding modulates neonatal innate immune responses: a prospective birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:65–74.
7. Ip S, Chung M, Raman G, et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess* 2007;153:1–186.
8. Kramer MS, Kakuma R. The optimal duration of exclusive breastfeeding: a systematic review. *Adv Exp Med Biol*. 2004;554:63–77.
9. Le Huërou-Luron I, Blat S, Boudry G. Breast- v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr Res Rev*. 2010;23:23–36.

10. Jakaitis BM, Denning PW. Human breast milk and the gastrointestinal innate immune system. *Clin Perinatol*. 2014;41:423–35.
11. Field CJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J Nutr*. 2005;135:1–4.
12. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8:435–454.
13. Binns N. International Life Sciences Institute (ILSI) Europe: Concise Monograph Series. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. Available at: [http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ILSI_\(ing\).pdf](http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ILSI_(ing).pdf).
14. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*. 2011;6:209–240.
15. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:428–438.
16. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol*. 2012;3:425–427.
17. Thurl S, Henker J, Siegel M, Tovar K, Sawatzki G. Detection of four human milk groups with respect to Lewis blood group dependent oligosaccharides. *Glycoconj J*. 1997;14:795–799.

18. Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, et al. Preterm milk oligosaccharides during the first month of lactation. *Pediatrics*. 2011;128:e1520–e1531.
19. Georgi G, Bartke N, Wiens F, Stahl B. Functional glycans and glycoconjugates in human milk. *Am J Clin Nutr*. 2013;98:578S–585S.
20. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G. Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life. *J Nutr*. 2007;137:2420–2424.
21. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr*. 2010;103:1539–1544.
22. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013;6:295–308.
23. Kapel N, Thomas M, Corcos O, et al. Practical implementation of faecal transplantation. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:1098–1105.
24. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 4:8–11.
25. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr*. 2006;25:361–368.
26. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr*. 2011;104(Suppl 2):S1–S63.

27. Commission of the European Communities. Commission Directive 2006/141/EC of 22 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC. Available at: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006L0141&from=EN>
28. Vos AP, Haarman M, Bulo A, et al. A specific prebiotic oligosaccharide mixture stimulates delayed-type hypersensitivity in a murine influenza vaccination model. *Int Immunopharmacol*. 2006;6:1277–1286.
29. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal Bifidobacterium species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol*. 2005;71:2318–2324.
30. Knol J, Scholtens P, Kafka C, et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:36–42.
31. Oozeer R, van Limpt K, Ludwig T, et al. Intestinal microbiology in early life: specific prebiotics can have similar functionalities as human-milk oligosaccharides. *Am J Clin Nutr*. 2013 Aug;98(2):561S–71S.
32. Newburg DS. Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30 Suppl 2: S8–17.
33. Kunz C, Rodriguez-Palmero M, Koletzko B, Jensen R. Nutritional and biochemical properties of human milk, Part I: General aspects, proteins, and carbohydrates. *Clin Perinatol*. 1999;26:307–333.

34. Kunz C, Rudloff S, Baier W, Klein N, Strobel S. Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. *Annu Rev Nutr.* 2000;20:699–722.
35. Department of Health and Social Security (1977). The Composition of Mature Human Milk. Report on Health and Social Subjects No. 12. London, HMSO.
36. Savino F, Palumeri E, Castagno E, et al. Reduction of crying episodes owing to infantile colic: A randomized controlled study on the efficacy of a new infant formula. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60:1304–1310.
37. Rijnierse A, Jeurink PV, van Esch BC, et al. Food-derived oligosaccharides exhibit pharmaceutical properties. *Eur J Pharmacol.* 2011;668:S117–S123.
38. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:238–225.
39. Grüber C, van Stuijvenberg M, Mosca F, et al. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:791–797.
40. Hill C, Guamer F, Reid G, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:506–514.
41. Robinson J. Cochrane in context: probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid Based Child Health.* 2014;9:672–674.

42. Thum C, Cookson AL, Otter DE, et al. Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? *J Nutrition*. 2012;142: 1921–1928.
43. Van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, et al. Effect of a new symbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:795–804.
44. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015;8:4.

Глава 5

Обзор и будущие
перспективы

Краткий обзор

Как уже упоминалось ранее, здоровое развитие и оптимальное функционирование кишечника имеют огромное значение для состояния здоровья грудного ребенка, его общего роста и развития, а также, по всей видимости, являются ключевыми факторами, влияющими на состояние здоровья в длительной перспективе. Имеется все больше свидетельств того, что оптимальный состав и функционирование микробиоты кишечника являются особенно важными аспектами с точки зрения здоровья кишечника благодаря той огромной роли, которую они играют в переваривании питательных веществ, защите от патогенов, развитии иммунной системы, поддержании гомеостаза, психологического здоровья и общего благополучия.

Все более улучшающееся понимание того, какую роль играет микробиота кишечника в норме и при патологических состояниях создает цель для рационального терапевтического воздействия в случае как с детьми, так и со взрослыми. Было продемонстрировано, что целенаправленная модуляция состава микробиоты кишечника с использованием пребиотиков, пробиотиков и синбиотиков способствует более здоровому составу микробиоты. Все большее количество исследований указывает на наличие взаимосвязи между положительной модуляцией микробиоты кишечника и профилактикой/лечением целого ряда различных расстройств (включая аллергию, инфекции и функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта).^{1,2}

Направления будущих исследований

Новые исследования улучшают наше понимание того, что именно составляет здоровую, стабильную и разнообразную микробиоту кишечника, какие специфические изменения провоцируются факторами окружающей среды, и как эти изменения влияют на функциональность микробиоты, а также взаимодействия между микроорганизмом и организмом-хозяином в плане состояния

здоровья и заболеваний. Для того чтобы пролить больше света на эти важные вопросы, необходимо провести широкомасштабные и долгосрочные исследования.³

Клинические исследования сталкиваются с различными сложностями, в том числе с фактором вариабельности состава микробиоты кишечника между разными людьми и между населением разных стран. К этим же сложностям относится и тот факт, что взятие проб кала не всегда может отражать изменения в кишечнике, хотя и является относительно легким способом для проведения анализа состава микробиоты.⁴ Будущие исследования будут нацелены на взятие проб из кишечника другими способами или на то, как по составу кала определить реальный состав содержимого кишечника.⁵

Ряд вопросов пока не имеют ответов и требуют проведения дальнейших исследований:

1. Источники ключевых микроорганизмов кишечника и значение временных «окон возможностей» для колонизации.
2. Биологические маркеры (биомаркеры). Как и в большинстве других областей медицины, в области колонизации кишечника микроорганизмами и заболеваний кишечника также проводятся исследования биомаркеров.³ Биомаркеры позволяют исследователям наблюдать за физиологическим состоянием и отбирать конкретных пациентов или лиц для проведения определенного рода вмешательств или осуществления профилактики, основываясь на наличии или отсутствии таких маркеров. Дальнейшие исследования состава сообществ микроорганизмов, характерных комбинаций микроорганизмов у конкретного человека и специфических взаимодействий между микроорганизмами могут позволить использовать эти аспекты в качестве биомаркеров. Полезными могут также оказаться метаболиты, образующиеся в результате деятельности микроорганизмов. Изучение генетического профиля организмов может также стать источником важной

информации, которая в будущем может быть использована в качестве маркеров.³

3. Требуется проведение дополнительных исследований дисбиоза и механизмов предрасположенности к заболеваниям. Приводит ли накопление неблагоприятных микроорганизмов к заболеваниям или же потеря полезных микроорганизмов-комменсалов облегчает колонизацию неблагоприятными микроорганизмами? Возможно ли восстановление микробиоты кишечника при возникновении дисбиоза (вследствие заболевания, использования антибиотиков или других причин)?
4. При этом большую разнородность микробиоты связывают с защитой от болезней во взрослом возрасте. Значимость такой разнородности на раннем этапе жизни является неоднозначной (поскольку она и так низка у детей, которых кормят грудью). Будущие исследования должны определить, как разнородность микроорганизмов изменяется с течением времени, а также то, в какие именно моменты времени низкая разнородность микробиоты представляет собой риск для здоровья.
5. Новые данные указывают на то, что микробиом кишечника может быть причинным фактором при развитии квашиоркора (дефицит белка в младшем возрасте).⁶ Тем не менее, ученым еще необходимо исследовать роль микробиоты кишечника в случае с другими состояниями, связанными с недостаточным питанием, а также то, как она влияет на недостаток конкретных питательных веществ.
6. На данный момент можно лишь сопоставлять характерные комбинации микроорганизмов у конкретного человека и состояние здоровья, в частности ожирение, аллергию, нарушения настроения и т. д. Наличие причинно-следственной связи еще предстоит установить.
7. Для лучшего понимания роли микробиоты кишечника во время беременности (а также в отношении ее исхода)

необходимы дополнительные исследования в будущем. Еще будет необходимо провести дополнительные исследования для определения точных механизмов того, как микроорганизмы из разных источников колонизируют кишечник.⁷ Например, ученые до сих пор пытаются выяснить, каким именно образом микроорганизмы из микробиоты кишечника матери попадают в ее грудное молоко.⁸ Подобные исследования также помогут пролить свет на то, как осуществляется коммуникация между микроорганизмами, иммунной и центральной нервной системами.⁹ Особенно интересным направлением изучения обещает быть роль микробных метаболитов.¹⁰

8. Другой во многом не изученный аспект исследований микробиоты кишечника — это оценка других компонентов (например, грибов и вирусов).¹¹ Недавно проведенные исследования показали, что определенные вирусы эукариот в кишечнике могут также играть свою роль в поддержании здоровья и противостоянии инфекциям.¹² И наконец, ученые продолжают исследовать потенциал модулирования микробиоты кишечника с помощью пребиотиков, пробиотиков и синбиотиков. Продолжаются поиски новых потенциальных пробиотиков и смесей, которые можно будет добавлять в детское питание с целью поддержания здоровья как в ближайшей, так и в длительной перспективе.
9. Согласно позиции ESPGHAN, необходимо проводить дальнейшие исследования для определения оптимальных доз и длительности применения детских смесей с добавлением пребиотиков и пробиотиков, а также для установления их безопасности в длительной перспективе.¹³

Достижения в области медицины улучшат наше представление о состоянии здоровья кишечника на раннем этапе жизни и в конечном счете будут способствовать здоровью кишечника и общему благополучию в критические годы развития, а также в более позднее время.

Источники и дополнительная литература

1. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes*. 2010;1:367–382.
2. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, Roberts N, Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:15.
3. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr*. 2010;103:1539–1544.
4. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*. 2011;6:209–240.
5. Franzosa EA, Morgan XC, Segata N, et al. Relating the metatranscriptome and metagenome of the human gut. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:E2329–E2338.
6. Smith MI, Yatsunenko T, Manary MJ, et al. Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. *Science*. 2013;339:548–554.
7. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol*. 2012;3:425–427.
8. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jimenez E, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes*. 2013;4:17–30.
9. Bischoff, S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med*. 2011;9:24.

10. Shapiro H, Thaiss CA, Levy M, Elinav E. The cross talk between microbiota and the immune system: metabolites take center stage. *Curr Opin Immunol.* 2014;30:54–62.
11. Kaiko GE, Stappenbeck TS. Host–microbe interactions shaping the gastrointestinal environment. *Trends Immunol.* 2014;35:538–548.
12. Kernbauer K, Ding Y, Cadwell K. An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature.* 2014;516: 94–98.
13. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:238–225.

«ЗДОРОВЬЕ КИШЕЧНИКА НА РАННЕМ ЭТАПЕ ЖИЗНИ» — это серия образовательных публикаций, посвященная здоровью кишечника на протяжении первых 1000 дней, критического периода, когда закладывается фундамент здоровья и общего благополучия на всю жизнь.

«ЗНАЧЕНИЕ МИКРОБИОТЫ И ПИТАНИЯ ДЛЯ РАЗВИТИЯ И БУДУЩЕГО СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ» — это первая книга из этой серии, в которой приводится обзор раннего развития кишечника, роли микробиоты кишечника, а также того, как микробиота влияет на состояние здоровья как в ближайшей, так и в отдаленной перспективе.

Справочные материалы с обзором важнейших знаний (Essential Knowledge Briefings) издательства «Вайли» (Wiley) охватывают ключевые моменты в отдельной сфере специализации. Электронные версии этих книг также свободно доступны на сайте www.essentialknowledgebriefings.com

Содержащаяся в данном издании информация имеет своей целью исключительно поддержание научных исследований в целом, а также научного понимания и обсуждения в научных кругах. Она не является рекомендацией или советом по использованию конкретного метода диагностики или лечения, предлагаемого врачом конкретному пациенту (и ее не следует воспринимать таким образом). Издатель, составители и авторы не предоставляют никаких заверений или гарантий в отношении точности или полноты содержания данной работы и отказываются от каких бы то ни было гарантий (включая, помимо прочего, любые косвенные гарантии пригодности к использованию для определенной цели). В свете постоянно проводимых научных исследований, модификаций технического оборудования, изменений устанавливаемых государством нормативных актов и постоянного потока информации относительно применения лекарственных препаратов, оборудования и устройств читателю всегда следует перечитывать и оценивать информацию, которая приводится в инструкции к каждому лекарственному препарату, техническому оборудованию или медицинскому устройству. В числе прочего следует обращать внимание на любые изменения в указаниях по использованию или показаниях, а также к новым предостережениям и мерам предосторожности. При необходимости читателю следует проконсультироваться со специалистом. Факт упоминания в данном издании организации или цитирования страницы в сети Интернет (в качестве возможного источника дополнительной информации) не означает того, что составители, авторы или издатель одобряют информацию или рекомендации, которые могут предоставляться данной организацией или на данной веб-странице. Кроме того, читателям следует иметь в виду, что страницы в сети Интернет, приводимые в настоящем издании могли быть удалены (либо содержание информации на этих страницах могло быть изменено) за то время, которое прошло между написанием данной книги и ее прочтением. Никакие утверждения рекомендательного характера в данном издании не создают и не расширяют каких-либо гарантий. Издатель, составители и авторы не несут ответственности за какой-либо ущерб, который может возникнуть в дальнейшем.



Essential
Knowledge
Briefings

WILEY