

Современные представления о формировании нормальной микрофлоры ребенка и роль продуктов прикорма

А.И.Хавкин, Н.С.Жихарева

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

В статье представлены современные представления о становлении микрофлоры человека, ее распределении в различных биотопах ЖКТ и ее роли в формировании феномена оральной толерантности. Рассматривается возможность использования про- и пребиотиков в поддержании нормальной микрофлоры кишечника ребенка, а также возможность диетической коррекции ее нарушений.

Ключевые слова: микрофлора человека, оральная толерантность, пробиотики, пребиотики, продукты прикорма, дети первого года жизни

Current views on the formation of normal microflora in a child and the role of complimentary feeding products

A.I.Khavkin, N.S.Zhikhareva

Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Federal Agency of High Medical Technologies of the Russian Federation

The article presents current views on the formation of human microflora, its distribution among various biotopes of the gastrointestinal tract and its role in the formation of the phenomenon of oral tolerance. The potential of using pro- and prebiotics for supporting normal gut microflora in a child and possibilities of dietetic regulation of disorders of the latter are discussed.

Key words: human microflora, oral tolerance, probiotics, prebiotics, complimentary feeding, first-year infants

Становление современной микрофлоры происходило на протяжении многих миллионов лет. Поэтому эволюцию пищеварительного, респираторного, родового трактов следует рассматривать не изолированно, а как совместную эволюцию их симбиоза с микроорганизмами [1]. Отражением этой коэволюции явились, в частности, безусловная избирательность распределения видового состава микроорганизмов по ходу пищеварительного тракта, начиная с ротоглотки, и высокая видовая специфичность микрофлоры для каждого вида хозяев. Однако если избирательность распределения микроорганизмов хотя бы приблизительно можно увязать с анатомо-физиологическими особенностями животных, то второе явление объяснить труднее. Действительно, почему лактобациллы желудка крысы прикрепляются только к эпителию крыс, а изоляты от цыплят – только к клеткам цыплят или почему мышинный штамм *Bacteroides* не вызывает образования антител у мышей, но иммуногенен для овец [2]? Вероятно, это связано с явлениями молекулярной мимикрии и взаимного «антигенного сближения». Хозяин «опекает» микрофлору, которая по существу стала одним из

его органов, а микрофлора вырабатывает нужные метаболиты и защищает хозяина от внедрения патогенных микроорганизмов. Эти взаимоотношения реализуются в нормальных физиологических условиях, но возможна и другая ситуация, когда симбионты автономизируются друг от друга или даже вступают в конкурентные антагонистические отношения. Например, бактериоиды, в норме снабжающие хозяина важными метаболитами и коферментами, могут в определенных условиях оказаться основным этиологическим фактором септических осложнений.

Микроорганизмы заселяют все или почти все отделы пищеварительного тракта, хотя их распределение и численность весьма неоднородны и определяются типом питания, химическим составом пищевых субстратов, а также анатомо-физиологическими особенностями системы пищеварения. Вместе с тем, морфология желудка и кишечника определяется не только составом пищи, но и характером взаимоотношений между организмом-хозяином и микрофлорой, сложившихся в ходе их коэволюции. Микроорганизмы, расселяясь по различным отделам пищеварительного тракта, занимают экологические ниши, которые больше соответствуют их питательным потребностям и позволяют им не только избежать конкуренции за пищевые ресурсы или свести ее к минимуму, но напротив, вступать в симбионтные отношения, обмениваясь метаболитами и сигнальными молекулами. В противном случае, сосуществование огромного числа видов микроорганизмов в сравнительно ограниченном пространстве было бы вряд ли возможным и фактически про-

Для корреспонденции:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии и эндоскопических методов исследования Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

Адрес: 125412 Москва, ул. Талдомская, 2
Телефон: (495) 487-4681

Статья поступила 28.09.2007 г., принята к печати 21.01.2008 г.

изошло бы то, что в экологии называется «конкурентным исключением». Такие взаимоотношения развиваются у близкородственных видов или видов с очень сходными пищевыми потребностями [3].

Попадание микроорганизма в несвойственный ей биотоп приводит к негативному ответу хозяина и завершается либо выселением бактерий из «запретной зоны», либо развитием патологического процесса у хозяина. Примером нарушения процесса расселения микрофлоры может служить бактериальная гиперколонизация тонкой кишки, численность которой в этом биотопе в норме обычно низкая по сравнению с толстой.

Микрофлора пищеварительного тракта ребенка отличается ограниченностью видового разнообразия и, как следствие, «уменьшением биологической устойчивости» – недостаточной способностью системы микрофлора–слизистая оболочка к саморегуляции. Это справедливо и для анаэробных популяций микробиоценоза, условия формирования которых связаны с определенными физико-химическими характеристиками приэпителиальной зоны. Их количество и видовое разнообразие увеличивается постепенно по мере расширения спектра продуктов питания и становления процесса микробного пищеварения в толстом кишечнике.

Можно выделить следующие основные факторы формирования микробиоценоза:

I. до и во время родов:

- генетические;
- микрофлора матери;
- микрофлора медицинского персонала;
- госпитальная микрофлора;
- медикаменты;

II. после рождения:

- состав грудного молока;
- состав искусственной смеси;
- про- и пребиотики, содержащиеся в пище.

Микробиоценоз кишечника новорожденного и ребенка первых 6 мес обусловлен анатомо-физиологическими особенностями системы пищеварения. После рождения состав микрофлоры также подвергается изменениям в результате действия факторов окружающей среды, причем важнейшим является питание ребенка [4, 5].

У детей раннего возраста в силу относительной незрелости ферментных и барьерных систем, соответствующих особенностям питания, образование, метаболизм и усвоение продуктов жизнедеятельности нормальной микрофлоры относительно несовершенны. Поэтому возможностей для проявления патогенных свойств микробных метаболитов даже нормальной микрофлоры, проникновения их во внутреннюю среду организма значительно больше, чем у взрослых. По этим же причинам у детей раннего возраста более очевидна взаимосвязь функциональных и микрoэкологических нарушений кишки. Кроме того, при воздействии неблагоприятных факторов и отсутствии грудного вскармливания риск колонизации условно-патогенной и патогенной микрофлорой кишечника грудного ребенка особенно высок.

В слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) находятся многочисленные лимфоидные образования – так называемая система GALT (лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником) и отдельные клеточные лим-

фоидные элементы, ассоциированные со слизистой оболочкой – MALT–система. Именно эти системы осуществляют иммунный контроль в слизистой оболочке ЖКТ, реализуя две основные функции: распознавание пищевых антигенов и индукцию толерантности к ним, а также создание блокирующего эффекта по отношению к патогенным микроорганизмам. Кроме того, в лимфоидной ткани кишечника реализуются механизмы иммунологической памяти [6, 7].

В процессе роста ребенка существуют пять определенных «критических» периодов развития иммунологической реактивности, когда на антигенные воздействия иммунная система дает неадекватный или даже парадоксальный ответ – он может оказаться недостаточным для защиты либо чрезмерным – гиперергическим (аллергическим).

Первый критический период – период новорожденности (первые 4 нед жизни).

Второй критический период – 3–6 мес жизни – характеризуется ослаблением пассивного гуморального иммунитета в связи с катаболизмом материнских антител. При крайне ограниченном синтезе IgG самим ребенком это ведет к существенному снижению концентрации IgG в крови к 4-му мес жизни.

Третий критический период – 2-й год жизни. В этот период значительно расширяются контакты ребенка с внешним миром (свобода передвижения, социализация). Сохраняется первичный характер иммунного ответа на многие антигены (синтез IgM), хотя иммунный ответ в большей степени переключается на образование антител класса IgG. Однако синтез антител субклассов IgG₂ и IgG₄ ограничен.

Четвертый критический период – 6–7-й годы жизни. В содержании форменных элементов крови абсолютное и относительное количество лимфоцитов уменьшается и устанавливается преобладание нейтрофилов (второй перекрест). Средняя концентрация IgG и IgM в крови соответствует уровню взрослых, однако плазматический уровень IgA еще не достигает окончательных значений. Содержание IgE в плазме крови отличается максимальным уровнем в сравнении с другими возрастными периодами, что отчасти обусловлено довольно частыми в этот период паразитарными инфекциями. Система местного иммунитета у большинства детей все еще не завершает своего развития. Данный период характеризуется нарастанием частоты atopических, иммунокомплексных, паразитарных заболеваний, проявлений поздних иммунодефицитов.

Пятый критический период – подростковый возраст (у девочек с 12–13 лет, у мальчиков с 14–15 лет). Пубертатный скачок роста сочетается с уменьшением массы лимфоидных органов. Органы иммунной системы, прежде всего, вилочковая железа – начинают подвергаться обратному развитию – инволюции. Секреция половых гормонов (андрогенов) ведет к подавлению клеточного звена иммунитета и стимуляции его гуморального звена. Содержание IgE в крови снижается. Нарастает воздействие экзогенных факторов (курение, ксенобиотики и др.) на иммунную систему. После некоторого спада отмечается новый подъем частоты хронических воспалительных, а также аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний. Тяжесть atopических болезней (бронхиальная астма и др.) у многих детей временно ослабевает, но они могут рецидивировать в молодом возрасте [3].

К концу первого года жизни в крови имеется примерно 50–60% количества IgG и только 30% – IgA от средних значений у взрослых. К концу 2-го года жизни содержание IgM и IgG составляет уже около 80% значений взрослых, а IgA – около 40%. Содержание IgM в крови достигает уровня взрослых к 3–5 годам жизни. Сохраняется первичный характер иммунного ответа на многие антигены (преимущественный синтез антител класса IgM). Синтез антител субклассов IgG₂ и IgG₄ ограничен. Полисахаридные антигены отдельных серотипов пневмококка, пиогенного стрептококка не индуцируют гуморального иммунитета. Он также не вырабатывается и по отношению к *Haemophilus influenzae* у 30% детей в связи с низкой продукцией IgG₂.

Недостаточность системы местного иммунитета у детей раннего возраста проявляется повторными респираторными и кишечными инфекциями, дисбактериозом, кожными заболеваниями. Отмечена тенденция к преобладающей пролиферации лимфоцитов – хелперов второго типа (Th2), с которыми связано формирование аллергических реакций, в особенности под влиянием респираторно-синцитиальной вирусной и аденовирусной инфекций, ротавирусу, вирусам парагриппа.

Для синтеза секреторного IgA (sIgA) большое значение имеет микрофлора кишечника. Непатогенные микроорганизмы обладают высокими иммуногенными свойствами, что определяет их значение для развития местного иммунитета, созревания лимфоидного аппарата кишечника. Одним из таких механизмов микрофлоры в становлении и функционировании системы sIgA является, по-видимому, стимуляция и энергетическое обеспечение синтеза секреторной фракции и секреции IgA эпителиальными клетками [2].

Недостаточность системы местной иммунной защиты слизистых оболочек чаще всего проявляется по отношению к условно-патогенным микроорганизмам со слабыми антигенными свойствами, но способными к инкапсуляции – *Streptococcus hemolyticus*, *Streptococcus pneumonia*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* типа b, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*. В ЖКТ такими микроорганизмами чаще всего могут быть *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, лямблии и другие.

Сегодня остается до конца не выясненным, почему в норме не возникает активный иммунный ответ против множества пищевых антигенов, поступающих в организм ежедневно. Однозначного ответа на этот вопрос сегодня нет. Поэтому механизмы развития пищевой переносимости и непереносимости, а также роли в этом процессе кишечной микрофлоры вызывают большой интерес исследователей [8].

Помимо проницаемости кишечной стенки, толерантность к антигенам пищи в значительной мере обусловлена особенностями местного иммунного ответа. Основная направленность местного иммунитета ЖКТ состоит в супрессии иммунного ответа и формируется при участии трех уникальных физиологических механизмов:

1. оральной толерантности;
2. контролируемого хронического воспаления или так называемого физиологического воспаления;
3. местной секреции sIgA.

Нарушения в регуляции этих механизмов ведет к манифестации симптомов пищевой непереносимости.

Под оральной толерантностью понимают состояние ак-

тивной иммунологической реактивности к антигену, с которым организм ранее контактировал при энтеральном пути введения [9]. Последствиями нарушения оральной толерантности к пищевым аллергенам может явиться развитие пищевой аллергии, целиакии и других энтеропатий [10].

Кишечная микрофлора может индуцировать и поддерживать оральную толерантность. В отличие от нормальных животных, стерильные мыши не способны к развитию оральной толерантности [11]. Нарушение заселения интестинальной флоры в неонатальный период может быть важным шагом в генерации Th-2 клеток и препятствовать формированию оральной толерантности. Необходимо подчеркнуть, что оральная толерантность у стерильных мышей может индуцироваться при введении липополисахарида из грамотрицательных бактерий моноколонизацией кишечника *Bifidobacterium infantis* или *E. coli*. В то же время данный эффект не вызывается *Clostridium perfringens* или *S. aureus*. Показано, что *Bifidobacterium lactis* и *Lactobacillus johnsonii* способны индуцировать оральную толерантность, связанную с гуморальным иммунитетом, а не с клеточным. Тогда как *Lactobacillus paracasei* индуцирует и поддерживает клеточный иммунный ответ. *Lactobacillus paracasei* NCC 2461 стимулирует *in vitro* регуляторные Т-клетки к продукции TFG-β и IL-10, цитокинов, вовлеченных в индукцию оральной толерантности.

До сих пор не достаточно ясно, какие микроорганизмы можно использовать для более эффективного формирования оральной толерантности. Так, при применении *L. johnsonii*, которыми колонизировали тонкую и толстую кишку, клеточная толерантность не вызывалась, в то время как *L. paracasei* – колонизировали кишку значительно менее активно, но толерантность индуцировалась и поддерживалась более выражено.

Таким образом, роль микрофлоры кишечника у детей раннего возраста трудно преувеличить. У детей, находящихся на естественном вскармливании, риск развития дисбиотических изменений резко снижен, по сравнению с детьми, находящимися на искусственном вскармливании, особенно смесями, не обладающими про- и пребиотической активностью.

Также очень важен период введения в рацион ребенка блюд прикорма. В это время количество молока у матери уменьшается, при этом растет вероятность контакта ребенка с патогенной микрофлорой, в том числе при неправильном самостоятельном приготовлении блюд прикорма.

В связи с этим были разработаны методы обогащения продуктов прикорма пребиотиками. Компания «HEINZ» предлагает «Низкоаллергенную рисовую кашку с пребиотиками», «Первую овсяную кашку с пребиотиками», пюре «Чернослив с пребиотиками», «Фруктики в сливочках с пребиотиками» и «Фруктики с творожком с пребиотиками». В качестве пребиотической составляющей каш используется инулин, обогащенный олигофруктозой. Данный пребиотик, запатентованный компанией «ОРАФТИ» (Бельгия) называется Рафтилоза Синержи 1. Рафтилоза Синержи 1 является смесью длинноцепочечного инулина и «короткой» олигофруктозы. Синергия данной смеси заключается в том, что более короткие цепочки олигофруктозы быстрее расщепляются под действием бифидобактерий в начале кишечника, обеспечивая размножение бифи-

добактерий на этом участке. Далее эти бактерии движутся по кишечнику вместе с более длинными цепочками инулина, обеспечивающими им пищу и поддерживающими их активность.

В процессе клинических испытаний установлено, что помимо указанной выше функции инулина и олигофруктозы, эти пребиотики обладают и еще одной уникальной способностью – они увеличивают всасывание кальция. Многочисленные клинические исследования подтвердили, что Рафтилоза Синержи 1 наилучшим образом повышает усвоение кальция и магния. Клиническими испытаниями подтверждено, что дополнительно усвоенный кальций накапливается в костях, увеличивая их минеральную плотность.

В некоторых пюре «Хайнц» в качестве пребиотика добавлен галакто-олигосахарид (0,4 г на 100 г готового продукта) производства компании «Friesland Borgulo Ingredients Domo». Галакто-олигосахариды – растворимые волокна с пребиотическими свойствами, которые в толстом кишечнике в неизменном виде подвергаются ферментации бифидобактериями, что приводит к увеличению их массы в толстой кишке. В процессе метаболизма из олигосахаридов образуются короткоцепочечные жирные кислоты, влияющие на трофику эпителия толстой кишки. Употребление продуктов, обогащенных олигосахаридами, способствует формированию мягкого стула и обеспечивает адекватный состав кишечной микрофлоры. Кроме того в клинических исследованиях доказано, что галакто-олигосахариды, так же как и инулин и олигофруктоза, улучшают усвоение кальция в кишечнике.

В заключение хотелось бы отметить что организм человека – сложный «механизм», прошедший длительный путь эволюции, в ходе которой установил сложные «интимные» взаимоотношения с микроорганизмами, в огромном количестве колонизирующими его. И любое вмешательство извне как с «враждебными» (различные патогены), так и с «добры-

ми» (некорректная пробиотическая терапия) целями приводит к нарушению добрососедских отношений и разрушению макроорганизма.

Литература

1. Наумова У.И. Функциональная морфология пищеварительной системы грызунов и зайцеобразных. М.: Наука, 1981; 128.
2. Бабин В.Н., Домарадский И.В., Дубинин А.В., Кондракова О.А., Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры. Российский химический журнал 1994; 6: 66–78.
3. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. М., 2006; 416.
4. Холодова И.Н. Микрофлора кишечника новорожденных при различных видах родоразрешения и ее коррекция. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1990; 26.
5. Кондракова О.А., Затевалов А.М., Затевалова Е.А. и др. Определение метаболической активности анаэробной микрофлоры по содержанию летучих жирных кислот в кале и слюне для характеристики дисбиотических состояний кишечника и ротовой полости у детей. Пособие для врачей. М., 2004; 38.
6. Mac Donald T.T. The structure and organization of lymphoid tissue in the gut. Food Allergy and Intolerance. 2002 SJ Challacombe, Brostoff J and Bailliere Tindall ed. : 3–15.
7. Хавкин А.И. Микробиоценоз кишечника и иммунитет. РМЖ (Детская гастроэнтерология и нутрициология). 2003; 3(11): 122–6.
8. Пампура А.Н., Хавкин А.И., Киселева Е.С. Оральная толерантность к пищевым антигенам. Аллергология 2004; 3: 40–7.
9. Strobel S., Mowat A.M. Immune responses to dietary antigens: oral tolerance. Immunol Today 1998; 19: 173–81.
10. Mowat A.M., Weiner H.L. Oral tolerance: basic mechanisms and clinical implications. In: Ogra PL, Mestecky J, Lamm ME. eds. Handbook of mucosal immunology. 2nd edn. San Diego: Academic Press, 1998.
11. Maeda Y., Noda S., Tanaka K., et al. The failure of oral tolerance induction is functionally coupled to the absence of T cells in Peyer's patches under germfree conditions. Immunobiology 2001; 204: 442–57.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Задержка роста плода повышает риск эпилепсии

Согласно результатам исследования, опубликованном в American journal of epidemiology, дети, имеющие низкую массу при рождении, внутриутробную задержку роста, а также дети, родившиеся с малым гестационным возрастом, имеют повышенный риск возникновения эпилепсии на первом году жизни.

Авторами исследования была оценена связь риска развития эпилепсии с гестационным возрастом, массой тела при рождении и внутриутробной задержкой роста в рамках популяционного исследования 1,4 миллионов детей, рожденных в Дании с 1979 по 2002 гг. от одноплодных беременностей, и наблюдавшихся до 24-летнего возраста. Случаи эпилепсии идентифицировались по Датскому национальному госпитальному регистру.

Из 1 418 871 детей, наблюдавшихся до 24-летнего возраста, 14 334 были госпитализированы по поводу эпилепсии. Частота эпилепсии возрастала при уменьшении гестационного возраста и массы тела при рождении. Однако данная взаимосвязь была меньше при увеличении возраста дебюта эпилепсии.

Обнаружено, что частота эпилепсии на первом году жизни в пять раз выше у детей, родившихся с гестационным возрастом 22–32 нед, по сравнению с детьми, чей гестационный возраст составил 39–41 нед (IRR = 5,41). Частота развития эпилепсии у детей, родившихся с массой тела менее 2000 г, также была в 5 раз выше, чем в группе детей с массой 3000–3900 г (IRR = 5,09). Взаимосвязь изменялась с возрастом, но сохранялась и во взрослом возрасте.

Связь низкой массы тела и низкого гестационного возраста при рождении с риском эпилепсии особенно выражена в первые 5 лет жизни. Вероятно, это связано с тем, что незрелость головного мозга предрасполагает к развитию приступов при действии причинных факторов. Также у этих детей повышен риск развития фебрильных судорог.

Источник: Sun Y., Vestergaard M., Pedersen C.B., et al. Am J Epidemiol 2008; 167: 262–70.