

**Роль микробиоты:  
современные подходы  
к вскармливанию детей,  
рожденных кесаревым  
сечением**

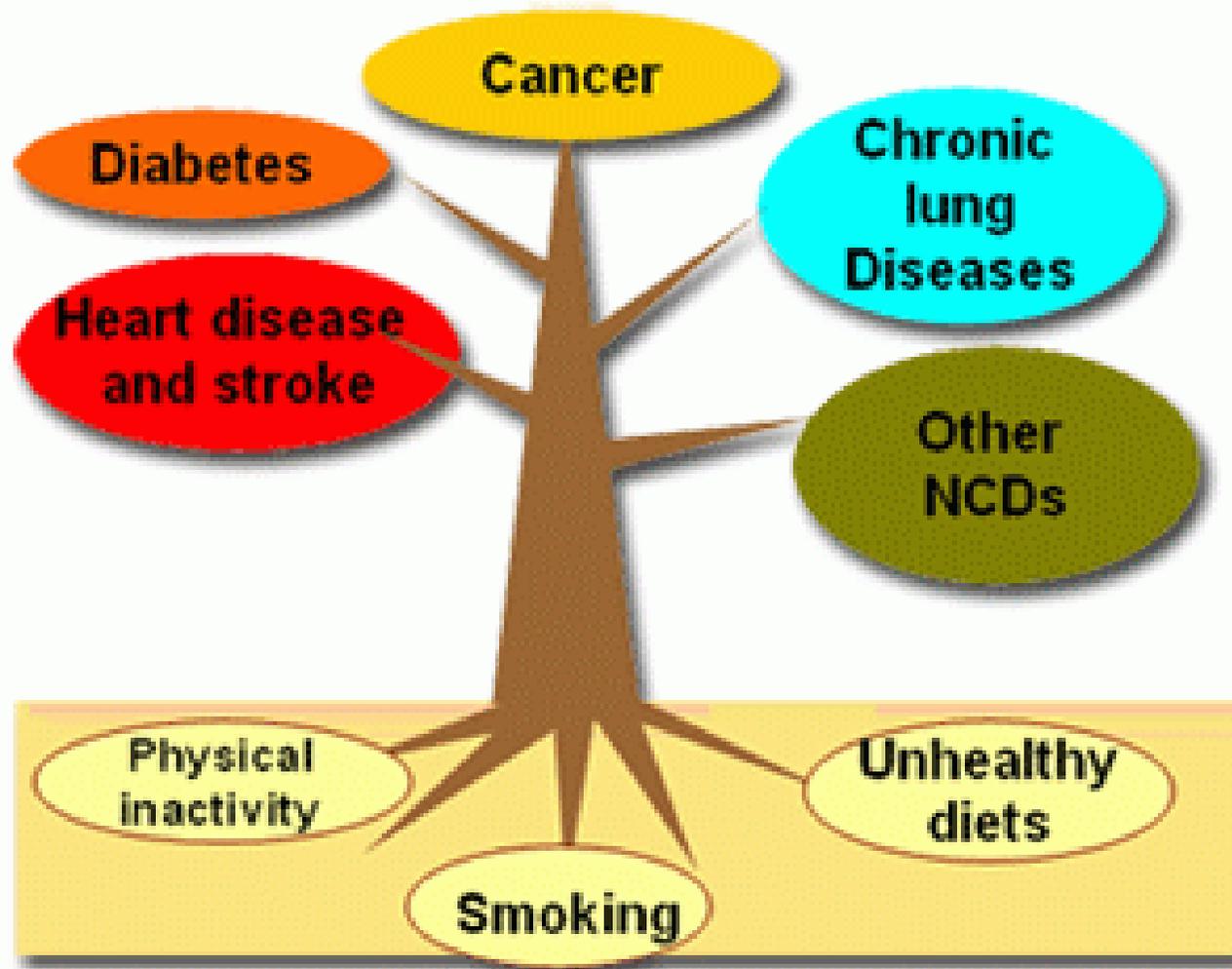


# Программирование питанием

**Эпигенетика** (греч. *επί* — над, выше, внешний) изучает закономерности эпигенетического наследования — изменения экспрессии генов или фенотипа клетки, вызванных механизмами, не затрагивающими последовательности ДНК



# XXI век – эпидемия неинфекционных заболеваний (NCD – non-communicable diseases)



Диабет  
Ожирение  
Метаболический  
синдром  
Астма  
Иммунные болезни  
Онкология

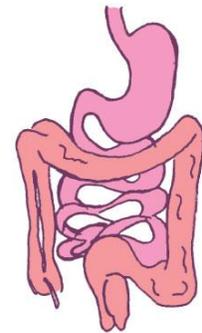
# Здоровье человека: роль микробиоты

THE MORE THAN 100 TRILLION MICROBIAL CELLS  
ON OUR BODIES CAN BE FOUND IN OUR...



NIH HUMAN  
MICROBIOME  
PROJECT

was established in 2007



INTESTINES

**1300 видов бактерий**



MOUTHS

**700 видов**



SKIN

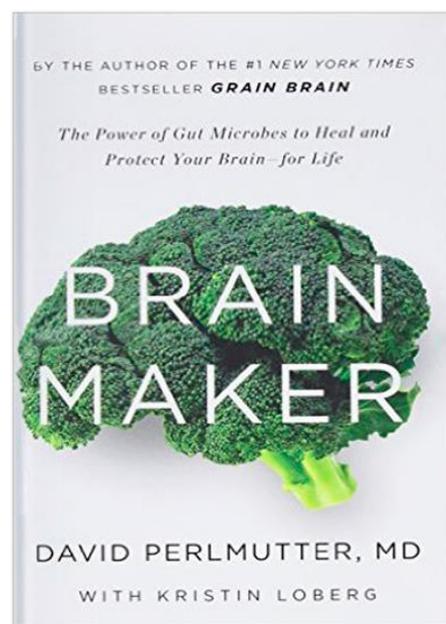
**700 видов**

# Люди > 90% бактерии

- Количество человеческих клеток и микробов 1:10
- Такое многообразие охраняет здоровье «владельца»
- Микробиом отвечает за регулирование иммунной и эндокринной системы
- Исследователи полагают, что популяция Запада утратила 1/3 микробного разнообразия 'disappearing microbiota hypothesis'



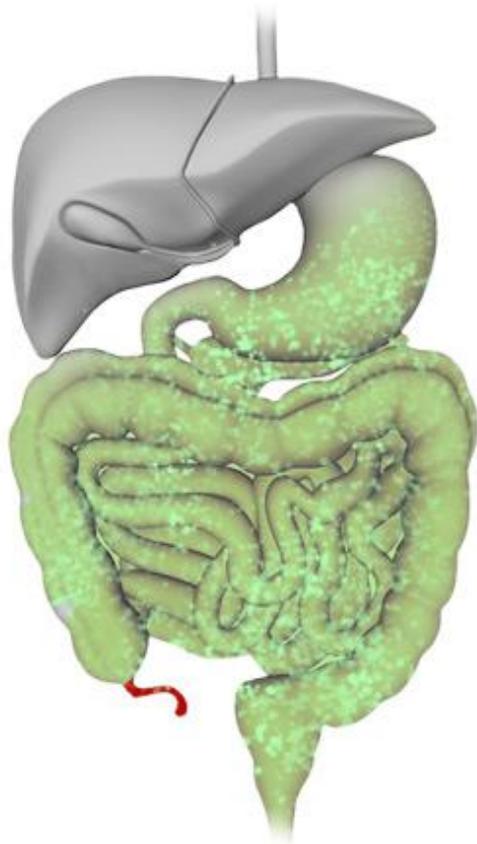
# Кишечник – самый могущественный орган



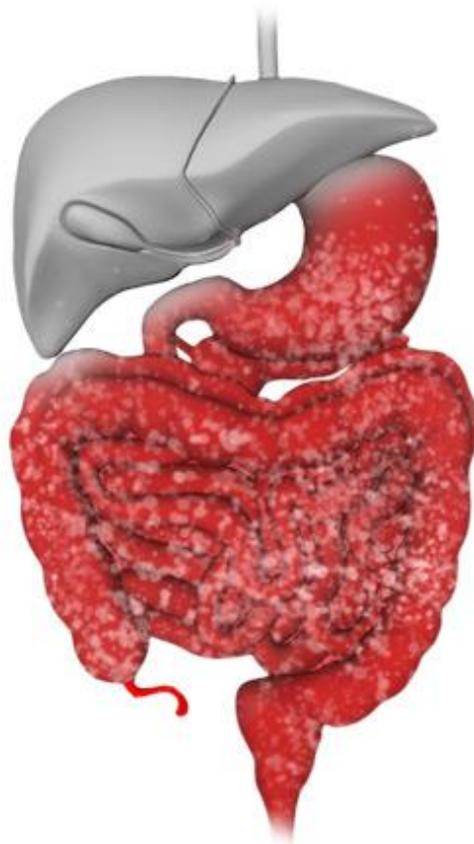
- **80% иммунной системы находится в кишечнике**
- **1,5-2 кг бактериальной массы**

# Выделено 3 основных энтеротипа человека

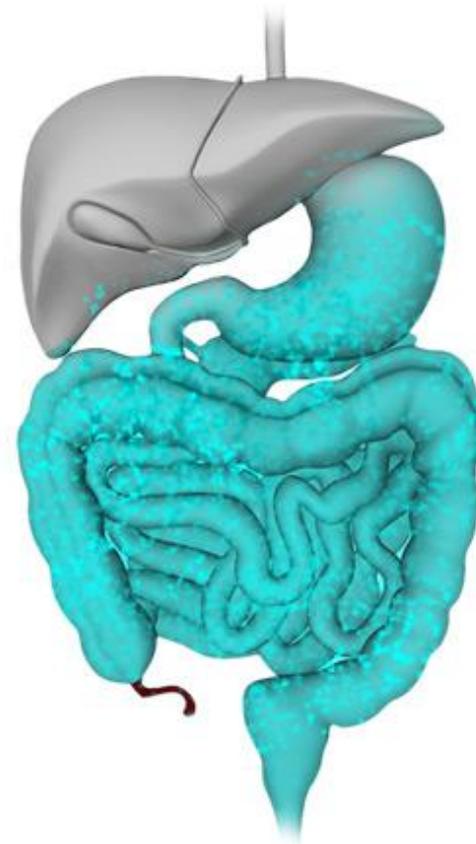
Bacteroides



Prevotella



Ruminococcus

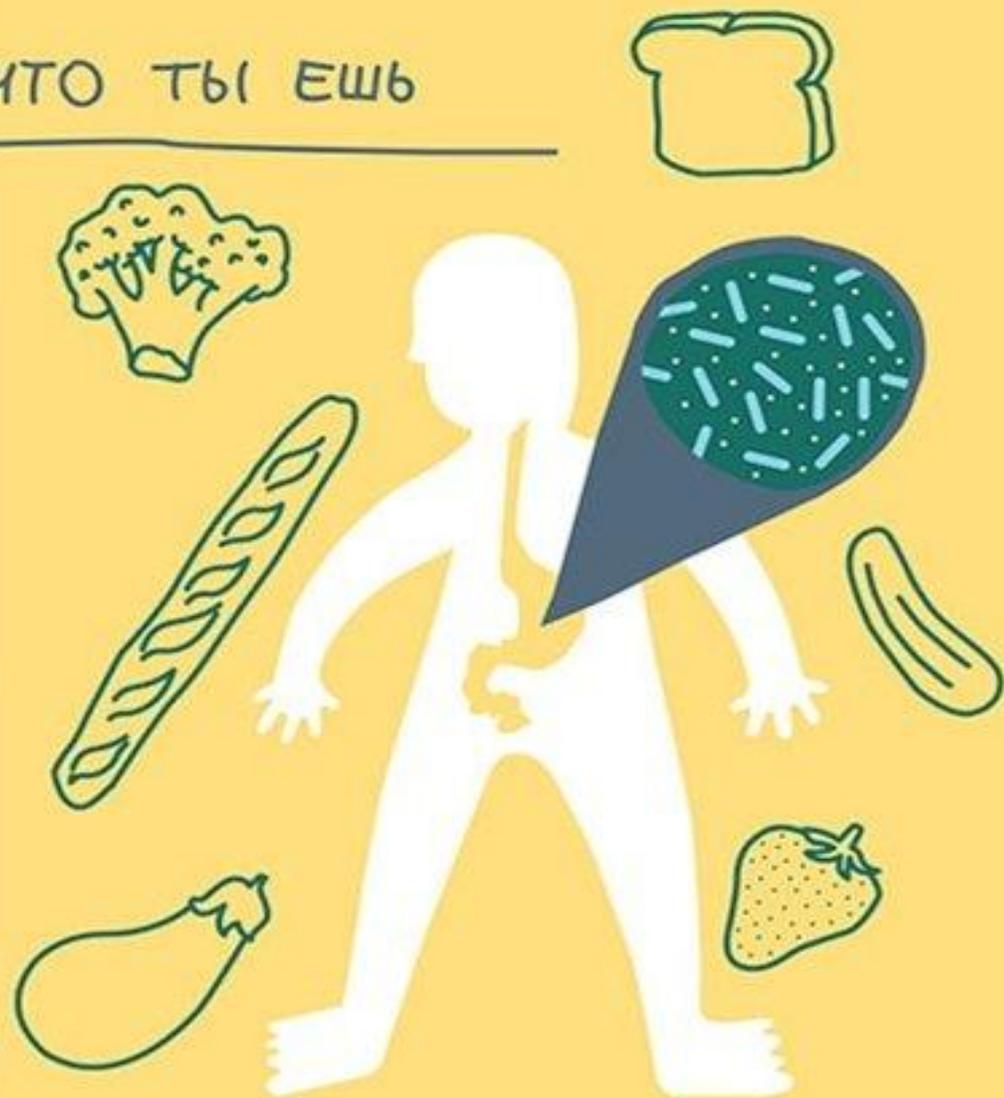


**1/3 микробов – общая, 2/3 – уникальны для каждого человека**  
**Индивидуальный «паспорт кишечника»**

ТЫ — ЭТО ТО, ЧТО ТЫ ЕШЬ



БАКТЕРОИДЫ

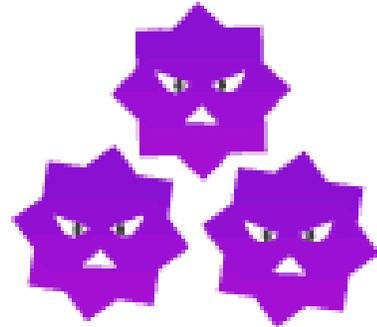
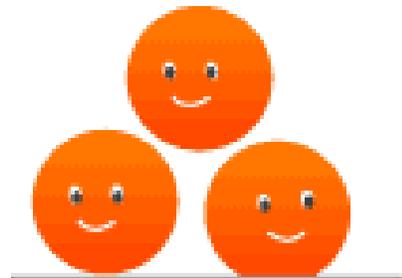


ПРЕВОТЕЛЛЫ

# 3 главных фактора влияния на состав кишечного микробиома

Good (beneficial) bacteria

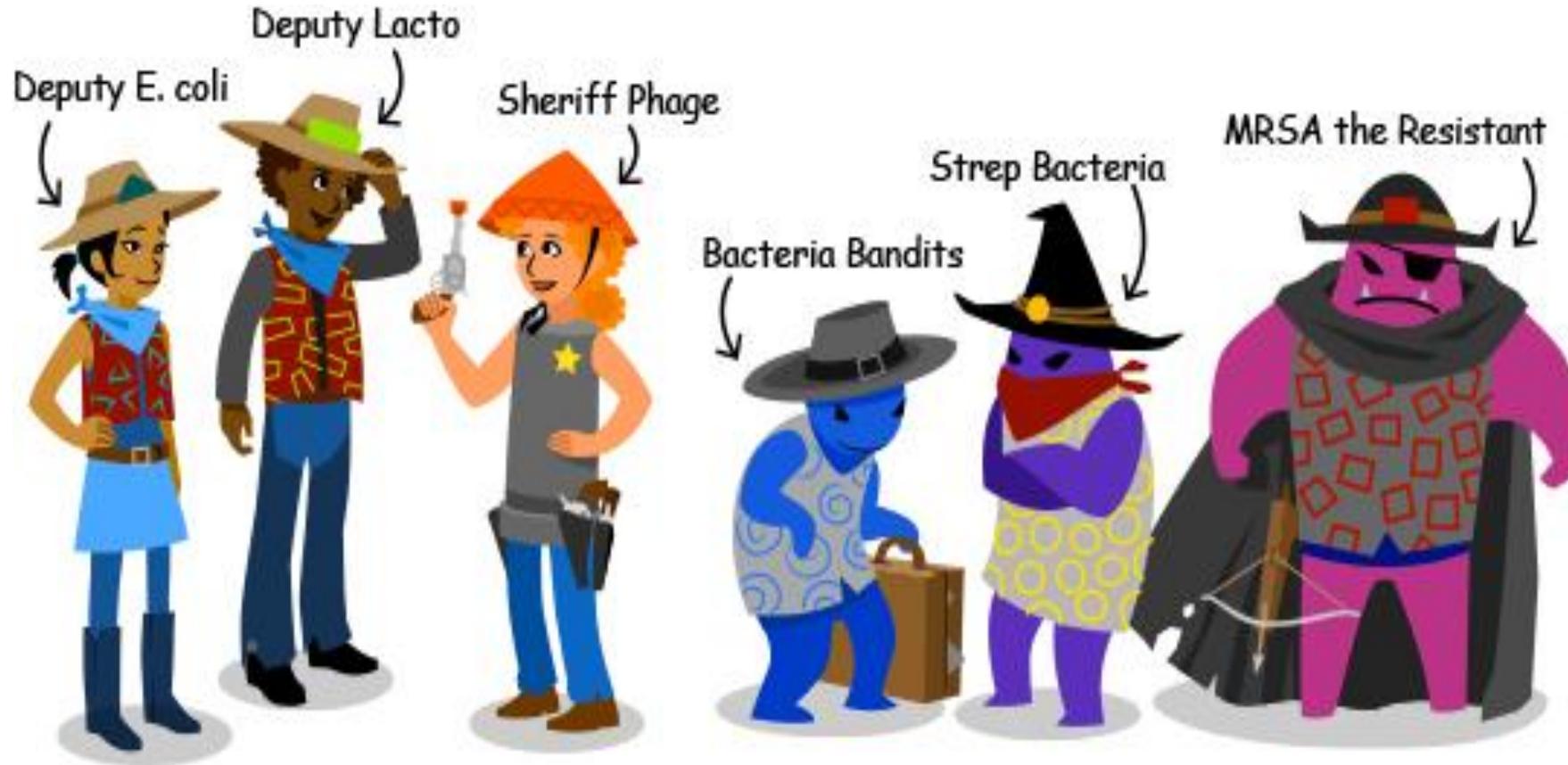
Bad bacteria



- ✓ ПИТАНИЕ
- ✓ СТРЕСС
- ✓ АНТИБИОТИКИ

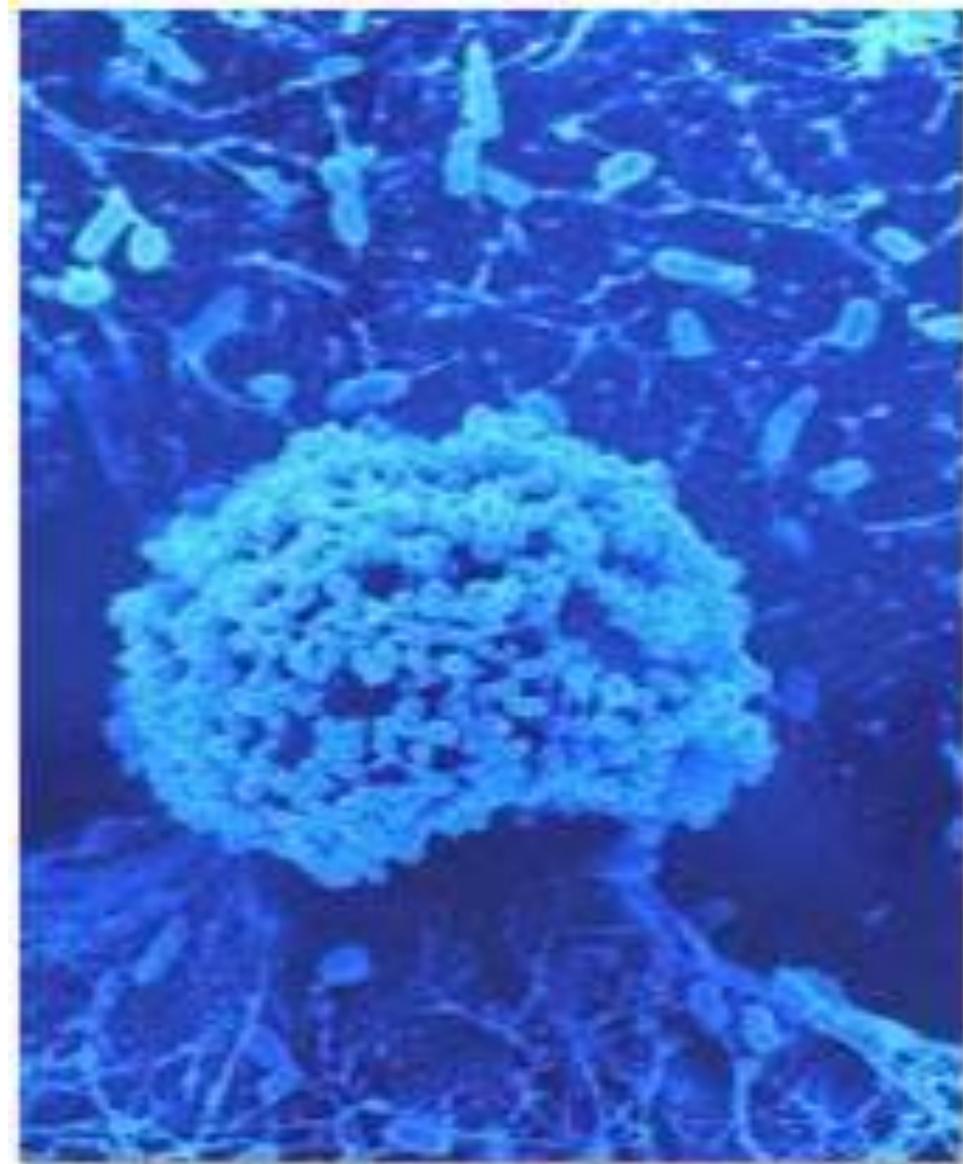
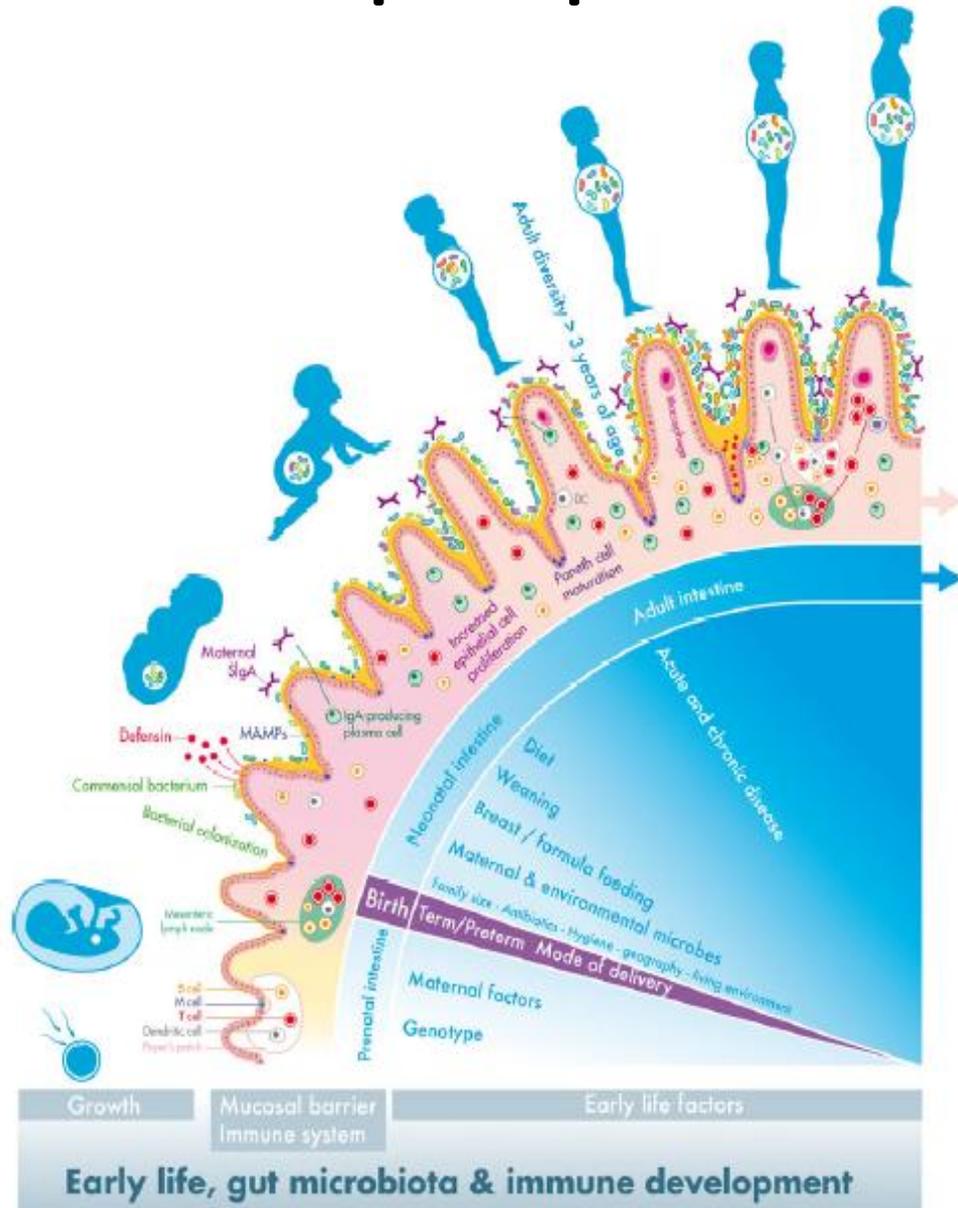
Alcohol, stress, unbalanced diet,  
old age, medications, etc.

# Защитная роль «хорошей» микробиоты



- ✓ Ожирение
- ✓ Диабет
- ✓ Воспалительные заболевания кишечника

# Формирование микробиоты

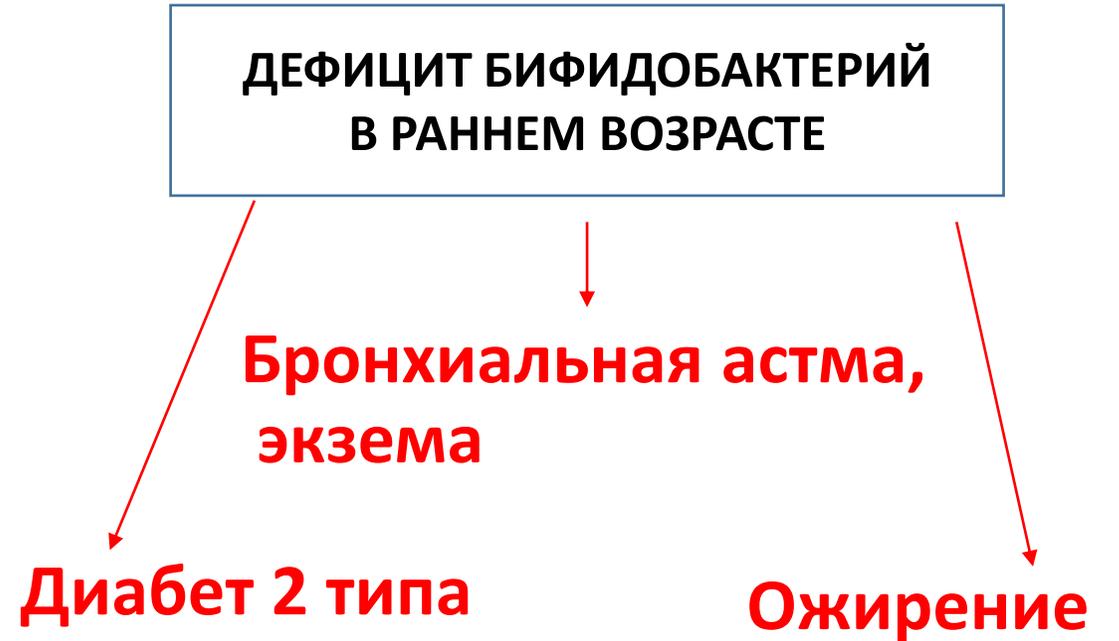
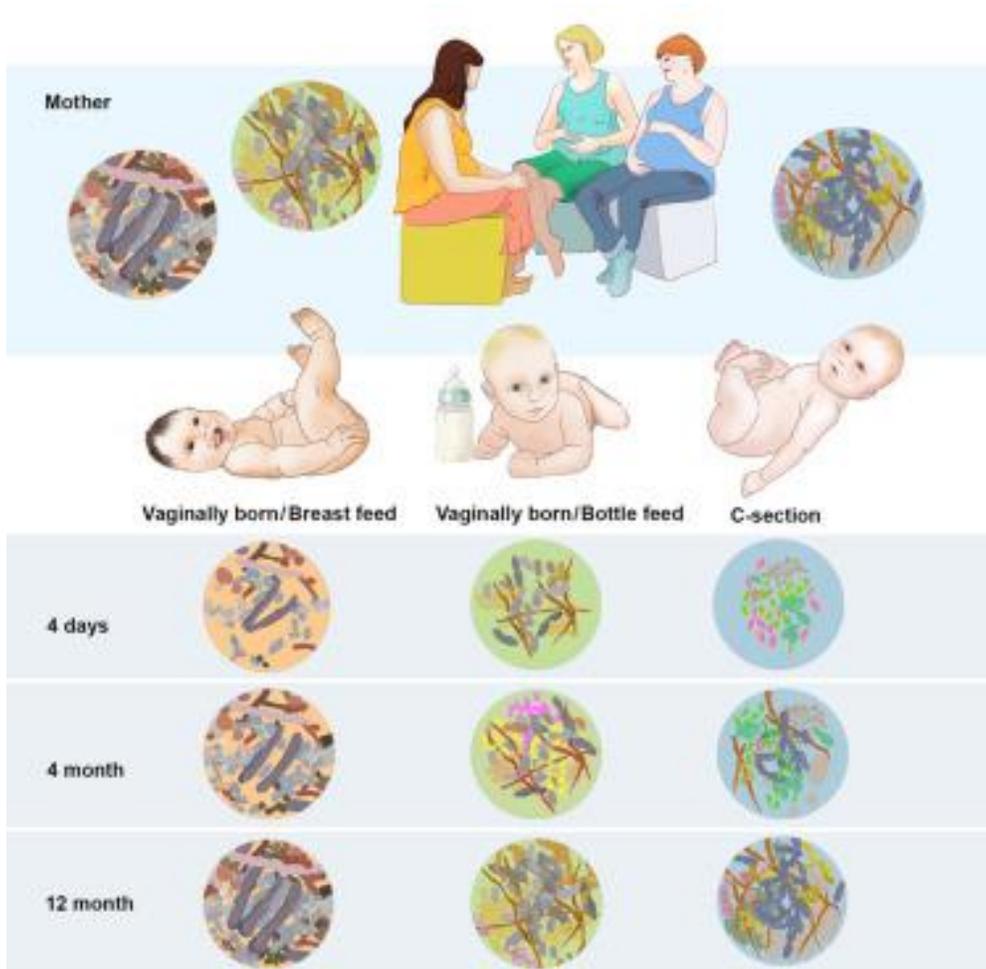


# Возможные причины неправильного формирования микробиома у ребенка:

- Высокий body mass index (ожирение) у матери
- Большая прибавка массы во время беременности
- **Кесарево сечение**
- Преждевременные роды
- **Раннее введение смеси (1 месяц) даже** однократное при грудном вскармливании
- Антибактериальная терапия матери во время беременности и в родах, и ребенка в раннем возрасте



# Последствия раннего искусственного вскармливания, кесарева сечения и неправильной колонизации (заселения) кишечника



*Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life Bäckhed 2015*

# Факторы влияния на формирование микробиома младенца



- **Состояние здоровья женщины:**  
Ротовая полость  
Микробиом влагалища и кишечника  
Индекс массы тела



- **Тип родоразрешения:**  
Вагинальные роды или  
Кесарево сечение



- **Вид вскармливания:**  
Грудное или искусственное

# Первые бактерии ребенок получает раньше, чем привыкли считать

*"We can no longer ignore the fact that exposure to microbes in the womb is likely and may even be a universal part of human pregnancy, serving as the first inoculation of beneficial microbes before birth," Funkhouser and Bordenstein, 2013*

- ✓ Амниотическая жидкость, пуповинная кровь, оболочки плода и меконий содержат бактерии
- ✓ До сих пор окончательно не ясна роль этих микробов
- ✓ Определенное сочетание бактерий связано с преждевременными родами



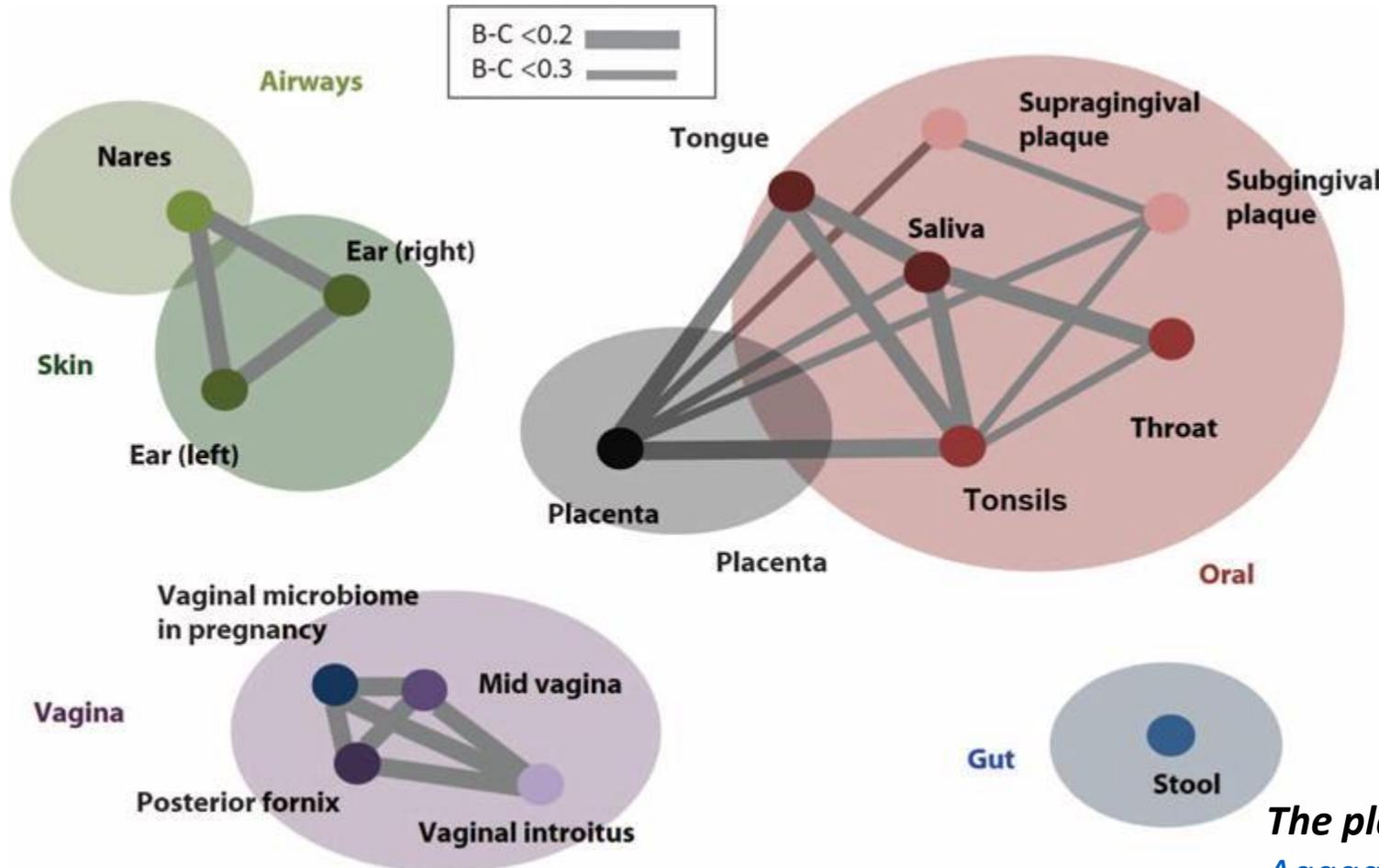
# Микробиом плаценты



- До недавнего времени предполагалось, что плацента стерильна и защищает плод от инфекций.
- Но уже к возрасту 1 недели ребенок имеет комплекс бактерий в кишечнике.
- Полагалось, что первые бактерии ребенок получает в ходе родов – бактерии вагины и кишечника при естественных родах или бактерии кожи при кесаревом сечении.
- Начатый в 2007, НМР идентифицировал микробы ротоглотки, кожи, гастроинтестинального тракта, уrogenитального тракта. Но когда Aagaard изучала микробиом новорожденных, она обнаружила, что это не полное отражение бактериальной коллекции кожи или вагины или кишечника .
- **НМР – плацента имеет собственную микробную популяцию и ребенок получает первую «дозу» микробов еще внутриутробно**

*[Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations.](#) Stout MJ, Conlon B, Landeau M, Lee I, Bower C, Zhao Q, Roehl KA, Nelson DM, Macones GA, Mysorekar IU. Am J Obstet Gynecol. 2013 Mar;208(3):226.*

# Микробиом плаценты имеет таксономический профиль, близкий к микробиому ротовой полости



**Firmicutes, Tenericutes, Proteobacteria, Bacteroidetes, and Fusobacteria phyla.**

Выявлена связь состояния микробиома плаценты с антенатальными инфекциями (инфекции мочевыводящих путей в 1 триместре и рождение недоношенного ребенка <37 weeks (P = 0.001).

*The placenta harbors a unique microbiome.*  
[Aagaard K<sup>1</sup>](#), [Ma J<sup>2</sup>](#), [Antony KM<sup>3</sup>](#), [Ganu R<sup>3</sup>](#), [Petrosino J<sup>4</sup>](#), [Versalovic Sci Transl Med.](#) 2014

# Изменение микробиоты

## Oral microbiota:

Viable counts ↑  
*Porphyromonas gingivalis* ↑  
*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ↑  
*Candida* ↑

## Placental microbiota:

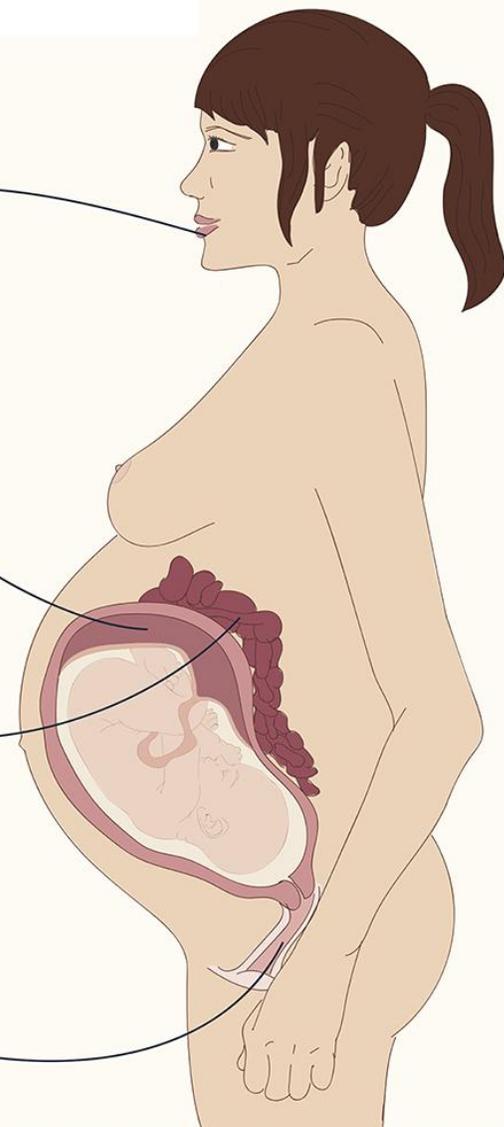
Presence of aerobic and anaerobic bacteria

## Gut microbiota:

*Actinobacteria* ↑  
*Proteobacteria* ↑  
*Faecalibacterium* ↓  
 $\alpha$ -diversity ↓  
 $\beta$ -diversity ↑

## Vaginal microbiota:

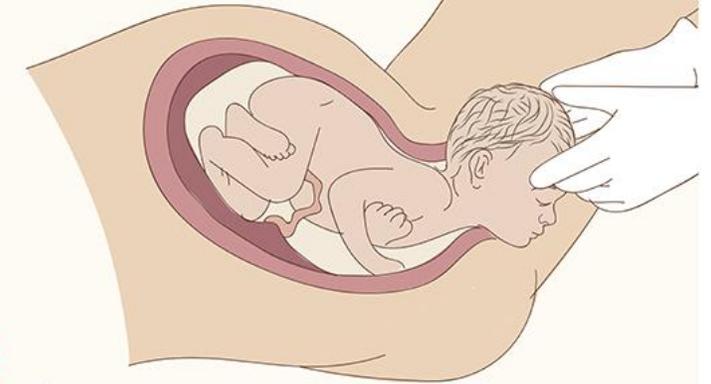
*Lactobacillus* ↑  
 $\alpha$ -diversity ↓  
 $\beta$ -diversity ↓  
Stability ↑



## A. Changes associated with mode of birth (vaginal vs. C-section)

*Prevotella* ↑  
*Lactobacillus* ↑  
*Propionibacterium* ↓  
*Corynebacterium* ↓  
*Enterobacteriaceae* ↓  
*Streptococcus* ↓

Earlier colonization of Bacteroidetes  
Antibiotic resistance bacterial genes ↓  
Resemblance to mother's gut microbiota ↑  
Viable counts ↑  
 $\beta$ -diversity ↓



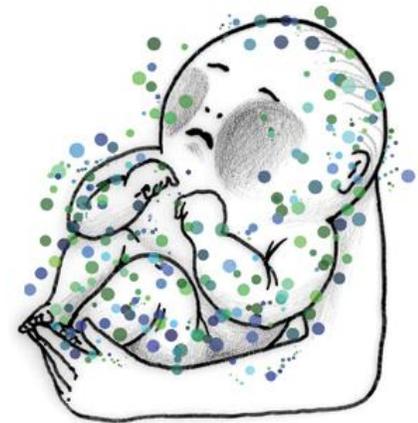
## B. Changes associated with feeding (breast milk vs. formula)

*Bacteroides fragilis* ↓  
*Bifidobacterium infantis* ↑  
*Sneathia* ↑  
*Staphylococcus* ↓  
 $\alpha$ -diversity ↓

Review ARTICLE Front. Microbiol., 14 July 2016 |  
Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy  
Meital Nuriel-Ohayon†, Hadar Neuman† and Omry Koren\*  
Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Safed, Israel

# Способ родоразрешения – ключевой фактор постнатального формирования микробиома

- Постнатальная микробная экспозиция осуществляется в короткое время после рождения ( 2 недели)
- Рожденные естественным способом дети получают флору матери (*Бифидобактерии, Лактобациллы, Бактероиды*)
- Рожденные кесаревым сечением дети не подвергаются экспозиции материнскими микробами в ходе родов, вместо этого колонизируются (заселяются) микробами кожи и больничной среды
- Предполагается, что нарушение микробной композиции у этих детей сохраняется на месяцы и годы





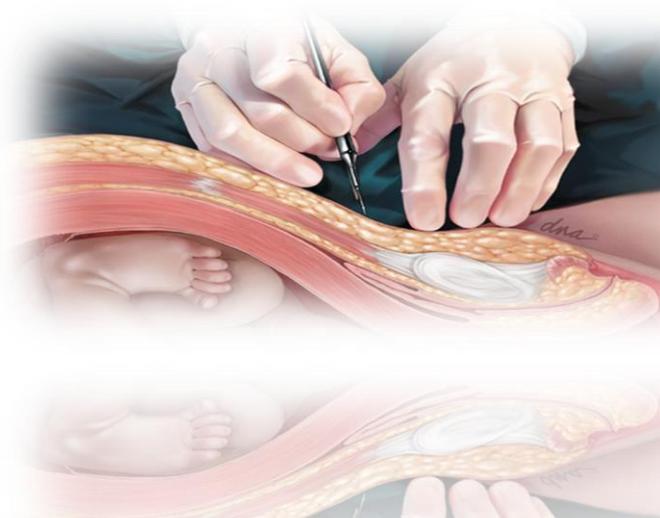
## Важно:

- Основная колонизация происходит в течение первого года жизни, особенно важны первые месяцы
- Если ребенок получал антибиотики – защитная флора должна быть как минимум реколонизирована
- Важна также пренатальная бактериальная экспозиция (состояние здоровья женщины)

### **Пренатальный период, роды и тип вскармливания:**

- 1) Определяют условия колонизации (заселения) кишечника
- 2) Определяют постнатальное созревание иммунной системы.

# Кесарево сечение сейчас : мировая эпидемия



Каждый третий ребенок в США, каждый четвертый в Европе, каждый второй в Китае рождается кесаревым сечением;  
Растущие показатели CS – общемировой тренд  
(*WHO statement on caesarean section rates, Publication date: April 2015*)

Безопасный уровень CS для стран по рекомендации ВОЗ не >15%

**Кесарево сечение несет множество рисков для здоровья ребенка!**

**Параллельно с ростом Кесарева сечения, отмечается рост аутоиммунных болезней :  
диабет 2 типа, болезнь Крона, рассеянный склероз и аллергические заболевания (астма, аллергический ринит, атопический дерматит)**



World Health Organization

# Кесарево сечение: риск для здоровья ребенка

- Повышенный риск ожирения в детстве (Pei Z et al, 2014)
- **Повышенный риск поздней недоношенности (между 34 и 36 неделями)**
- **Повышенный риск неонатальной смерти**
- Респираторный дистресс-синдром, персистирующая легочная гипертензия
- Повышенный риск развития бронхиальной астмы, аллергии
- Повышенный риск развития диабета 1 типа
- Повышенный риск развития целиакии (Heater J Galipeau, 2014)
- Повышенный риск развития НЭК, болезни Крона
- Проблема становления лактации
- Задержка формирования психо-физической связи «мать-дитя»
- Аутизм



*From Birth to "Immunohealth," Allergies and Enterocolitis [Houghteling PD<sup>1</sup>](#), [Walker WAJ Clin Gastroenterol.](#) 2015  
*Cesarean section and development of the immune system in the offspring [Am J Obstet Gynecol.](#) 2013**

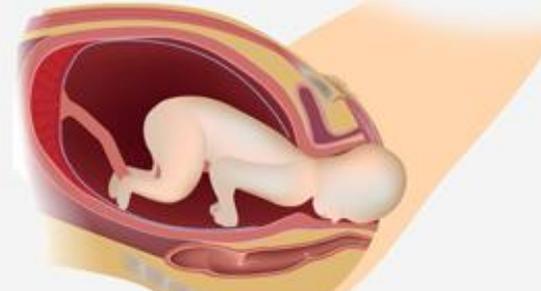
# Путь родоразрешения определяет первичную колонизацию кишечника младенца

В первые 2 недели жизни становление биоты зависит только от пути родоразрешения

КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ

Vs

ВАГИНАЛЬНЫЕ РОДЫ



Дальнейшее становление микробиома зависит от вида вскармливания

Enterococcus  
Streptococcus,  
Staphylococcus,  
Propionibacterium



Дефицит  
и задержка  
заселения  
бифидобактерий



Дисбиоз, иммуно-  
опосредования  
нарушения

Lactobacillus,  
Bifidobacterium,  
Escherichia coli,  
Enterococcus

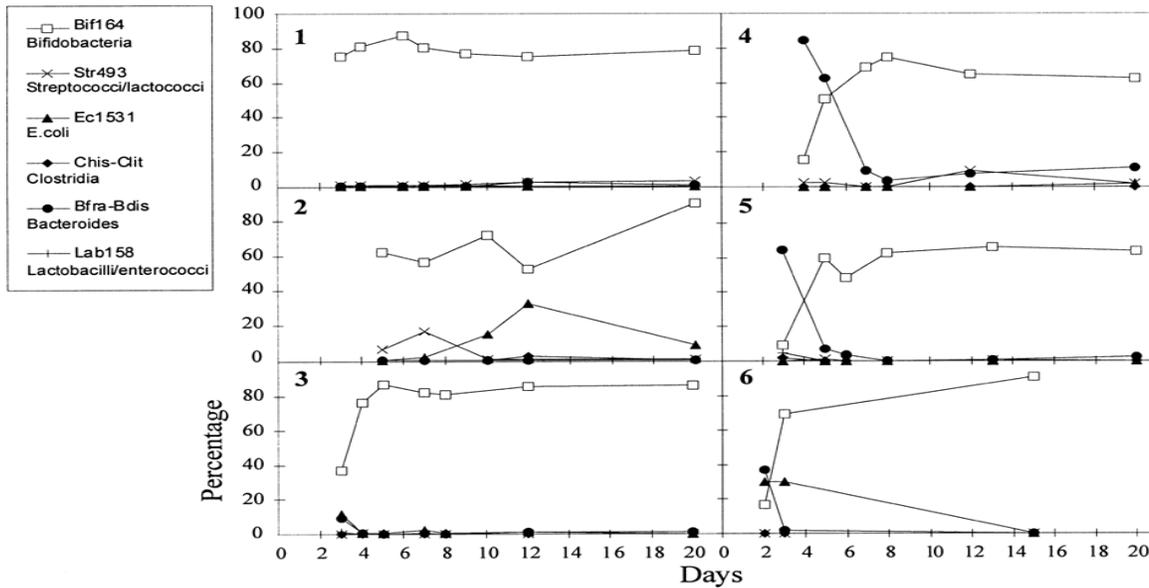


Индукция  
развития  
нормальной  
микробиоты

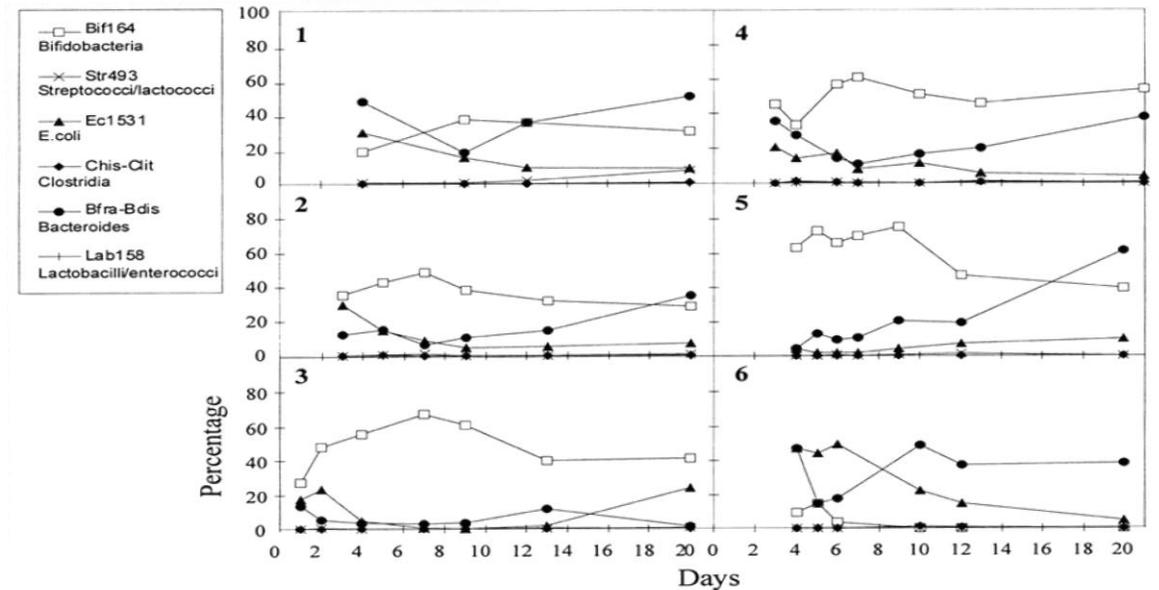


Правильное  
развитие  
иммунной  
системы

# Влияние вида вскармливания на становление микробиоты



Грудное вскармливание



Искусственное вскармливание

У детей на грудном вскармливании бифидобактерии составляют около 80% всех бактерий

# The human neonatal gut microbiome: a brief review

 Emily C. Gritz and  Vineet Bhandari\*

Division of Perinatal Medicine, Department of Pediatrics, Yale Child Health Research Center, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

## Breast fed

---

*Bifidobacteria*<sup>a</sup>

*Enterobacteria* species

## Formula fed

---

*Bifidobacteria* species

*Escherichia coli*

*Clostridium difficile*

*Bacteroides* species

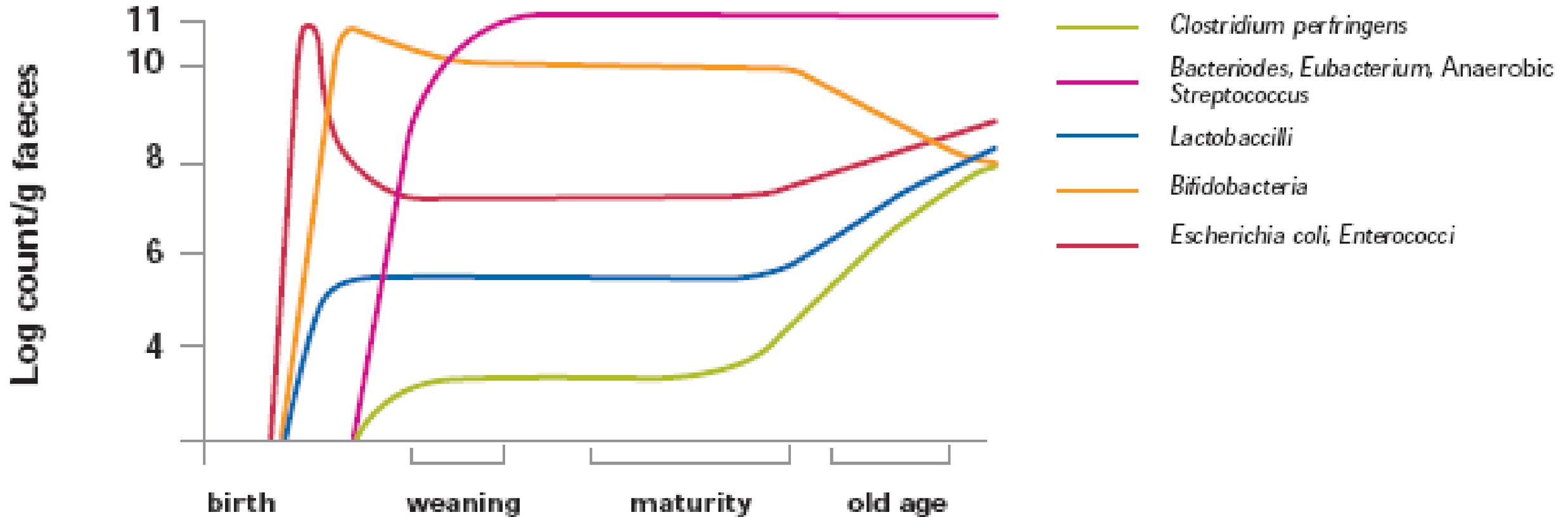
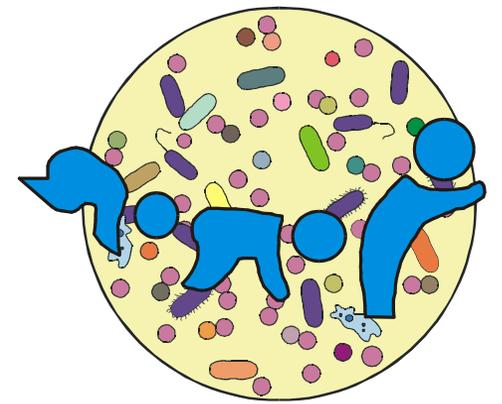
*Prevotella* species

*Lactobacillus* species

---

<sup>a</sup>*Breast-fed infants have more colonization with Bifidobacteria species than their formula-fed counterparts.*

# Рост ребенка сопровождается изменением микрофлоры



# Ранняя микробиота программирует иммунитет

- Именно ранняя микробиота влияет на дальнейшее состояние микробиоты уже во взрослом состоянии
- Важный период становления микробиома – доминирование бифидобактерий
- Первичная колонизация критична для формирования здоровья ребенка в раннем возрасте и имеет долгосрочное влияние на состояние здоровья в целом, «программируя иммунитет»

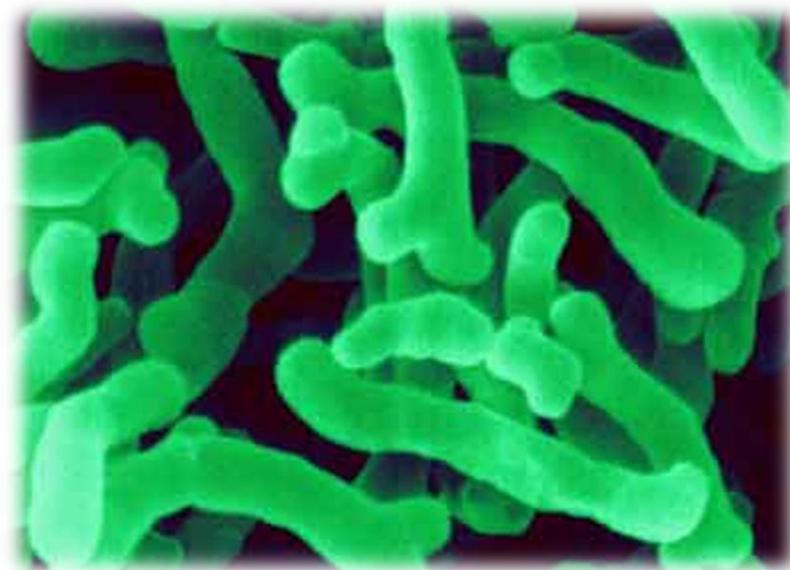


**Микробиом, иммунитет и метаболизм тесно связаны**

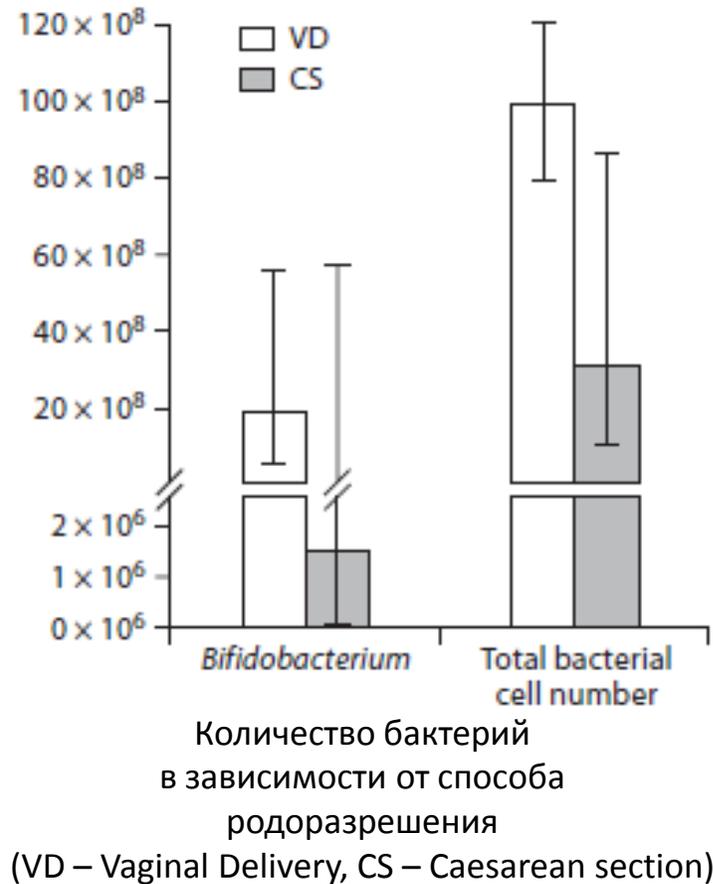
# Важность доминирования бифидобактерий

- Сниженное количество бифидобактерий приводит к ожирению в возрасте 7 лет (Kalliomaki 2008)
- Колонизация бифидобактериями задержана у детей с экземой (Hong 2010)
- Бифидобактерии ассоциированы с IgA (Sjogren 2009)
- Бифидобактерии уменьшают плач и газообразование у детей в раннем возрасте (Partty 2012)

**Бифидобактерии должны составлять до 95% от всего микробного сообщества кишечника ребенка раннего возраста!**



# Влияние способа родоразрешения на развитие микробиоты



- ▶ Младенцы, рожденные путем кесарева сечения, имеют значительно более низкое содержание бифидобактерий в возрасте одного месяца по сравнению с младенцами, рожденными вагинальными родами
- ▶ Общее количество бактерий у малыша-«кесаренка» также снижено
- ▶ При кесаревом сечении наблюдается меньшее разнообразие (скудность флоры)

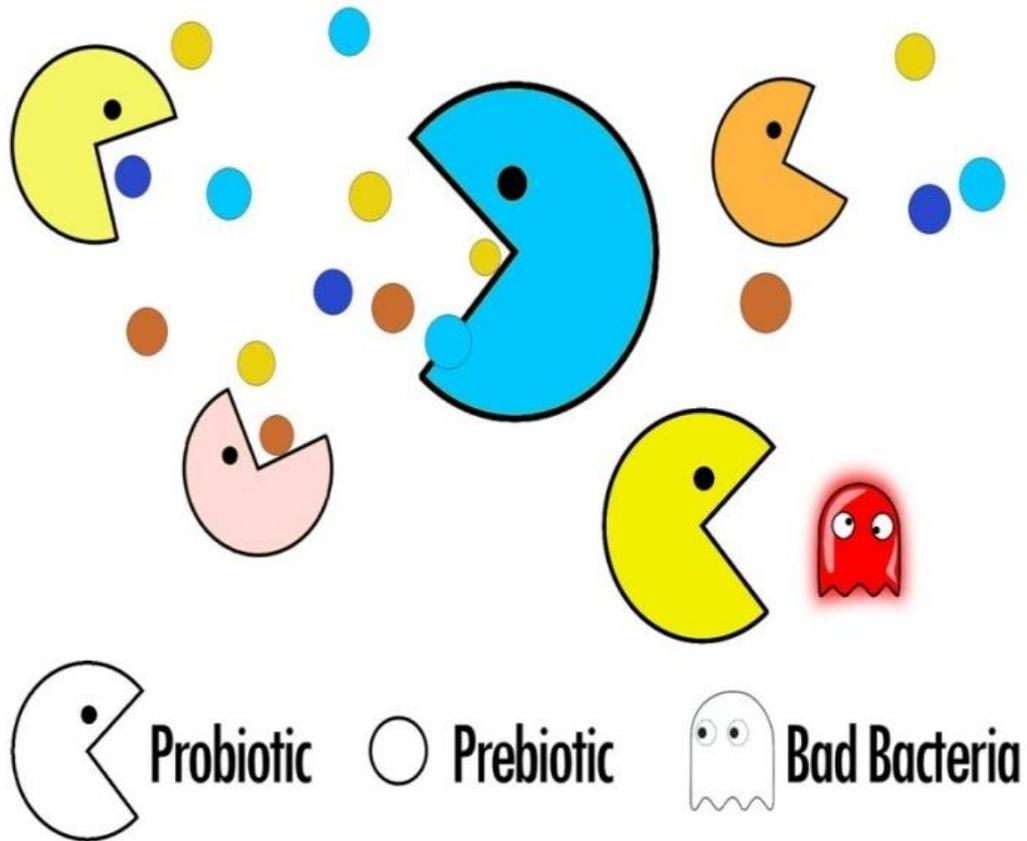
# Кесарево сечение и заселение защитной микрофлоры: как помочь новорожденному?

Грудное молоко – главный источник бифидобактерий для кишечника ребенка. Если ребенок получает около 800 мл/день грудного молока, предполагаемое количество поступающих ежедневно бифидобактерий от  $1 \times 10^5$  до  $1 \times 10^7$



Бифидобактерии ребенок может получить с молоком матери\обогащенной смесью

# Новые исследования направлены на формирование стратегий вскармливания детей с неправильным формированием микробиоты



Пробиотики и пробиотик-ассоциированная терапия представляет актуальный путь регуляции микробиома и предотвращения иммуно-опосредованных заболеваний, связанных с дисбиозом

*The Infant Microbiome: Implications for Infant Health and Neurocognitive Development.*

[Yang I<sup>1</sup>](#) et al, 2016 Jan-Feb;65(1):76-88

*Gut microbiota and probiotics in maternal and infant health*  
AJClinNutr2011

# Пробиотики или Пребиотики?



**В настоящее время более перспективными к обогащению считаются Пробиотики, т.к. существующие варианты Пребиотиков весьма далеки от олигосахаридов грудного молока и могут неизбирательно стимулировать рост всей микрофлоры в незрелом кишечнике ребенка, в т.ч. патогенной (Клебсиеллы, Стафилококки, Клостридии, Протей)**

- Nonhuman oligosaccharides added to infant formula are structurally different from human oligosaccharides and do not appear to be functionally equivalent.
- Breast milk promotes bacterial growth in aggregate form, whereas formula promotes growth as single cells. Growth of single cells in the porous gut barrier of the newborn is potentially much more detrimental than is the growth of much larger aggregates (*Zhang, Lee, Truneh, Everett, & Parker, 2012*).

# Смеси для детей, рожденных кесаревым сечением – мировой тренд



There are situations where infants may have an impaired intestinal flora, such as :  
after a diarrhea  
episode, a caesarean delivery, or an antibiotic  
treatment.

ГЕРМАНИЯ, ФРАНЦИЯ – СТРАНЫ С ВЫСОКИМ  
УРОВНЕМ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ -ДО 45%%

# Смеси с синбиотиками могут восстанавливать задержанную колонизацию с первых дней жизни у детей, рожденных КС

- 153 новорожденных после планового кесарева сечения :
- (1) Пребиотики ГОС/ФОС + *B. breve* M-16V ( $7.5 \times 10^8$  CFU/ 100ml),
- (2) scGOS/lcFOS (0.8g/100ml),
- (3) контрольная формула без обогащения.
- Образцы стула собирались на 3 и 5 день, 4, 8, 12, 16, и 22 неделе (6 недель постнатальной интервенции). Измерялись пропорциональные соотношения и количество Бифидобактерий разных штаммов, pH и КЦЖК (ацетат)
- **Результаты:**

Синбиотическая саплементация показала достоверно большую пропорцию Бифидобактерий с первых дней жизни и бифидогенный эффект оставался значительным в течение 1 месяца в сравнении с контрольной группой. Значительное снижение фекальной pH и более высокий уровень ацетата наблюдался в синбиотической группе и результат сохранялся к возрасту 1 месяц. Количество детей с развившейся atopической реакцией на фоне дачи синбиотической формулы было меньше (n=3) в сравнении с контрольной группой (n=10), и пребиотической группой (n=9).

*A Synbiotic Mixture of Scgos/Lcfos and Bifidobacterium Breve M-16V Is Able to Restore the Delayed Colonization of Bifidobacterium Observed in C-Section Delivered Infants*

*Wednesday, 14 October 2015, Сеул, Всемирный Конгресс по Аллергологии*



**Данные собственного исследования  
Влияние новых отечественных детских молочных  
смесей на кишечный микробиом (2014-2015гг)**

**Уральский государственный  
медицинский университет**



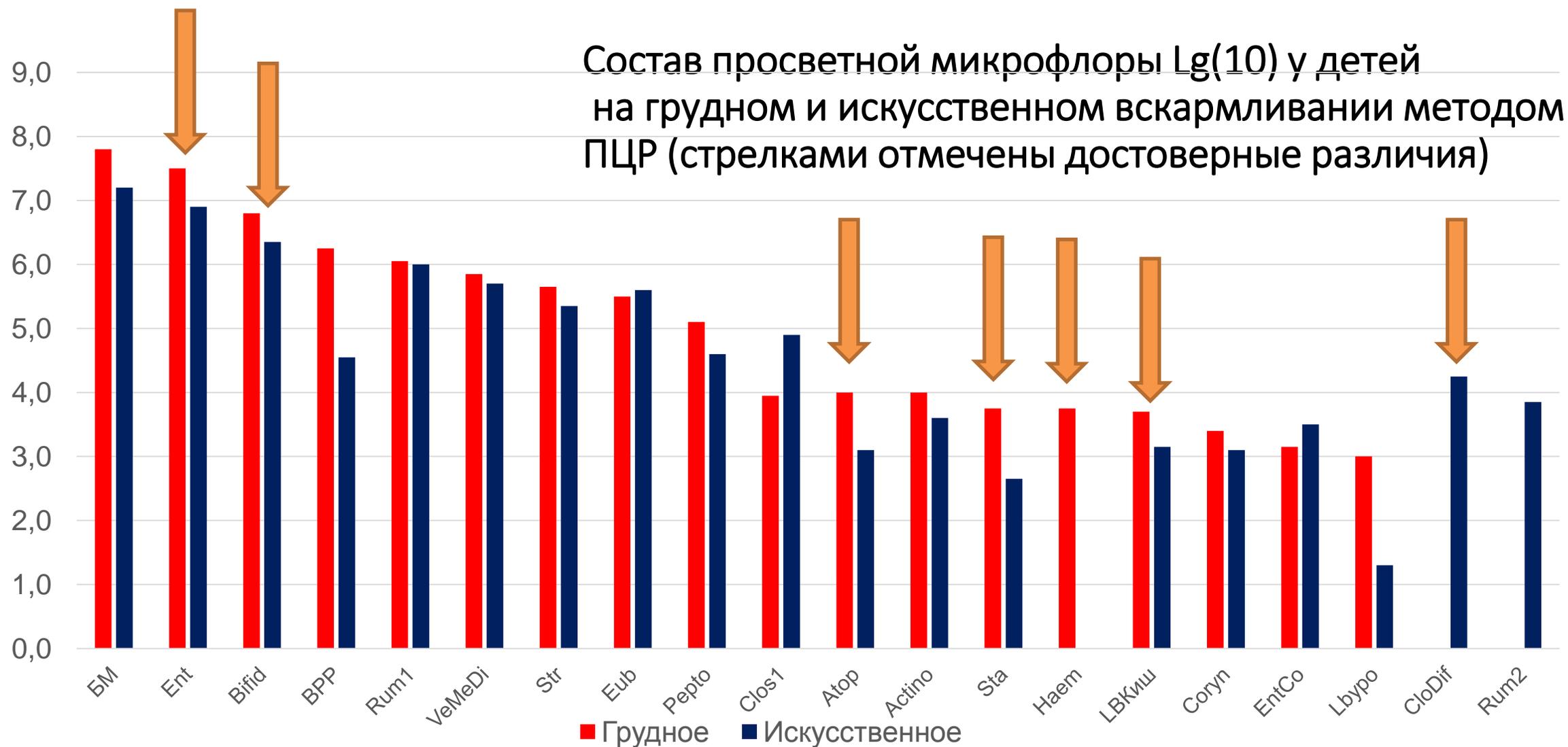
**Научный центр здоровья детей**



**Институт иммунологии ФМБА**

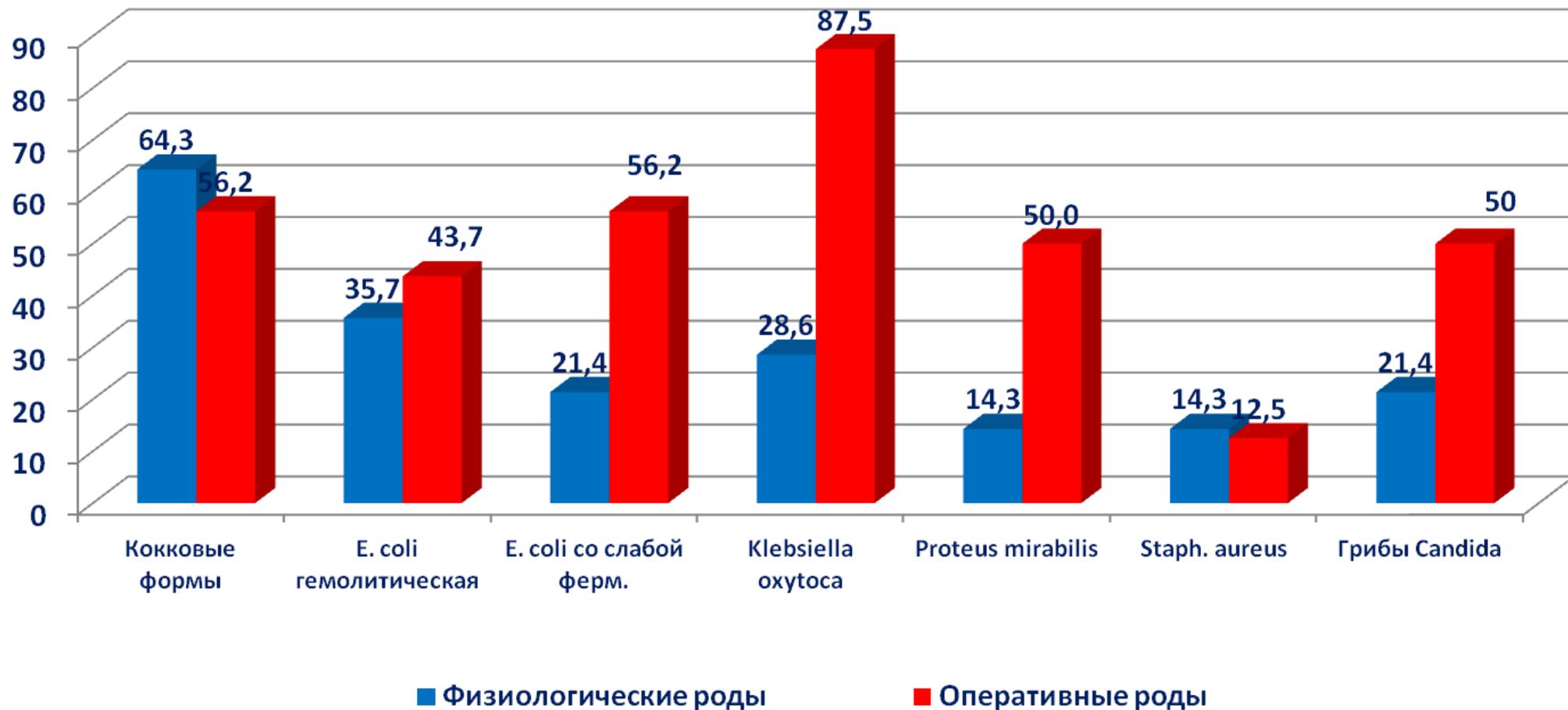


# 1. Микробиом на грудном и искусственном вскармливании достоверно различается (n=90)



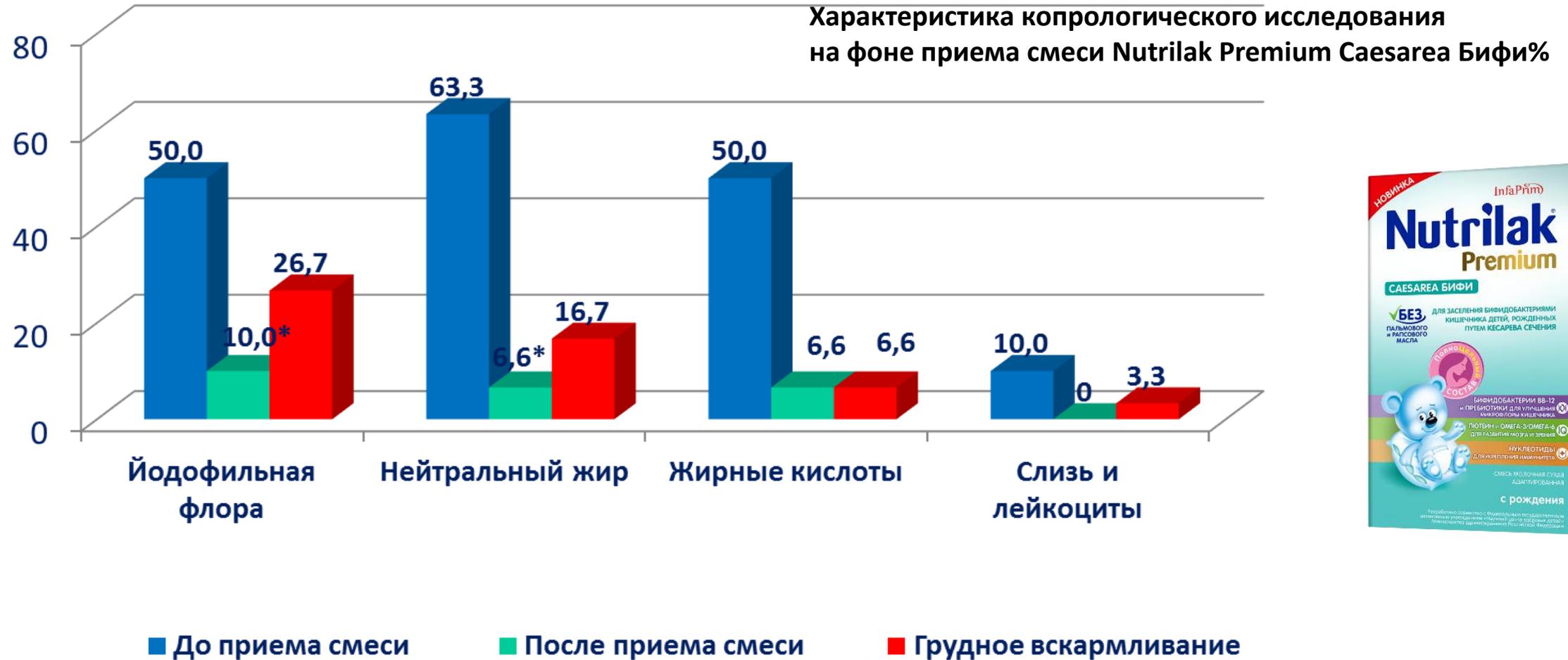
# Кесарево сечение ассоциировано с выраженными нарушениями микробиоты

Характеристика микрофлоры кишечного содержимого обследуемых детей в зависимости от способа родоразрешения, %

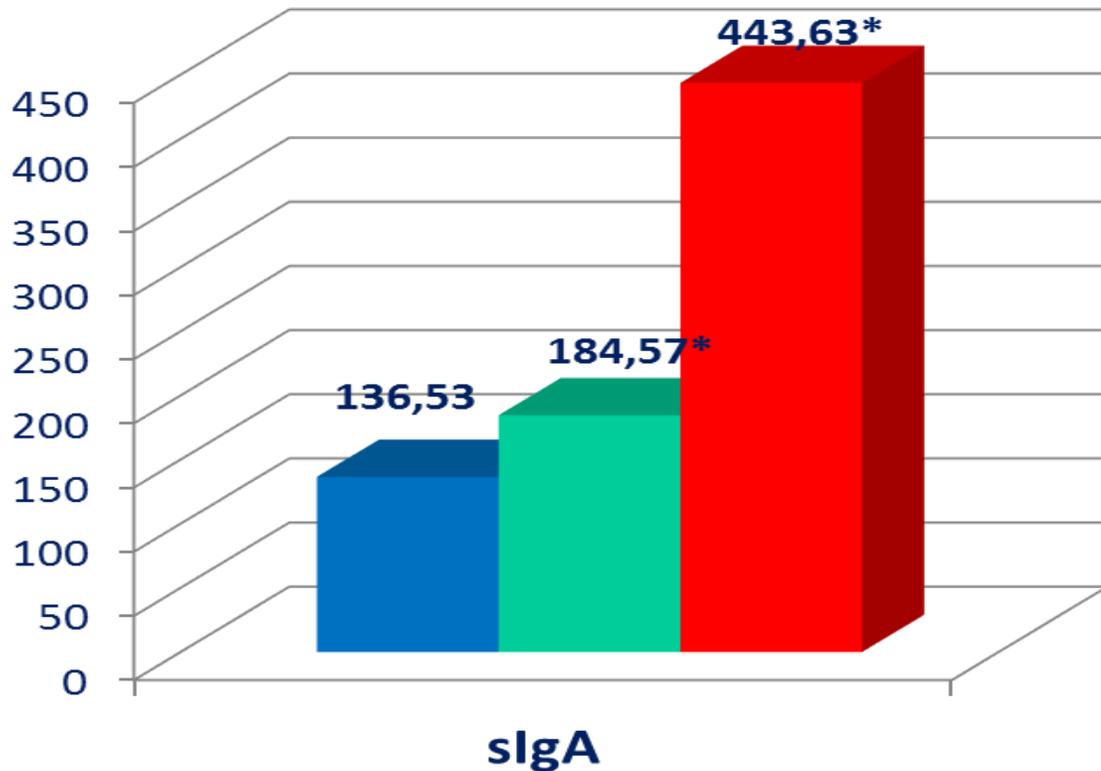


Санникова Н.Е., Бородулина Т.В., 2015

# Смесь с синбиотиками позволяет нормализовать копрограмму у детей, рожденных кесаревым сечением



# Смесь с синбиотиками быстро повышает уровень секреторного иммуноглобулина А у таких детей



- До приема смеси
- После приема смеси
- Грудное вскармливание



Уровень pH кала и sIgA после приема смеси % (\* $p < 0,05$ )

# Nutrilak Premium CAESAREA БИФИ

- ✓ В 100 мл смеси содержит Bifidobacterium Lactis BB12 -10<sup>7</sup> КОЕ
- ✓ Молочный жир 25%
- ✓ Без пальмового и рапсового масла
- ✓ Премиальные ингредиенты: **Нуклеотиды, ДНА/АРА, Лютеин**
- ✓ Обогащена **Пребиотиками ГОС**

*Детям, рожденным путем кесарева сечения, при недостатке/отсутствии грудного молока для заселения кишечника защитной флорой\**

## Кому?

*Детям с нарушением функционального состояния желудочно-кишечного тракта и микрофлоры после перенесенных заболеваний, антибиотикотерапии\**

*Детям при раннем введении полностью ИВ*

**ДЕЙСТВИЕ ПОДТВЕРЖДЕНО КЛИНИЧЕСКИ!**

**Nutrilak**  
Premium

**CAESAREA БИФИ**

\* Бородулина Т.В., Санникова Н.Е. «Влияние новой отечественной смеси, обогащенной бифидобактериями BB-12 на состояние кишечного иммунитета», Екатеринбург 2015



# Комбинация BB-12<sup>®</sup> + GOS рекомендована специалистами Chr.Hansen для заселения бифидобактерий

CHR HANSEN

*Improving food & health*

- Пробиотические эффекты строго штамм-специфичны
- BB-12<sup>®</sup> - самый исследованный в мире пробиотик из рода Bifidobacterium
- Описан более чем в 380 научных публикациях
- Опирается на более чем 170 клинических исследований
- BB-12<sup>®</sup> имеет лучшие показатели выживаемости в кишечнике среди коммерческих штаммов пробиотиков
- Добавление GOS улучшает показатель выживаемости BB-12<sup>®</sup>

*Mikkel Jungersen, The Science behind the Probiotic Strain  
Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12<sup>®</sup>. J. Microorganisms 2014*



# Strain specificity- Штамм-специфичность

CHR HANSEN

*Improving food & health*



## Genus

- Phone
- *Bifidobacterium*

## Species

- Smartphone
- *animalis*

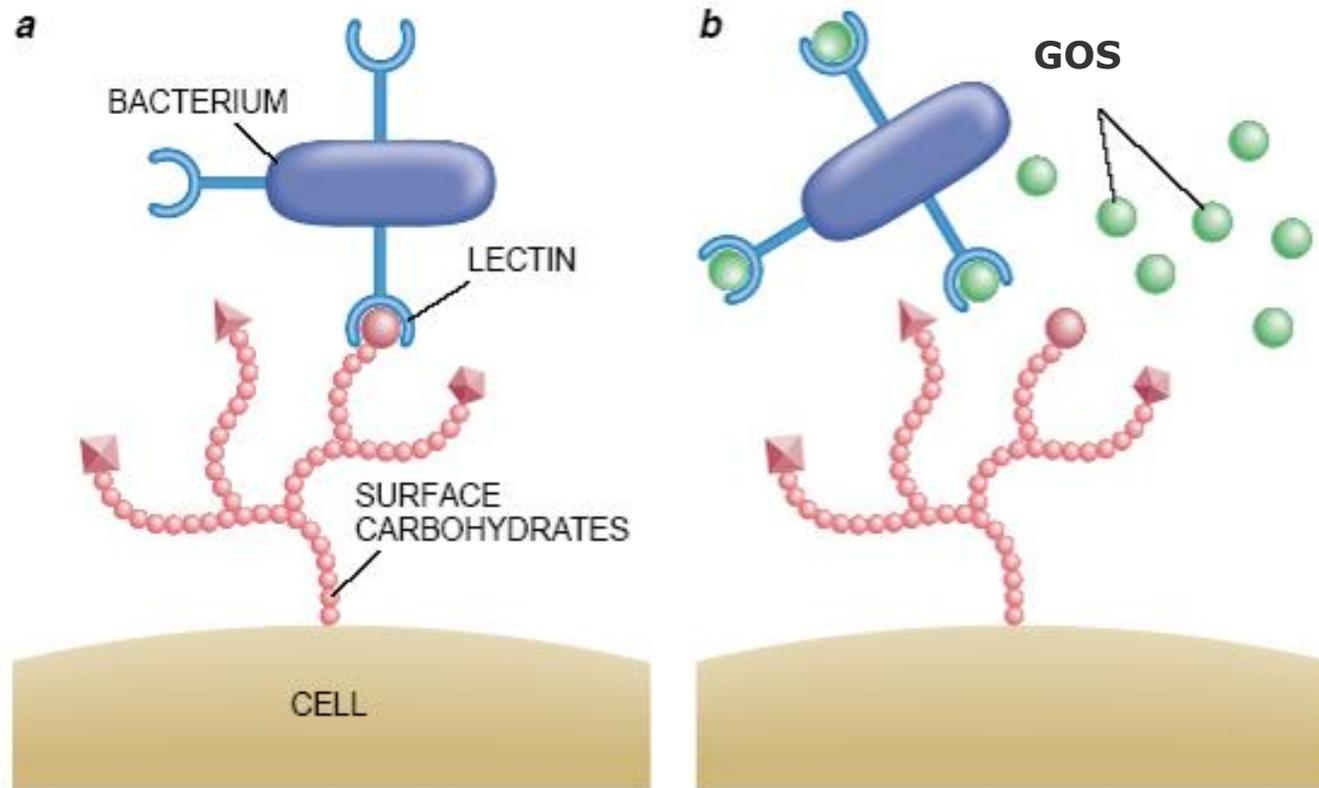
## Subspecies

- iPhone
- *lactis*

## Strain

- 6s Plus 128 GB
- BB-12<sup>®</sup>

# GOS предотвращают адгезию патогенов и способствуют выживанию BB-12 в кишечнике



*Mikkel Jungersen, The Science behind the Probiotic Strain  
Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12® J. Microorganisms 2014*

# Микробиом младенца: ключевые моменты

- ✓ Если способ рождения, гестационный возраст к рождению и вес матери влияют на развитие микробной композиции кишечника сразу после рождения, то к 9 месяцам эти факторы имеют минимальное значение\*
- ✓ Полное формирование кишечного микробиома происходит к 3 годам. Дальнейшие факторы влияния – питание, стресс, антибиотикотерапия
- ✓ Чем больше мы знаем о факторах влияния на каждой стадии формирования кишечной микробной композиции, тем легче управлять этим процессом

*The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life*

[Juan Miguel Rodríguez et al. \*Microb Ecol Health Dis.\* 2015](#)

*\*Establishment of Intestinal Microbiota during Early Life: a Longitudinal, Explorative Study of a Large Cohort of Danish Infants, [Anders Bergström.](#),2015*

*Infant Gut Microbiota Development Is Driven by Transition to Family Foods Independent of Maternal Obesity, Martin Frederik Laursen et al.,2015*

- 
- A photograph of a baby sitting at a table, eating from a white plate. The baby is wearing a light blue long-sleeved shirt and a yellow bib. The plate contains several pieces of orange-colored food, possibly fruit or vegetables. The background is slightly blurred, showing a white table and a dark wall.
- Именно ранняя микробиота влияет на дальнейшее состояние микробиоты уже во взрослом состоянии
  - Важный период – доминирование бифидобактерий
  - Первичная колонизация критична для формирования здоровья ребенка в раннем возрасте и имеет долгосрочное влияние на состояние здоровья в целом, «программируя иммунитет»

# Хороших вам бактерий!

