УДК [616-008.87-053.3-02:616-056.716]-039.71

ВОССТАНОВЛЕНИЕ МИКРОБНОГО БАЛАНСА МАТЕРИ КАК ОПТИМАЛЬНЫЙ ПУТЬ ПРОФИЛАКТИКИ ВРОЖДЕННОГО ДИСБИОЗА У ДЕТЕЙ

В.Г. Мельников[1], *В.М. Абрамов*[2], *В.С. Хлебников*[2], *И.О. Чикилева*[2], *Р.Н. Василенко*[2], *И.В. Косарев*[2], *В.К. Сакулин*[2], *Г.Р. Овинова*[3], *И.Н. Захарова*[4], *М.В. Киселевский*[5], *Т.С. Запорожец*[6], *Т.А. Кузнецова*[6]

[1]Международный научно-технический центр (127473 г. Москва, ул. Краснопролетарская, 32–34, а/я 20), [2]Институт инженерной иммунологии (142380 Московская обл., Чеховский р-н, пос. Любучаны), [3]Перинатальный медицинский центр (117209 г. Москва, Севастопольский пр-т, 24, корп. 1), [4]Российская медицинская академия последипломного образования (123995 г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1), [5]Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН (115478 г. Москва, Каширское шоссе, 24), [6]НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (690087 г. Владивосток, ул. Сельская, 1)

Ключевые слова: антибиотики, дисбактериоз, пробиотики, экосистема «мать–новорожденный».

Обзор литературы, посвященный дисбактериозу, возникающему в результате антибиотикотерапии у матери, и его влиянию на плод. Первый контакт новорожденного с микрофлорой окружающей среды происходит интранатально при прохождении родовых путей. Количественные и качественные особенности генитального микробиоценоза роженицы выступают в качестве одного из ключевых факторов, воздействующих на процесс формирования микроэкологического здоровья ребенка. Сформировавшийся врожденный дисбиоз очень трудно поддается коррекции и способствует увеличению контингента детей, а затем и взрослых, страдающих хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями. Поэтому важнейшее значение имеет перинатальная профилактика дисбиоза новорожденных с помощью новых синбиотических препаратов, эффективно восстанавливающих микробиоценоз матери.

В последние десятилетия отмечается возрастание тяжести оппортунистических инфекций и усиление агрессивных свойств условно-патогенных микроорганизмов. Это является следствием традиционной стратегии классической медицины, делающей ставку на использование антибиотиков, химио-, гормональной и иммунодепрессивной терапии без учета их отдаленных отрицательных последствий.

Во многих странах мира, включая Россию, выявляют возбудителей нозокомиальных инфекций с множественной лекарственной резистентностью, имеющей различную генетическую природу. Широкое распространение феномена лекарственной устойчивости отмечается также и среди микроорганизмов (особенно кишечной группы), выделяемых от сельскохозяйственных животных и птицы. Сегодня резистентные к антибиотикам условно-патогенные бактерии стали постоянной составной частью микробиоценозов человека и животных [6].

Женщины оказались более чувствительными к отрицательному воздействию антибиотиков, чем мужчины. Применение антибиотиков приводит к развитию у них не только дисбиоза желудочно-кишечного тракта, но и к нарушению микроэкологии влагалища, что свидетельствует о серьезном повреждении микробиоценоза всего организма [4]. Этиологическими агентами бактериального вагиноза и кандидозного вагинита, наряду с *Gardnerella vaginalis* и *Candida albicans*, являются ассоциации антибиотикорезистентных анаэробных микроорганизмов, таких как *Mobiluncus*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, концентрация которых у больных возрастает до 10^9–10^{11} КОЕ/мл. При этом количество лактобацилл резко снижается [1, 5].

Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости восстановления дружественных взаимоотношений с индигенными микроорганизмами, о положительных свойствах которых уже накоплено значительное количество убедительных данных [23]. Антибиотики и пробиотики – это две стороны одной медали. Антибиотики, при их адекватном использовании, и в дальнейшем будут занимать важное место в арсенале медикаментозных средств. Основной задачей пробиотикотерапии является не уничтожение вредной флоры, а восстановление оптимальных, физиологичных для хозяина межпопуляционных соотношений микроорганизмов, то есть возвращение макроорганизму функционально полноценного здорового микробиоценоза. Рациональное сочетание антибиотико- и пробиотикотерапии поможет решить многие современные проблемы, связанные с частыми рецидивами болезни и побочными эффектами медикаментозного воздействия.

Эволюция аутофлоры человека отчетливо прослеживается в процессе онто- и филогенеза. От степени физиологичности ее формирования в значительной мере зависит здоровье ребенка как в период новорожденности, так и в дальнейшей жизни. В экосистеме «мать–новорожденный» первым и основным донором индигенных микроорганизмов, необходимых ребенку для формирования собственного микробиоценоза, является мать [7, 15]. Поэтому состоянию нормальной микрофлоры отводится первостепенное значение в сохранении колонизационной резистентности влагалищного биотопа и предотвращении развития заболеваний как у матери, так и у новорожденного. Здоровая вагинальная экосистема женщины репродуктивного возраста характеризуется интактным эпителием и микрофлорой со значительным преобладанием лактобацилл: *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus*

Мельников Вячеслав Геннадьевич – канд. мед. наук, доцент, главный куратор проектов МНТЦ; тел: +7 (495) 982-31-32, e-mail: melnikov@istc.ru

acidophilus и *Lactobacillus casei* [15]. Снижение их уровня сопровождается развитием урогенитальной патологии [1, 4]. В предродовом периоде во влагалище и кишечнике увеличивается содержание лактобацилл и бифидобактерий *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve* и *Bifidobacterium longum* [8].

В норме первый контакт новорожденного с микроорганизмами происходит при прохождении родовых путей матери. Количественные и качественные особенности генитального микробиоценоза роженицы являются одним из ключевых факторов, влияющих на процесс формирования микроэкологического здоровья ребенка. Поэтому при подготовке женщины к родам необходимо способствовать благоприятному переходу плода из стерильных внутриутробных условий в новую среду, заселенную разнообразными микроорганизмами, среди которых нередко встречаются болезнетворные. Естественное вскармливание также играет важную роль в обеспечении колонизационной резистентности организма ребенка. Содержащиеся в женском молоке бифидогенные факторы способствуют заселению биотопов младенца материнской защитной лактофлорой [7]. У здорового новорожденного, находящегося на естественном вскармливании, материнская молочнокислая флора размножается более активно, чем факультативные и транзиторные микроорганизмы. Главным бифидогенным компонентом женского грудного молока являются олигосахариды. Они состоят из остатков глюкозы, галактозы, N-ацетилглюкозамина, фукозы и сиаловой кислоты. Помимо пребиотической активности данные соединения обладают способностью блокировать прикрепление патогенных микроорганизмов к рецепторам эпителия кишечника [11, 22].

Результатом симбиотического взаимодействия клеток эпителия с микрофлорой является формирование сложной специфической приэпителиальной структуры – биопленки. Она представляет собой защитный барьер, состоящий из слоя слизи, молекул секреторного иммуноглобулина А, бактериальных микроколоний и их метаболитов. В процессе формирования биопленки фаза транзиторного дисбиоза у здорового ребенка постепенно трансформируется в нормобиоценоз с доминированием индигенной микрофлоры. В современных условиях процесс становления нормобиоценозов у детей стал более продолжительным. Даже у практически здоровых детей к 6–7-му дню жизни в большинстве случаев концентрация нормальной микрофлоры, особенно в кишечном биотопе, оказывается значительно ниже нормы. Это способствует пролиферации условно-патогенных бактерий и включению их в состав биопленки. Бактерии-оппортунисты, закрепившиеся в биопленке за счет лиганд-рецепторных взаимодействий с клетками, чрезвычайно трудно удалить из приэпителиальной зоны. Сформировавшиеся врожденные дисбиозы очень трудно поддаются коррекции и часто приобретают хроническую форму. На протяжении всей жизни, начиная с младенческих лет, они являются причиной инфекционно-воспалительных процессов, ведущих к возникновению «болезней цивилизации», таких как сердечно-сосудистые, аллергические заболевания, рак, диабет [2, 8, 13, 14]. В свете этих данных перинатальная профилактика заселения биотопов новорожденного потенциальными патогенами приобретает особенно важное значение.

Апатогенные бесспоровые сахаролитические облигатно-анаэробные молочнокислые бактерии рода *Bifidobacterium* выполняют важную роль в поддержании колонизационной резистентности организма, улучшении процессов гидролиза и всасывания углеводов, протеинов и липидов, синтезе витаминов, нормализации минерального обмена, метаболизме желчных кислот, холестерина, стероидных гормонов, регенерации слизистой оболочки кишечника, стимуляции иммунной системы. У здоровых детей грудного возраста чаще выделяются виды: *B. infantis*, *B. bifidum*, *B. longum*, *B. breve*. У детей более старшего возраста и взрослых достаточно часто также встречаются *B. adolescentis* и другие [9, 10, 17, 21].

Бактерии рода *Lactobacillus* также являются важными представителями нормальной аутофлоры организма человека любого возраста, в том числе и детского. Их общий популяционный уровень в микроэкосистеме человека не уступает бифидобактериям. Лактобациллы широко представлены в микробных популяциях, населяющих все отделы пищеварительного тракта – от ротовой полости до прямой кишки. У здоровых женщин репродуктивного возраста лактобациллы доминируют в вагинальном биотопе. Поэтому новорожденный ребенок изначально в большей концентрации приобретает лактобациллы и в меньшей – бифидобактерии. Лактобациллярная флора первой вступает в защиту открытых биологических систем ребенка от колонизации их патогенными микроорганизмами и подготавливает условия для заселения бифидобактерий.

На российском рынке недавно появился принципиально новый препарат – «Лактогин». Это первый в мире пероральный пробиотик, предназначенный для нормализации вагинальной микрофлоры. Лактогин содержит в своем составе штаммы *L. ramnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14, выделенные из урогенитального тракта здоровых женщин и обладающие высокой адгезивной активностью к вагинальным эпителиоцитам [18]. Данные штаммы сохраняют жизнеспособность в желудке, кишечнике, колонизуют влагалище и подавляют рост различных патогенных микроорганизмов [19, 20]. Они способны размножаться в молоке, а йогурт, приготовленный на их основе, может быть использован в качестве продукта функционального питания для профилактики и лечения дисбиозов кишечника и влагалища [12].

Важно отметить, что другие пробиотические препараты (ацилакт, лактобактерин и т. д.), как при пероральном, так и при местном использовании, не всегда приводят к желаемому клиническому и терапевтическому эффекту, по-видимому, вследствие того, что обладают низкими адгезивными свойствами по отношению к эпителиоцитам влагалища [5].

Таким образом, для сохранения здоровья матери, профилактики врожденного дисбиоза и формирования нормальной микрофлоры у новорожденных целесообразно создавать новые пробиотические препараты, приближающиеся по составу и свойствам к компонентам молочнокислой генитальной микрофлоры женщин репродуктивного возраста. Такие пробиотики могут применяться внутрь в качестве фармакопейных средств или продуктов функционального питания. Для повышения их эффективности следует, по нашему мнению, использовать не лабораторные культуры лактобацилл и бифидобактерий, а популяции, выращенные в виде биопленки, то есть в состоянии, близком к таковому в естественной среде обитания данных микроорганизмов. В качестве пребиотиков могут служить фукоиданы, полисахариды из бурых водорослей, которые по своей химической структуре и свойствам имеют сходство с олигосахаридами женского молока. Фукоиданы относятся к так называемым поливалентным биомодуляторам и обладают противоопухолевой, иммуномодулирующей, антивирусной, противовоспалительной, противосвертывающей активностью, а также способностью стимулировать рост молочнокислых бактерий [3, 16].

Литература

1. *Анкирская А.С. Неспецифический вагинит // Гинекология. 2005. № 4. С. 15–18.*
2. *Грачева Н.М. Дисбактериозы и суперинфекции, причины их возникновения, диагностика, лечение // Лечащий врач. 1998. № 1. С. 18–21.*
3. *Кузнецова Т.А., Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н. и др. Иммуностимулирующая и антикоагулянтная активность фукоидана из бурой водоросли Fucus evanescens // Антибиотики и химиотерапия. 2003. Т. 48, № 4. С. 11–13.*
4. *Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии: диагностика и лечение / под ред. М. Пирлман, Дж. Тинтинали, П. Дин / пер. с англ. П.И. Медведевой. М.: БИНОМ, 2009. 499 с.*
5. *Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Нарушение микробиоценоза влагалища, пути его коррекции // Гинекология. 2007. Т. 9, № 4. С. 34–36.*
6. *Страчунский Л.С. β-лактомазы расширенного спектра – быстро растущая и плохо осознаваемая угроза // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2005. № 1. С. 2–6.*
7. *Шабалов Н.П. Неонатология. Том 2. СПб.: МЕДпресс, 1997. 640 с.*
8. *Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1: Микрофлора человека и животных и ее функции. М: Грантъ, 1998. 288 с.*
9. *Янковский Д.С. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов человека // Здоровье женщины. 2003. Т. 16, № 4. С. 145–158.*
10. *Favier C., De Vos W. Development of bacterial and bifidobacterial communities in feces of newborns babies // Anaerobe. 2003. Vol. 9. P. 219–229.*
11. *German J.B., Freeman S.F., Lebrilla C., Mills D.A. Human milk oligosaccharides: Evolution, structures, bioseletivity as substrates for intestinal bacteria // Personalized Nutrition for the Diverse Needs of Infants and Children / D.M. Bier, J.B. German, B. Lonnerdahl, eds. Basil: Karger AG, 2008. P. 205–222.*
12. *Hekmat S., Soltani H., Reid G. Growth and survival of Lactobacillus reuteri RC-14 and Lactobacillus ramnosus GR-1 in yogurt for use as a functional food // Innovative Food Science and Emerging Technologies. 2009. Vol. 10. P. 293–296.*
13. *Ishikava H., Akedo T., Otani T. et al. Randomized trial of dietary fiber and Lactobacillus casei administration for prevention of colorectal tumors // Int. J. Cancer. 2005. Vol. 116. P. 762–767.*
14. *Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H. et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: A randomized placebo-controlled trial // Lancet. 2001. Vol. 357. P. 1076–1079.*
15. *Kim T.K., Thomas S.M., Ho M. et al. Heterogeneity of vaginal microbal communities within individuals // J. Clin. Microbiol. 2009. Vol. 47. P. 1181–1189.*
16. *Kusaykin M., Bakunina I., Sova V. et al. Structure, biological activity, and enzymatic transformation of fucoidans from the brown seaweeds // Biotechnol. J. 2008. Vol. 3. P. 904–915.*
17. *Pereira D., Gibson G. Cholesterol Assimilation by Lactic acid and Bifidobacteria isolated from the human gut // Appl. Environ. Microbiol. 2002. Vol. 68. P. 4689–4693.*
18. *Reid G., Bruce A.W., Taylor M. Instillation of Lactobacillus and stimulation of indigenous organisms to prevent recurrence of urinary tract infections // Microecol. Ther. 1995. Vol. 23. P. 32–45.*
19. *Reid G., Bruce A., Fraser N. et al. Oral probiotics can recolve urogenital infections // FEMS Microbiol Immunol. 2001. Vol. 30. P. 49–52.*
20. *Reid G., Dols J., Miller W. Targeting the vaginal microbiota with probiotics as a means to counteract infections // Curr. Opin. in Clin. Nutr. and Metabolic Care. 2009. Vol. 12. P. 583–587.*
21. *Schell M.A., Karmirantzou M., Snel B. et.al. The genome sequence of Bifidobacterium longum reflects its adaptation to the human gastrointestinal tract // Proc. Natl. Acad. Sci USA. 2002. Vol. 99. P. 14412–14427.*
22. *Sela D.A., Mills D.A. Nursing our microbiota: molecular linkages between bifidobacteria and milk oligosaccharides // Trends Microbiol. 2010. Vol. 18. P. 298–307.*
23. *Tutnbaugh P., Ley R., Hamady M. et al. The human microbiome project // Nature. 2007. Vol. 449. P. 804–810.*

Работа выполнена в рамках проектов МНТЦ № 3949 «Изучение пробиотических свойств штаммов лактобацилл и бифидобактерий» и № 4000 «Клинико-иммунологическая эффективность нового синбиотического продукта категории функционального питания».

Поступила в редакцию 03.05.2011.

RESTORATION OF MOTHER'S MICROBIAL BALANCE AS OPTIMAL WAY OF PREVENTING INNATE DYSBIOSIS

V.G. Melnikov[1], V.M. Abramov[2], V.S. Khlebnikov[2], I.O. Chikileva[2], R.N. Vasilenko[2], I.V. Kosarev[2], V.K. Sakulin[2], G.R. Ovinova[3], I.N. Zakharova[4], M.V. Kiselevsky[5], T.S. Zaporozhets[6], T.A. Kuznetsova[6]

[1] International Science and Technology Center (32–34 Krasnoproletarskaya St. Moscow 127473 Russia), [2] Institute of Engineering Immunology (Lyubuchani Setttl. Chekhovsky District, Moscow Oblast 142380 Russia), [3] Perinatal Medical Center (Bld. 1, 24 Sevastopolsky Av. Moscow 117209 Russia), [4] Russian Medical Academy of Postgraduate Education (2/1 Barrikadnaya St. Moscow 123995 Russia), [5] N.I. Blokhin Russian Oncological Research Center (24 Kashirskoye Sh. Moscow 115478 Russia), [6] Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (1 Selskaya St. Vladivostok 690087 Russia)

Summary – The paper reviews literature devoted to dysbacteriosis likely to occur as a result of moth-er's antibiotic treatment and its effects on foetus. First a newborn comes in contact with ambient mi-crobial flora intranatally, when the foetus passes through the maternal passages. The quantitative and qualitative features of the genital microbiocenosis in a woman in labour are considered to be ones of the crucial factors known to have effects on the formation of baby's microecological health. The in-nate dysbiosis is not easy to deal with, and results in an increase of children, and then adults, who suf-fer from chronic infectious inflammatory diseases. Therefore, it is of high importance to perinatally prevent newborn children's dysbiosis using new symbiotic drugs that prove to efficiently restore mother's microbiocenosis.

Key words: *antibiotics, dysbacteriosis, probiotics, 'mother–newborn' ecosystem.*

Pacific Medical Journal, 2012, No. 1, p. 20–22.