

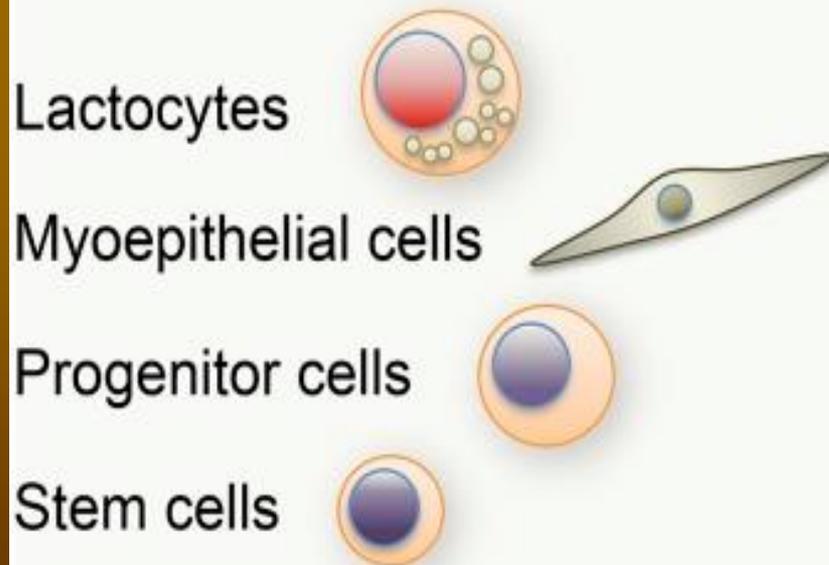
Новый взгляд на грудное МОЛОКО

Мы не обсуждали клеточный
состав молока

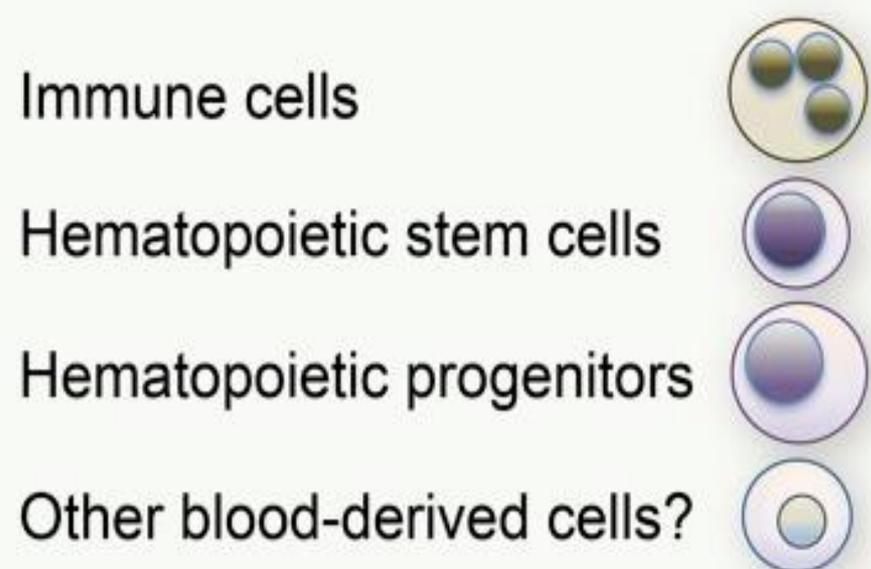
Клеточный состав грудного молока

Breastmilk cells

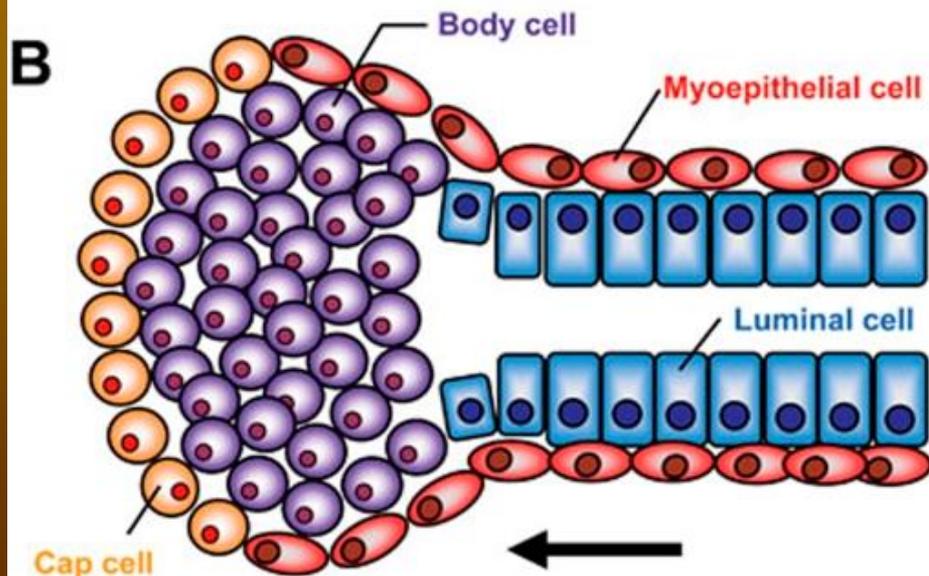
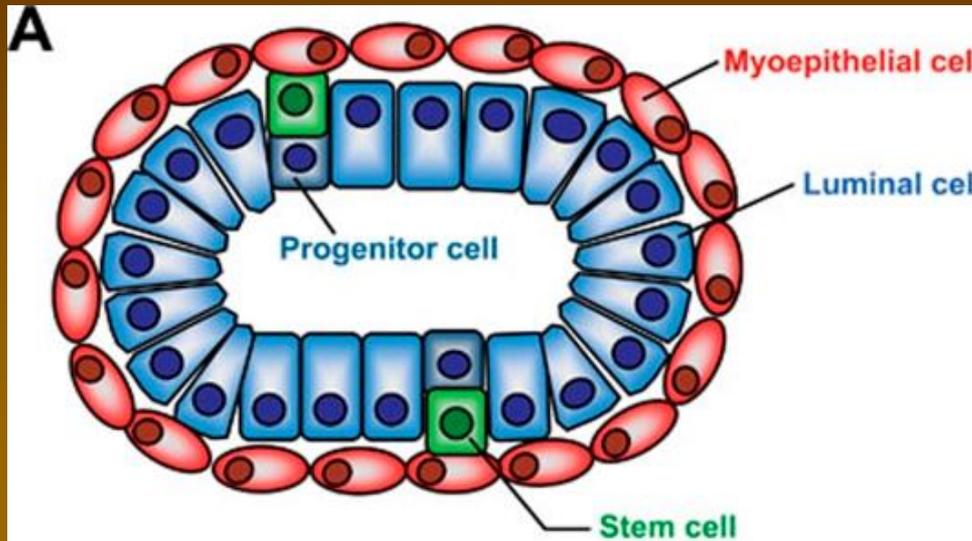
Breast-derived cells



Blood-derived cells



Стволовые клетки: расположение и деятельность



Стволовые клетки из грудного молока --- **не разрушаются!!!**

→ в кровотоке
↓
органам младенца

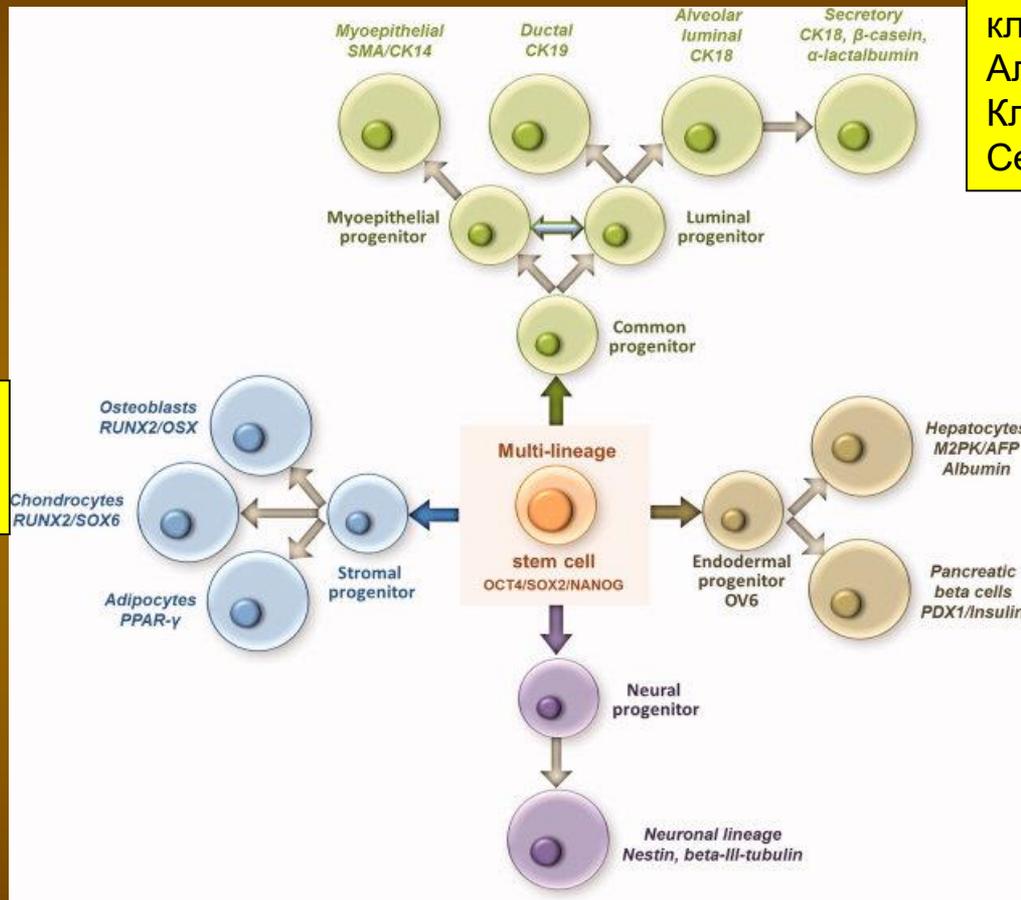
- Стволовые клетки грудного молока интегрируют в ткани новорожденного

Играют роль в развитии органов и их функционировании. Этот феномен называется

микрохимеризмом - генетический материал матери присутствует

в организме младенца в течение долгого времени

Многонаправленное действие стволовых клеток грудного молока



Миоэпителиальные
клетки
Альвеолярные клетки
Клетки протоков
Секреторные клетки

Остеобласты
Хондроциты
Адиipoциты

Гепатоциты
Панкреатические
β-клетки

Предшественники нервных
клеток

STEM CELLS

Volume 30, Issue 10, pages 2164-2174, 20 SEP 2012 DOI: 10.1002/stem.1188

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/stem.1188/full#fig5>

Hassiotou, 2012

Грудное молоко не только служит младенцу
пищей, но и
внедряет в его организм десятки
генов, в основном, в ЖКТ, но, возможно, и
в такие места, как **мозг**.

...**Искусственные смеси**, даже с таким же
составом У,Ж,Б, витаминов и проч.в-в, просто
не могут улучшить ДНК младенца
подобным образом

Сэм Кин «Синдром Паганини»(..наш генетический код) М.2015

Исследования становления микробиоты кишечника

временное окно – этап онтогенеза

когда

микрофлора кишечника влияет на структуры
и функции ЦНС:

1. формирование нейронных сетей
2. экспрессия генов нейротрансмиттеров

Diamond B et al «It takes guts to grow a brain: increasing evidence of the important role of the intestinal microflora in neuro- and immune-modulatory functions during development» // Bioessays.2011.Vol.33.№8.P. 588-591

Как
приблизить к естественному
вскармливанию?



Применение пробиотиков в практике врача неонатолога



Л.Н. Софронова

Санкт-Петербургский Педиатрический Университет

Школа неонатолога

Copyright © Софронова Л. Н., 2015

Материал предназначен для медицинских работников

Интересно, что мы знаем о
кишечнике?



В кишечнике:

70-80 % иммунокомпетентных клеток

100 млн. нейронов, продуцирующих различные нейромедиаторы, отвечающих за настроение и насыщение [2];

95% серотонина вырабатывается в кишечнике [3].

Furnes JB, Kunze WA, Clerc N. Am J Physiol 1999; 277:G922-G928.

Goyal R, Hirano I. N Engl J Med 1996;344:1106-1115

Baganz NL, Blakely RD, ACS Chem Neurosci 2013; 4:48-63

Mitsuoka, T. Nutr Rev. 1992; 50:438-446

Zhao L. Nature Review. Microbiology, Sept 2013; 11:639-47

На рубеже XXI века сформировалось
представление:

микрофлора организма человека -
это **тоже орган**,
в виде «чулка» покрывающий кишечную
стенку.

Оставаясь невидимым,
этот «орган» насчитывает порядка
 10^{14} (сто миллиардов) клеток
микроорганизмов [4]

весит около **двух килограммов** [5]

Заболевания, которые могут быть ассоциированы с дисбиозом кишечника

Первые годы жизни

- Желудочно-кишечные инфекции
- Колики
- Запор / диарея
- Аллергия
- **Некротизирующий энтероколит**
- **Антибиотикоассоциированная диарея**

Дети старшего возраста и взрослые

- Атопический дерматит и астма
- Целиакия
- Рак толстой кишки
- Диабет 1 и 2 типа
- Неалкогольная жировая болезнь печени
- Ожирение
- Психические заболевания
- Ревматоидный артрит
- Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)
- Синдром раздраженного кишечника (СРК)

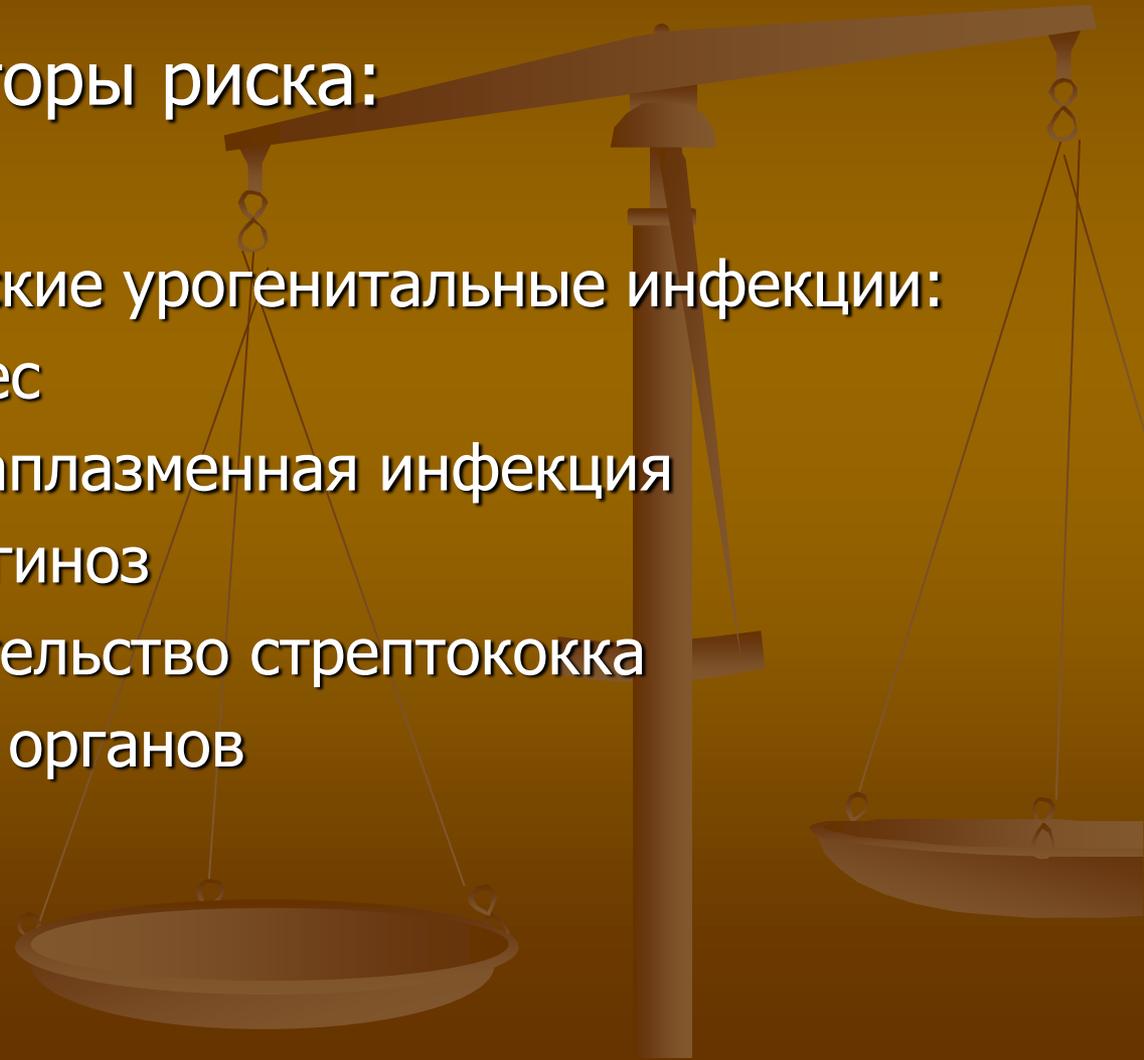
Shamir R., Elburg R., Knol J., Dupont Ch. Gut health in early life: Significance of the gut microbiota and nutrition for development and future health. Wiley 2015, p.27.

Факторы риска нарушений перинатального микробиоценоза у плода и новорожденного

Пренатальные факторы риска:

ОАГА

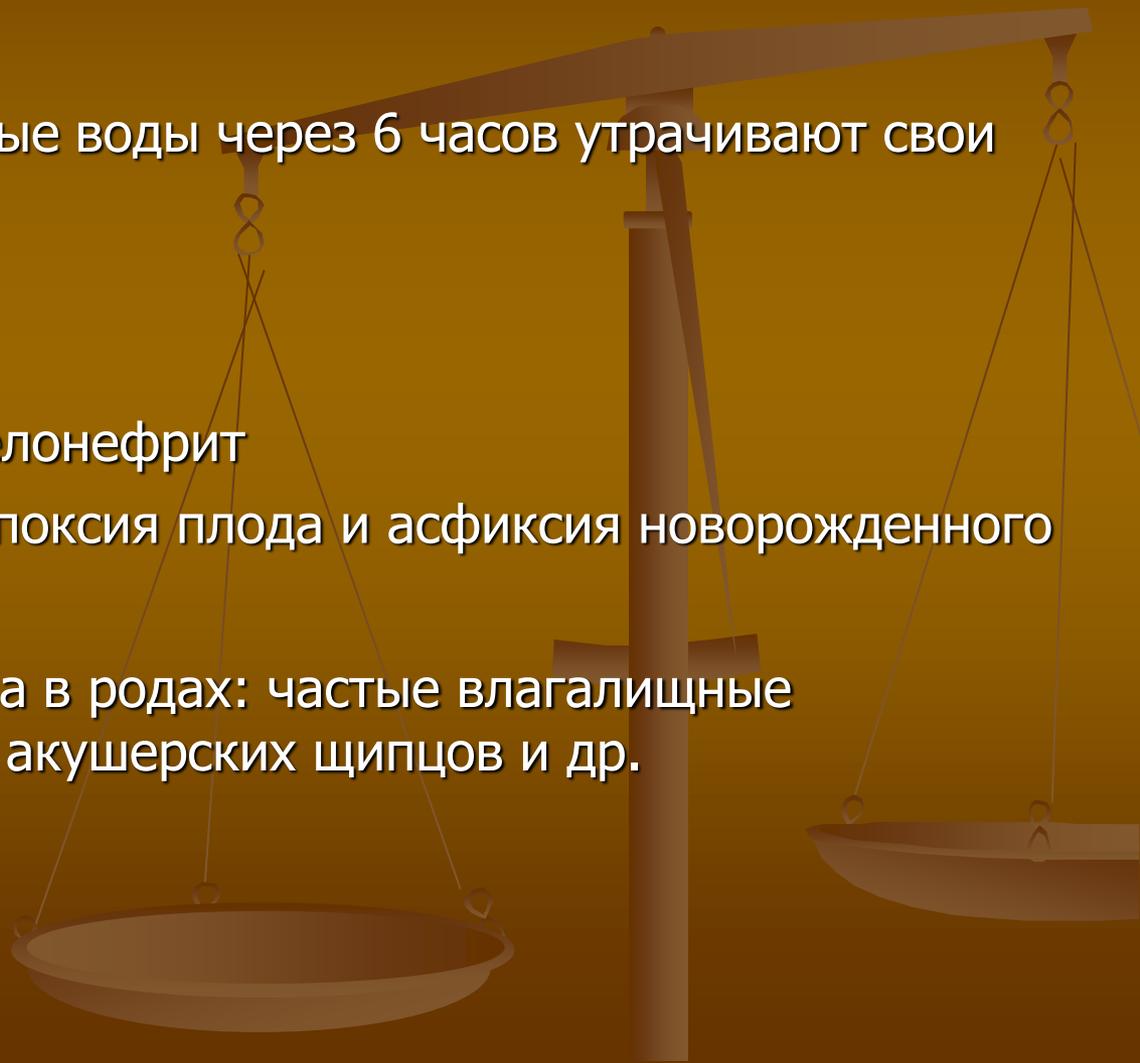
- острые и хронические урогенитальные инфекции:
- генитальный герпес
- хламидийная, уреоплазменная инфекция
- бактериальный вагиноз
- генитальное носительство стрептококка
- кандидоз половых органов
- Х.пиелонефрит
-



Факторы риска нарушений перинатального микробиоценоза у плода и новорожденного

Интранатально

- б/п > 6 часов (околоплодные воды через 6 часов утрачивают свои бактерицидные свойства)
- хориоамнионит
- эндометрит
- острый и хронический пиелонефрит
- острая интранатальная гипоксия плода и асфиксия новорожденного
- **Кесарево сечение !**
- акушерские вмешательства в родах: частые влагалищные исследования, наложение акушерских щипцов и др.
- медикаментозные роды
-



Микробиота при Кесаревом сечении

Оперативное родоразрешение

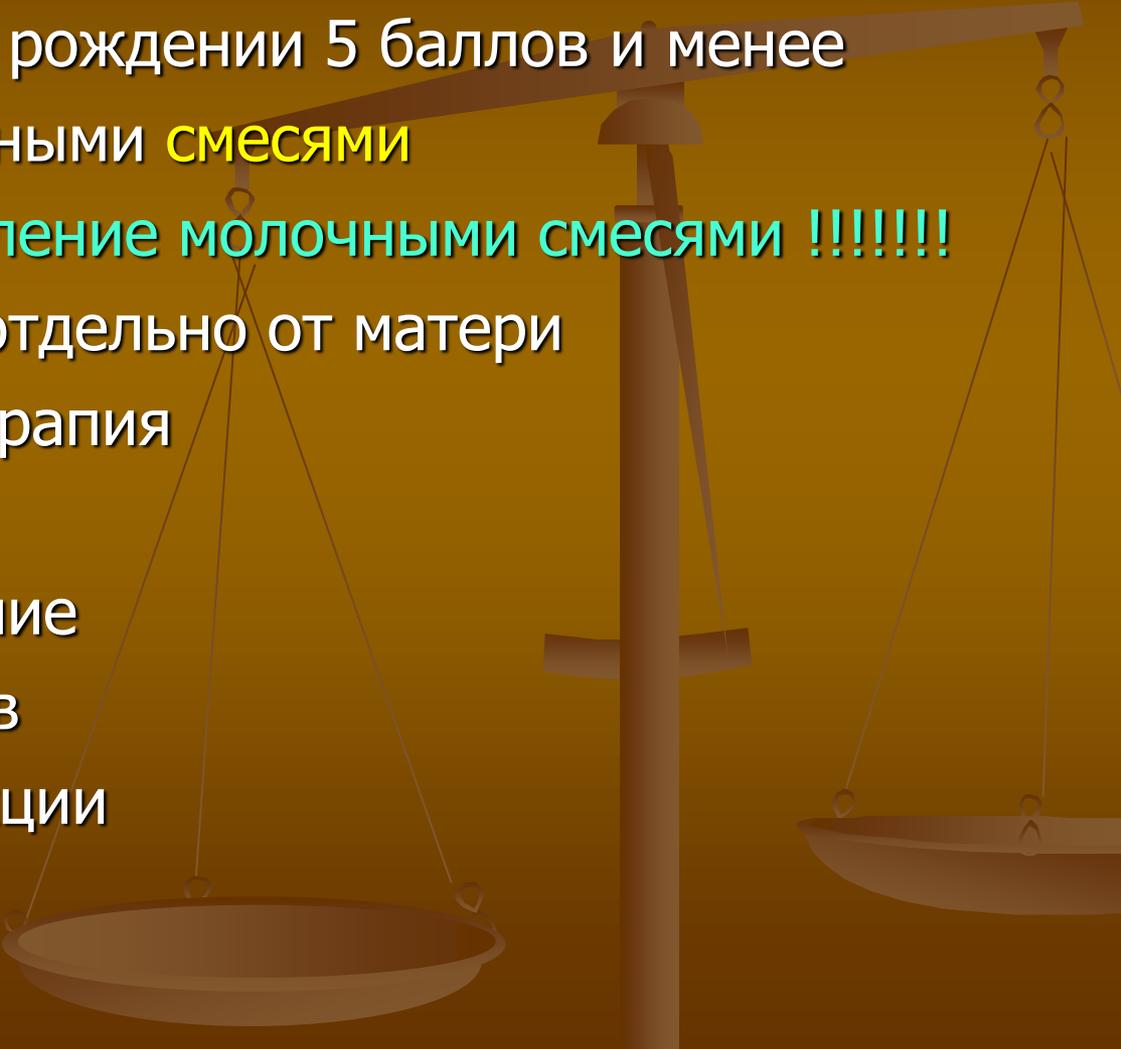
снижает количество бифидобактерий

в кале у младенцев, а также общий уровень комменсальных бактерий [5].

В исследовании было показано, что снижение уровня Bif. в кале у детей сопровождается **повышением уровня клостридий и бактероидов**

Gronlund MM, Lehtonen OP, Erkk E, et al. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after Cesarean delivery. JPGN. 1999; 28: 19–25.

Постнатальные факторы риска – нарушен микробиоциноз

- преждевременное рождение
 - оценка состояния при рождении 5 баллов и менее
 - **вскармливание** молочными **смесями**
 - **долактационное кормление молочными смесями !!!!!!!**
 - нахождение ребенка отдельно от матери
 - антибактериальная терапия
 - ОРВИ, ИВЛ
 - парентеральное питание
 - катетеризация сосудов
 - перинатальные инфекции
 - сепсис
- 

Пробиотики в профилактике НЭК

Кохрэйновский обзор, 2014

- 24 РКИ*
- Более 5529 недоношенных детей

Прием пробиотиков **уменьшал:**

- **частоту** тяжелого НЭК** (2 степень и более)
- **смертность** у недоношенных детей с массой тела менее 1500 г.

*РКИ – рандомизированное клиническое исследование

** НЭК – некротизирующий энтероколит

AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants (Review). *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2014, 4: CD005496



Получают с пищей

грудное молоко есть!

Пробиотики нужны?

Доношенные

Недоношенные



Кишечная микробиота доношенного ребенка

- Грудное вскармливание:

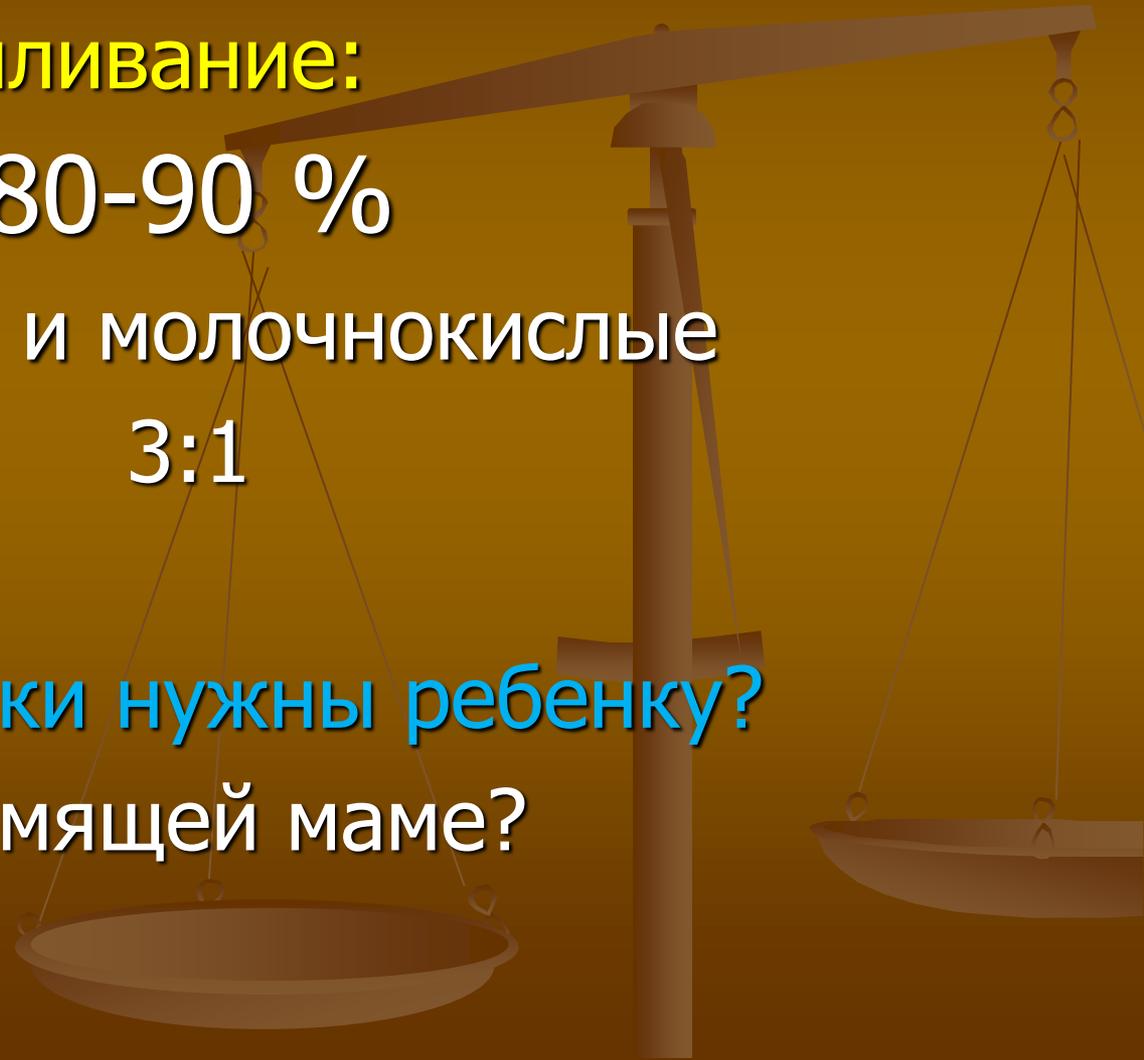
80-90 %

бифидобактерии и молочнокислые

3:1

Пробиотики нужны ребенку?

Кормящей маме?



Формированию микробиоценоза у детей способствуют...

- Нормальные биоценотические ниши толстой кишки и родовых путей матери
- Физиологические роды
- Раннее прикладывание детей к груди матери, грудное вскармливание
- Совместное пребывание матери и ребенка в одной палате
- Своевременная выписка матери и ребенка из род. дома



1. Денисов М.Ю., Алехно А.А., Шведкина Е.Ю. Натальные факторы в генезе функциональных заболеваний пищеварительного тракта у младенцев и меры по их профилактики. Вестник НГУ. Серия: биология, клиническая медицина 2012; 10(4):102-111
2. Shamir R., Elburg R., Knol J., Dupont Ch. Gut health in early life: Significance of the gut microbiota and nutrition for development and future health. Wiley 2015, p.27.

Кишечная микробиота доношенного ребенка

Искусственное вскармливание:

40-50% бифидобактерии и
молочнокислые

50-60%

- Стафилоккоки
- Клостридии
- Бактероиды

ДИЕТОТЕРАПИЯ

с помощью применения детских смесей с пробиотиками

НАН 1 – *Bifidobacterium lactis*

- дети до 6 мес.

■ **НАН Гипоаллергенный 1** –
Bifidobacterium lactis

✂ **НАН AP** –

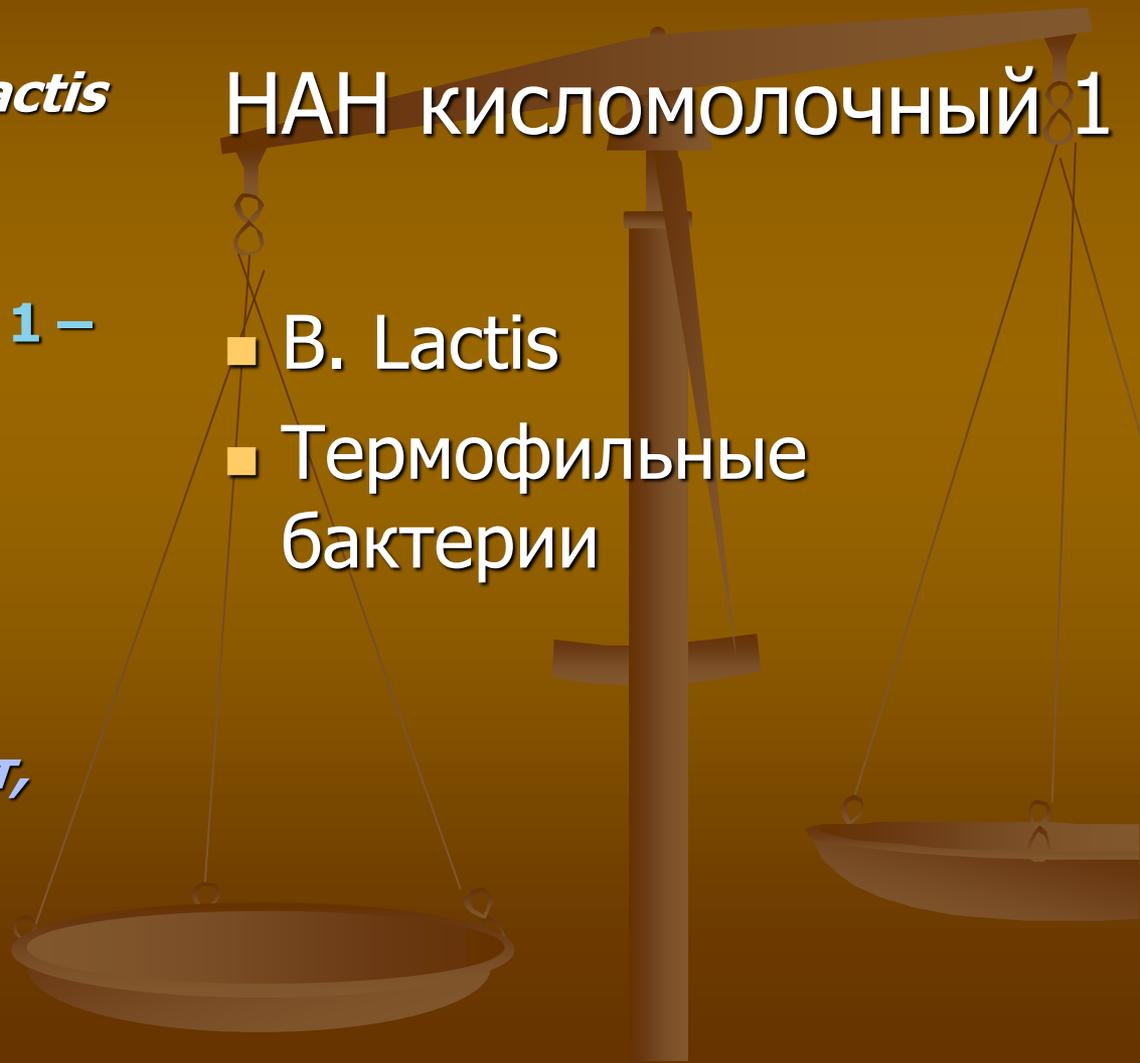
✂ *Bifidobacterium lactis*

✂ **НАН тройной комфорт,**
Lactobacillus Reuteri

НАН кисломолочный 1

■ В. Lactis

■ Термофильные
бактерии



Ведение недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении

Показания для пробиотиков при заболеваниях недоношенных детей

Клинические протоколы



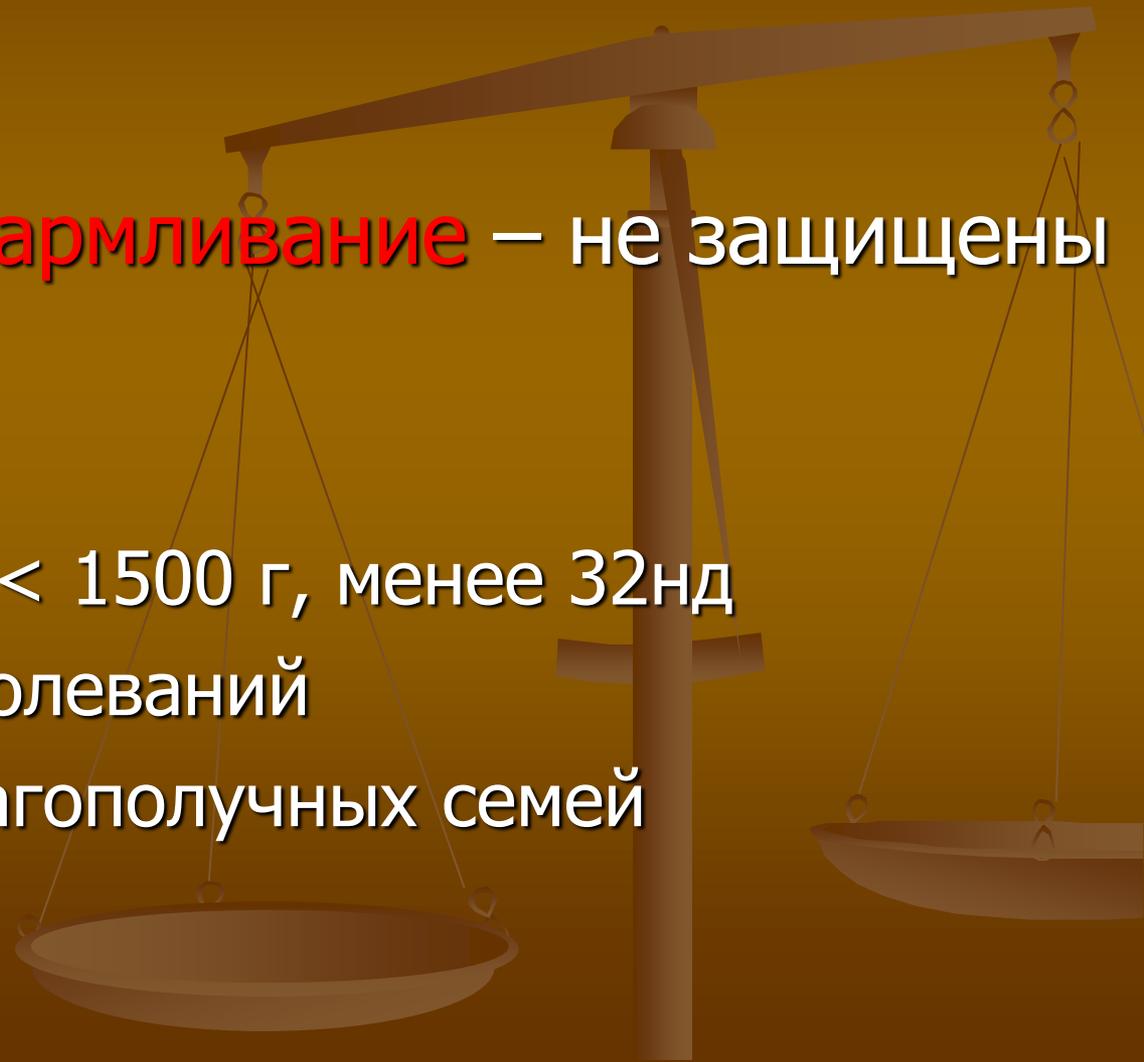


Все недоношенные дети — группа повышенного риска

Риск возрастает:

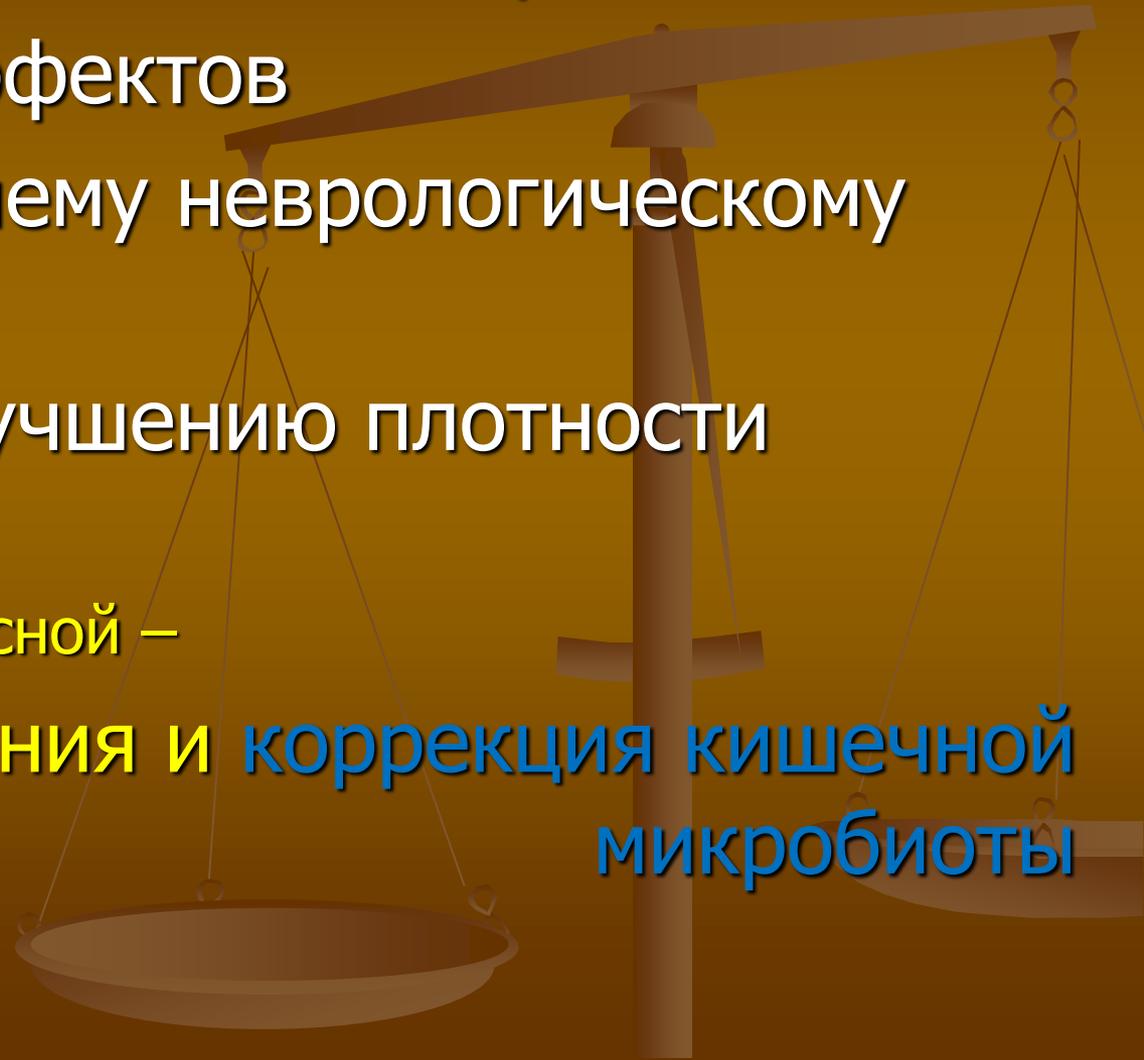
искусственное вскармливание – не защищены от инфекций !!!

- м.т. при рождении < 1500 г, менее 32нд
- после тяжелых заболеваний
- из социально неблагополучных семей



Нутритивная терапия - особенности:

- Обеспечивает максимальный рост
- Без побочных эффектов
- Приводит к лучшему неврологическому исходу
- Способствует улучшению плотности костной ткани
- Должна быть комплексной –
обогащение питания и коррекция кишечной микробиоты

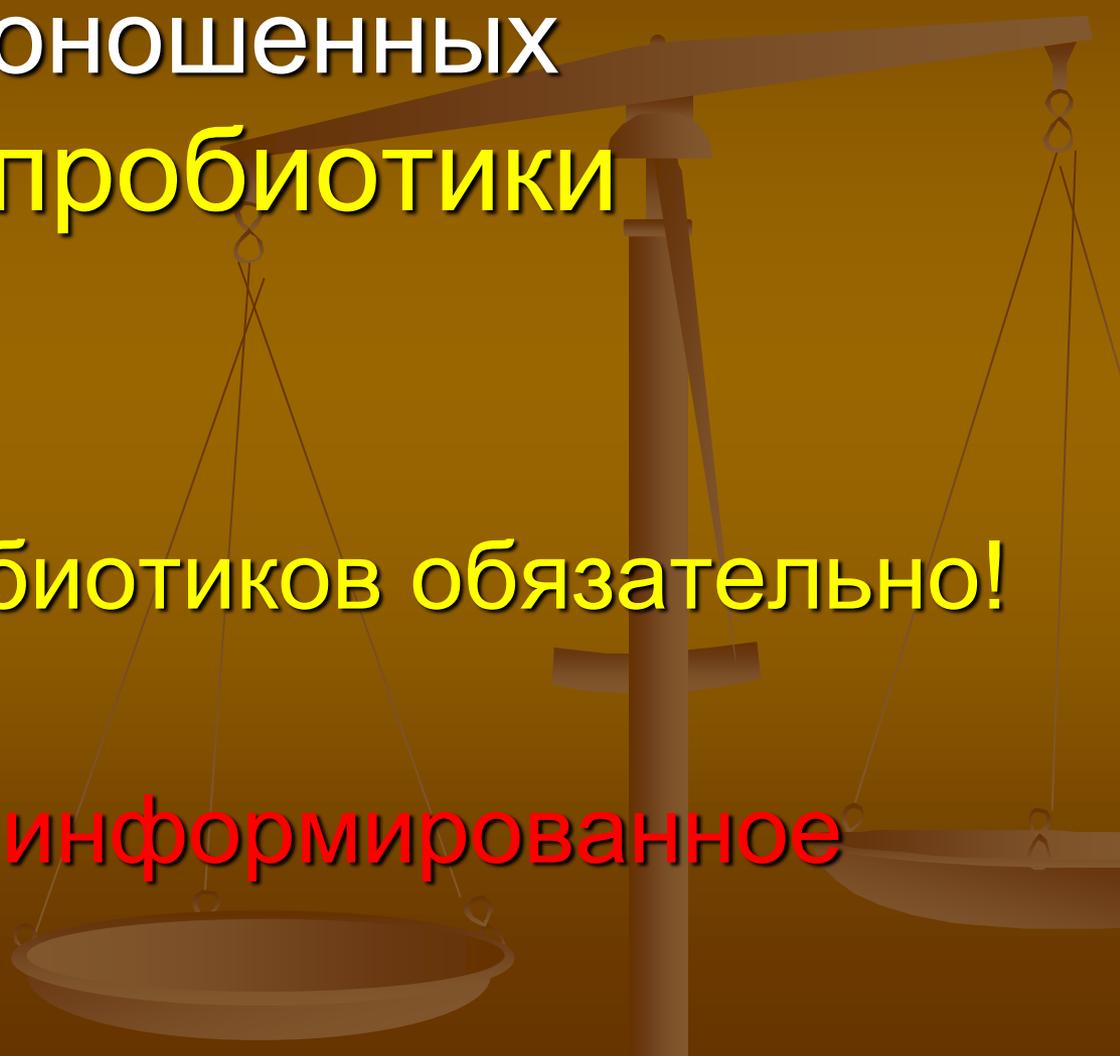


Но! Ни одна специализированная
смесь для недоношенных
не содержит пробиотики

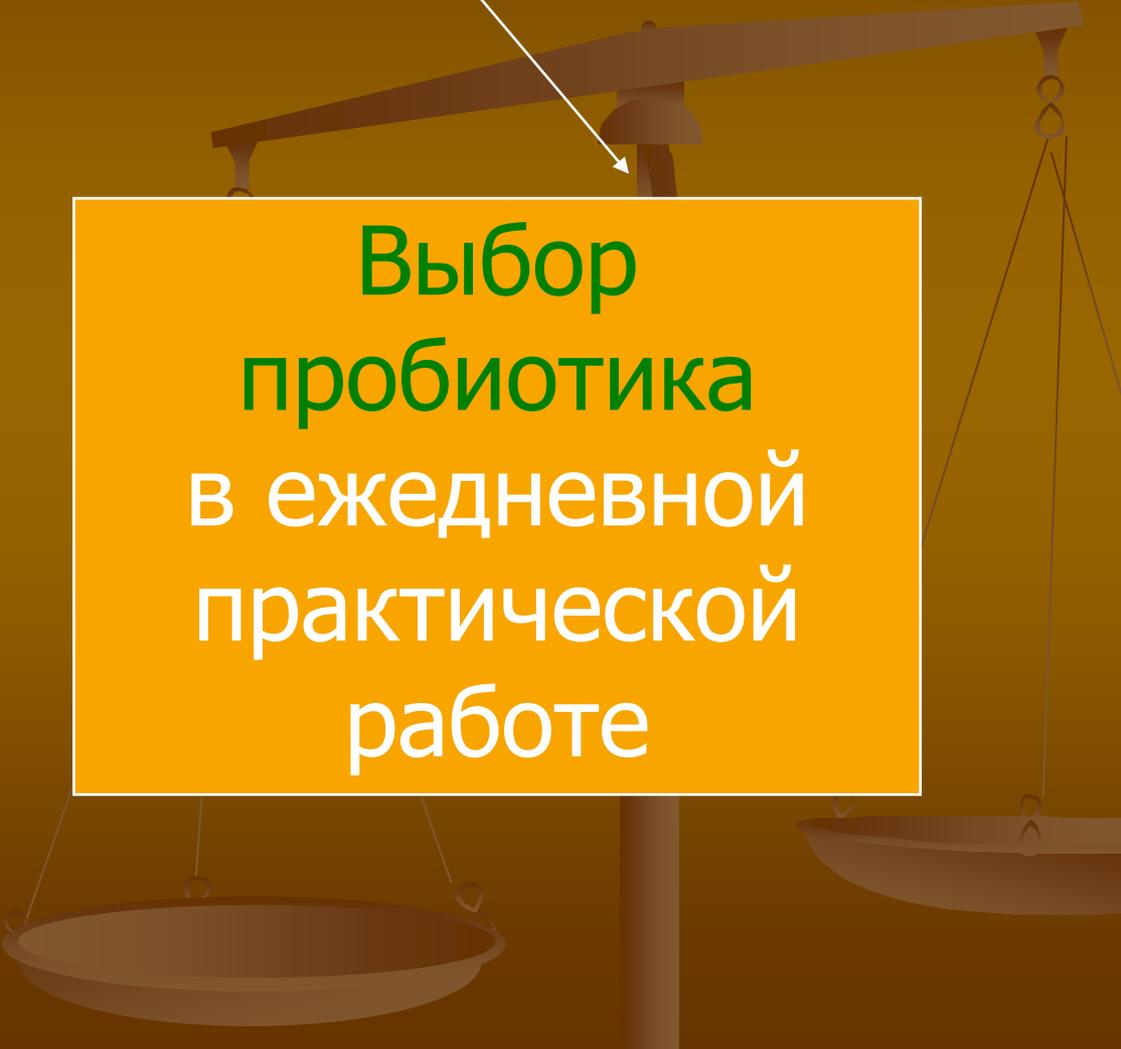
Вывод:

назначение пробиотиков обязательно!

Но не слепое, а информированное



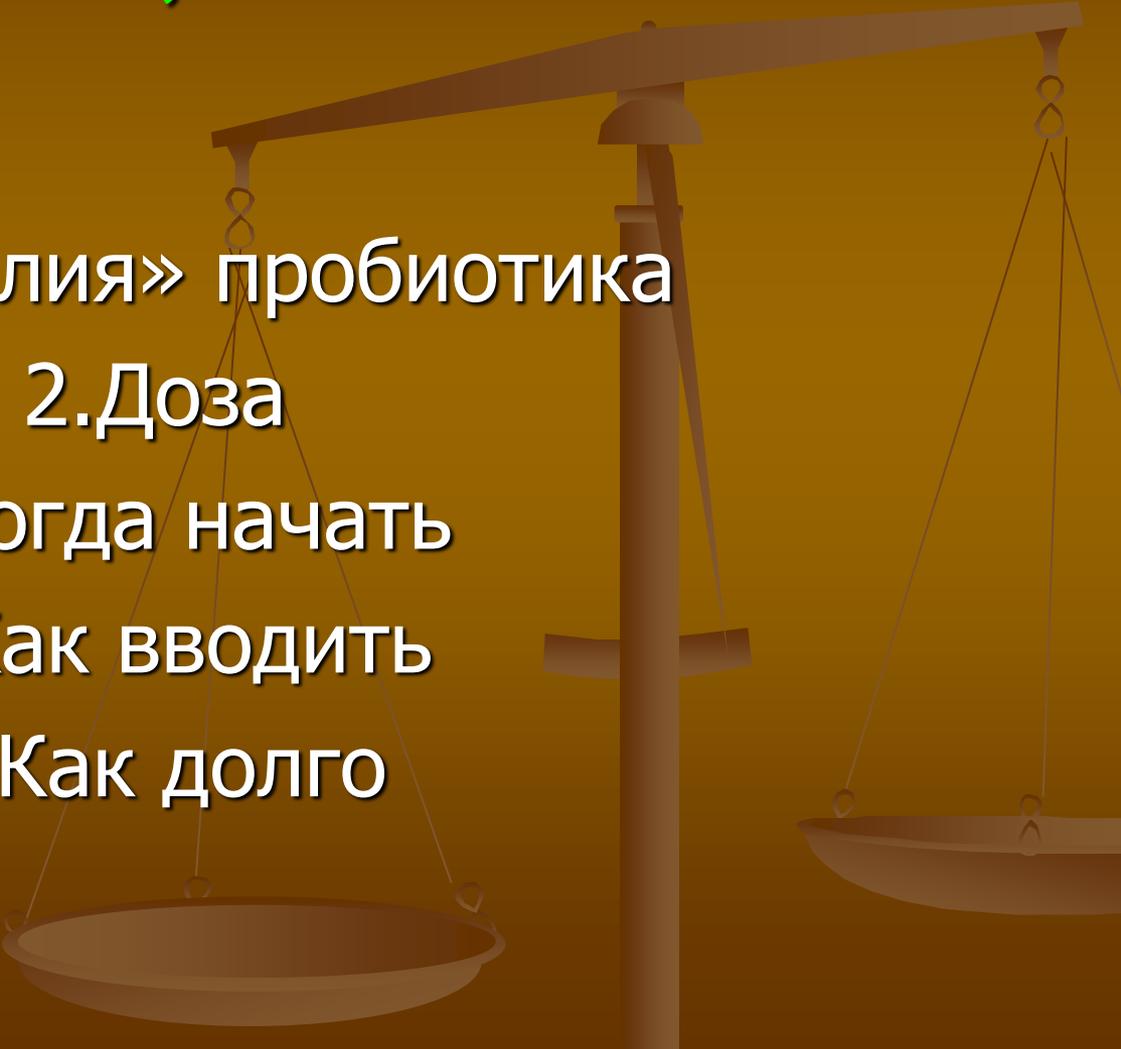
Современные тенденции: грудное молоко и недоношенный ребенок



Обогащение
белком

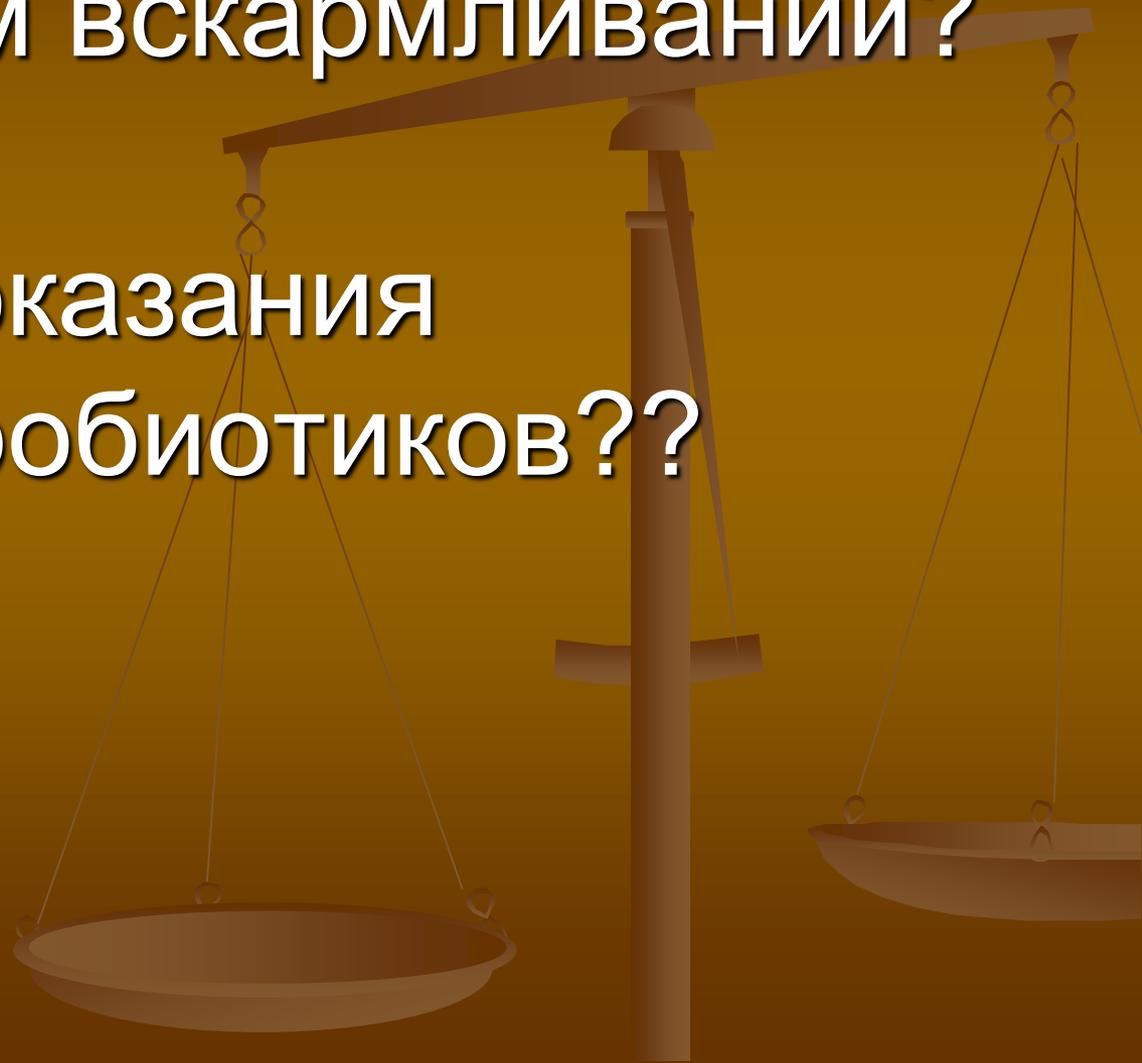
Выбор
пробиотика
в ежедневной
практической
работе

Информированное применение, не слепое

1. «Фамилия» пробиотика
 2. Доза
 3. Когда начать
 4. Как вводить
 5. Как долго
- 

При грудном вскармливании?

показания
для пробиотиков??



Недоношенный новорожденный - Мотивация № 1!

Нарушена колонизация интестинальной флоры:

- контакт с патогенными бактериями в ОРИТ (госпитальная флора)
- курсы антибиотиков
- пролонгированное "голодание"
- и меньше получает грудного молока, и не «золотой» стандарт

Пробиотики и недоношенные (убедительные доказательства) - № 2 !

- Пробиотики снижают летальность недоношенных детей (любая причина)
Tarnow-Mordi W.O. et al. Pediatrics 2010, 125(5):1068-70
- Пробиотики снижают заболеваемость **НЭК**

Вывод:

Пришло время конкретизировать практику назначения пробиотиков недоношенным

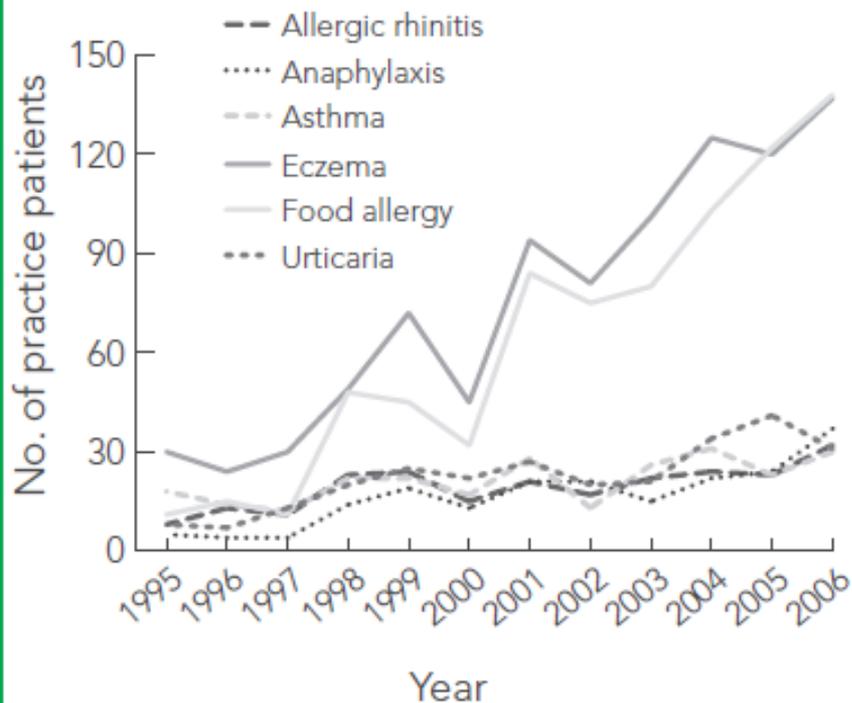
Бактерии поддерживают целостность барьера и развитие иммунных функций № 3!!!

- Микрофлора поддерживает барьерные функции:
 - ↑ повышается продукция муцина
 - ↓ снижается проницаемость
- Микрофлора кишечника поддерживает и развивает иммунный ответ: №3!!!
 - Увеличивает активность ИгА (гуморальный)
 - Балансирует подклассы Th клеток (клеточный)

Вторая волна эпидемии аллергии: рост пищевой аллергии - мотивация №4

ОПТИМАЛЬНОЕ СТАНОВЛЕНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

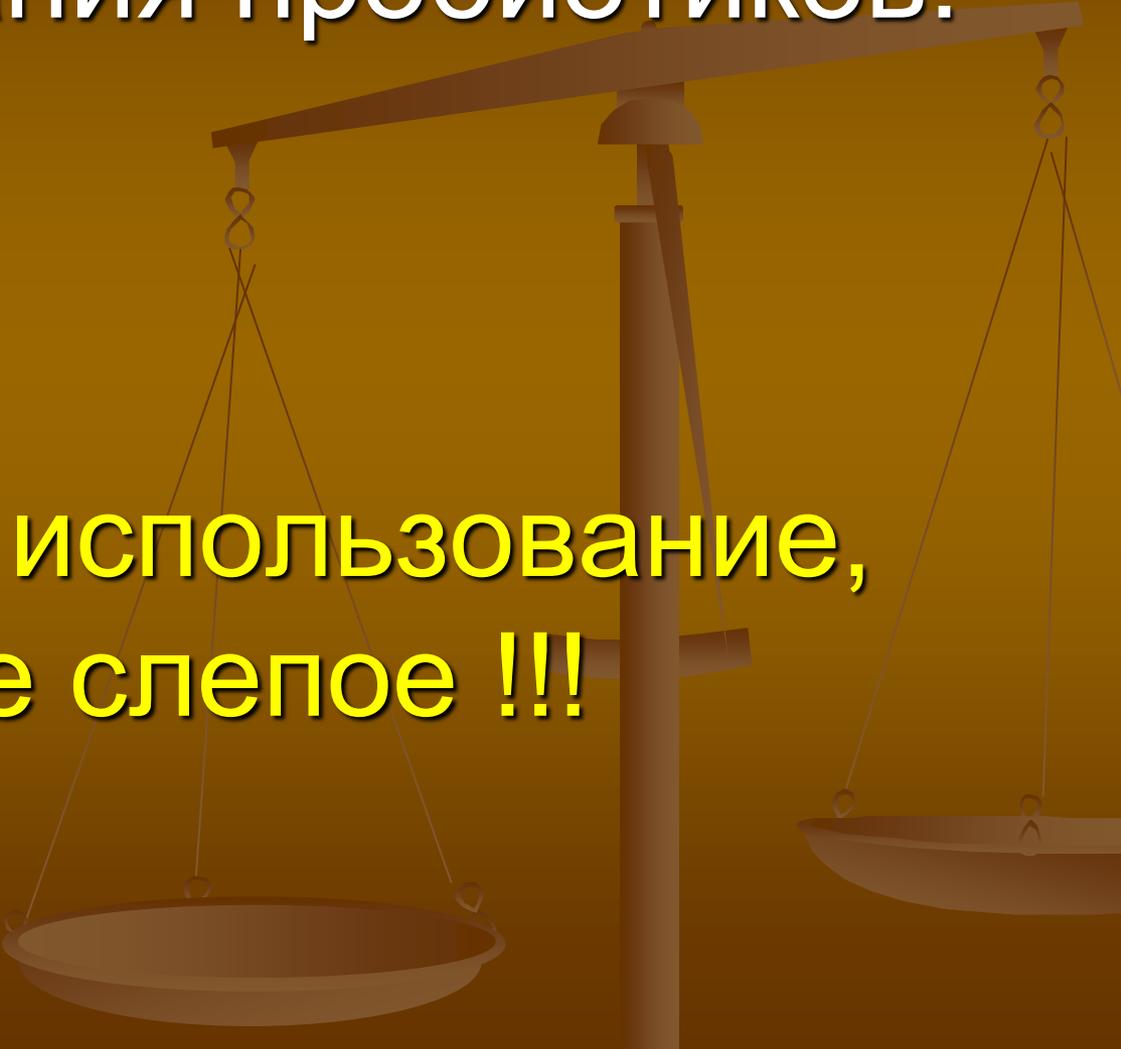
1 Time trends in allergy-related disorders in children aged 0–5 years referred to an Australian Capital Territory private practice



Mullins. Medical J Aus, 2007 186:6108-621

Клинический протокол использования пробиотиков:

Рутинное использование,
но не слепое !!!



Протокол для принятия клинического решения (I, II)

■ Доза:

Bif.inf,bif.,Str.therm – $0,35 \times 10^9$ в 9 степени

Bin Nun,2005

B.inf.,lac.,bif. L.acid. - $2,5 \times 10^9$ в 9 степени

Samanta,2009

предпочтительно в разовой дозе, ежедневно

Аберрантное формирование кишечной микробиоты при Функциональных Расстройствах (колики, срыгивания)

- Пониженный уровень *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp и меньшее их разнообразие.
- Повышение *Cl.difficile* и клостридий XIV кластера
- Повышение аэробов (стафилококка, клебсиеллы)
- **Нестабильность** микробиоценоза при динамической оценке (DGGE)
- Повышение процессов воспаления кишечной стенки

Bifidobacterium animalis subsp. lactis (BB-12)

- с 1984 года – компонент продуктов питания или пищевых добавок
- с 1991 года входит в состав детских молочных смесей
- статус QPS в Европе с 2008 г.
- статус GRAS в США с 2002 г.



QPS (Qualified Presumption of Safety) – квалифицированная презумпция безопасности Европейского агентства по безопасности продуктов питания, 2008

GRAS (Generally Regarded As Safe) – общепризнан как безопасный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA). *GRAS Notice No. GRN 000049, 2002*

Bifidobacterium animalis subsp. lactis (BB-12) у недоношенных детей

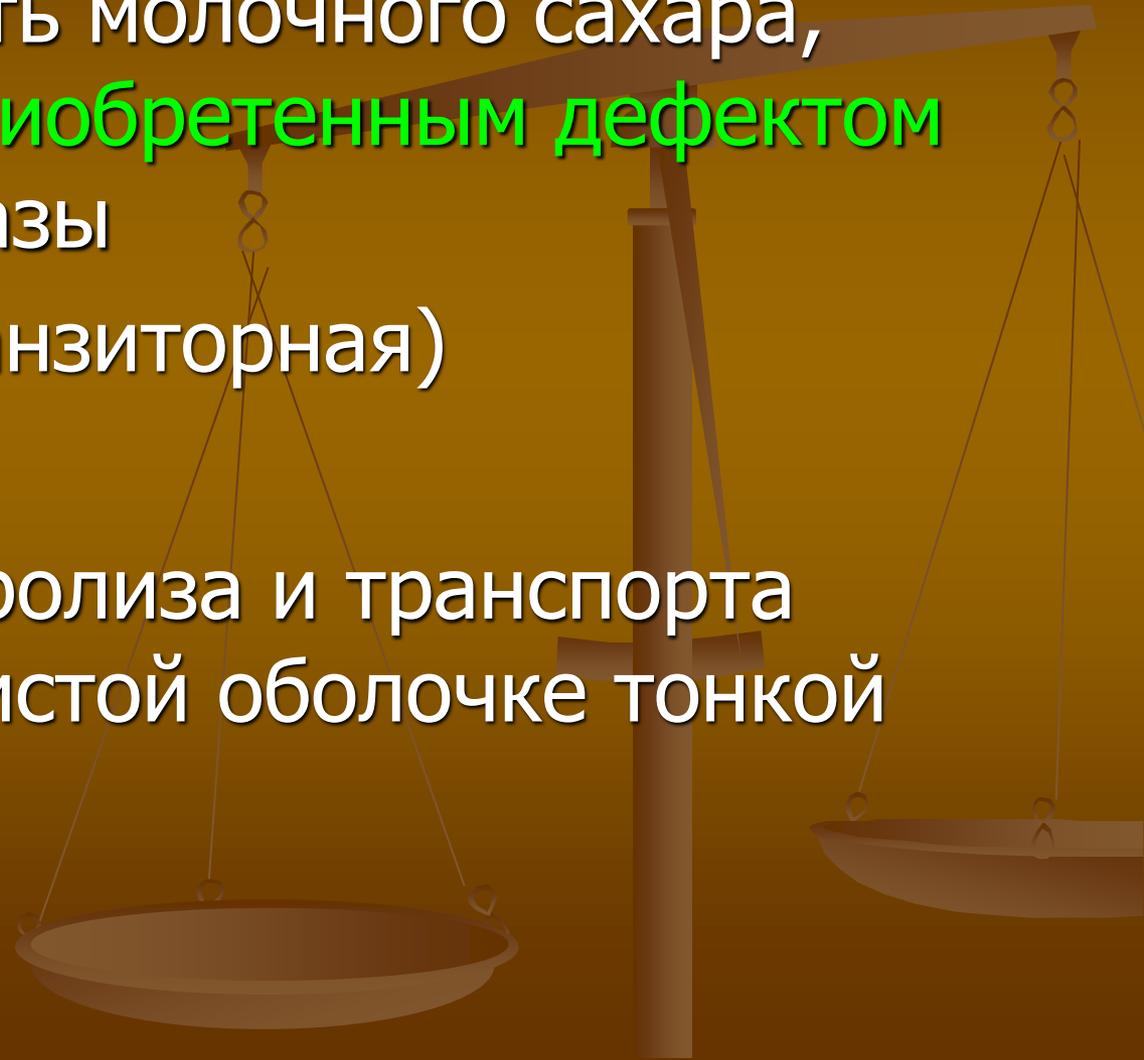
- Более высокие показатели прибавки массы тела по сравнению с плацебо¹
- Увеличение содержания секреторного IgA* в фекалиях¹
- Увеличение бифидобактерий и уменьшение энтеробактерий и *Clostridium spp.*¹
- Усиление барьерных свойств слизистой оболочки кишечника, снижение ее проницаемости²

*Mohan R, Koebnick C, Schildt J, et al. Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 supplementation on body weight, fecal pH, acetate, lactate, calprotectin, and IgA in preterm infants. *Pediatr Res.* 2008 Oct;64(4):418-22;

1. Stratiki Z. et al. The effect of a bifidobacter supplemented bovine milk on intestinal permeability of preterm infants. *Early Hum Dev* 2007; 83:575-579

Лактазная недостаточность недоношенных

- непереносимость молочного сахара, обусловлена **приобретенным дефектом фермента лактазы** (вторичная, транзиторная)
- **результат:**
нарушение гидролиза и транспорта лактозы в слизистой оболочке тонкой кишки



Признаки лактазной недостаточности

- Стул пенистый, затем – водянистый
- Примесь слизи, зелень в стуле
- Ребенок беспокоится после кормления
- Кишечные колики
- Метеоризм

Норма содержания углеводов в кале - 0,5%

Искусственное вскармливание Нужны пробиотики???

Доношенные: какие
смеси с пробиотиками ?

Недоношенные: **нет**
смесей с пробиотиками

**Обогащение пробиотиками
Обязательно!**



Благодарю за внимание