

МИКРОБИОМ, ИНДИВИДУАЛНО РАЗВИТИЕ, АНТИБИОТИЦИ И ПРОБИОТИЦИ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ



д-р Гургина
Стоянова

Петна МБАЛ,
гр. София

Въведение

Дефинирането на понятието микробиом има определящо значение при осмисляне на ролята на микроорганизмите във възникването на заболявания в гастроинтестиналната и други системи. Според американския учен д-р Rob Knight милиони долари отиват за изучаване на човешката геномна поредица, обаче хората са повече микробни, отколкото хуманни създания. Микробните клетки надвишават леко броя на човешките, но микробните гени драматично надвишават броя на човешките гени. Чрез създадения за изследователски цели *Human Microbiome Project* са събрани приблизително 4.5 милиарда ДНК бази или 1500 пъти повече от човешкия геном. Гените на нашия микробиом не са определени при раждането, те се контролират от наследствени фактори и от външни фактори, като начин на живот, хранене, активности и метаболитни функции^[1].

Изучаването на микробионния свят е важно за здравето, тъй като е свързано с продукцията на храни и възстановяването на околната среда. В САЩ чрез Националния инсти-

тут на здравето годишно се инвестират около 20 милиона долара за разработване на нови изследвания с фокус в мултиекосистемата – корелации и взаимодействия на микробиома^[1]. Днес може да бъде съставена карта на процеса на изграждане на микробиома според развитието на детския организъм и факторите по време на израстване. Голямо и важно предизвикателство е вложено в разбирането, че много болести (вкл. и различни форми на рак и рискови фактори за рак, като затлъстяване и хронични чревни заболявания) могат да бъдат намерени на различни места в тази геномна карта на микробиома. Повече от 10 000 учени подпомагат процеса на попълване на картата и участват в проект, наречен *American Gut Project 2*. Един от основните изводи е, че рискът може да възникне доста рано в човешкия живот. Има доказателства, че при ранното взаимодействие между чуждия агент-гост и микробиома се появява риск от развитие на стомашен и колоректален карцином^[3,4].

Човешкият микробиомен проект (*Human Microbiome Project*) е фокусиран в изучаването на микробиоми, налични в различни органи и системи.

Според този проект човешкото създаване представлява суперорганизъм, съставен от два генома. Един, който наследяваме от родителите си и втори, който придобиваме през целия си живот. Основната разлика между двата е, че единият остава константен, докато другият е изключително динамичен и може да бъде съществено повлиян от няколко ключови фактора: възраст; начин на хранене, пътуване, хормонални цикли, антибиотично лечение^[5].

Ранна микробна колонизация

Деца развиват сравнително стабилна чревна микрофлора, която наподобява тази на възрастен до 2-3-годишна възраст. Първоначалната микробиома е нестабилна и много видове присъстват само временно. В самото начало се колонизират факултативни анаероби *Enterobacteria* (*E. coli*), *streptococci*, *staphylococci* и *lactobacilli*. Те създават условия за колонизация на стриктни анаеробни бактерии, като видове от род *Bacteroides*, *Bifidobacterium* и *Clostridium*^[6].



Сред факторите, които повлияват развитието на микробиома в пренаталния период имат значение начинът на живот на майката – хранене, физическа активност и вредности, прием на антибиотици и телесно тегло. В първите дни и в периода на кърменето индивидът попада в нова околна среда, която оказва голямо влияние върху микробиома. От важно значение са всички детайли в живота на кърмачето – начин на раждане, хранене, прием на антибиотици, на пре- и пробиотици^[7]. Детето се влияе от предизвикателствата на заобикалящия го свят чрез майчината кожа, чрез контакта и въвеждането на всичко в устата, чрез ръцете, които докосват санирания под, особено в периода на пълзене и изправяне. Изброените дотук и още много модерни промени в начина на живот могат да изместят микро-

биомния баланс и да станат потенциални провокиращи фактори на рязко увеличени брой имуномодулирани болести сред развития свят.

Има хипотези за съществуването на „критичен прозорец”, който е ранно отворен в живота и чрез него микробиотата се нарушава по начин, позволяващ поява и развитие на болести по-късно в живота на индивида^[7,8].

Хронологично след третата година микробиомът бива представен от два основни типа бактерии – Firmicutes (пог Lactobacillus) и Bacteroidetes (Actinobacteria пог Bifidobacterium).

- Бифидобактериите са Gram (+) анаероби, неподвижни и необразуващи спори. Нормални обитатели на колона. Бифидобактериите са най-преобладаващият вид проби-

отични бактерии в организма на кърменото новородено и броят им намалява с възрастта. При възрастните бифидобактериите заемат от 3-6% от общата микробна популация. Играят важна роля за ферментацията на фибри и въглехидрати в колона. 12% от бифидобактериалния геном кодира ензими, предназначени за участие във въглехидратния метаболизъм. Много бифидобактерии участват в произвеждането на витамини от група В и витамин К, както и фолиева киселина. Изолирани са над 30 вида бифидобактерии, сред които *B. bifidum*, *B. animalis*, *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis* и *B. Lactis*^[8,9].

- Лактобацилите са Gram (+), факультативни анаероби, необразуващи спори. Нормални обитатели на тънките черва и влагалището.

Името им произлиза от способността им да превръщат лактозата и други захари в млечна киселина. Киселата среда подтиска развитието на вредните бактерии. Играят важна роля за имунитета и усвояването на хранителните вещества. До днес са идентифицирани над 125 вида от рода *Lactobacillus*. Използваните като пробиотици са *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. breve*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. gasseri* и *L. Plantarum*^[10].

Антибиотици и пробиотици в детска възраст

От факторите на въздействие върху нормалната микрофлора особено място заемат антибиотиците и то в ранна детска възраст. Влиянието е различно, като зависи от болестния атакуван процес, дозата и вида на антибиотика. Изследванията показват, че най-неблагоприятен е ефектът до степен на дисбиоза и резистентност при прием на високи концентрации на ципрофлоксацин, кларитромицин, клиндамицин и цефалоспорици и ванкомицин.

Антибиотик-асоцираната диария (ААД) е често срещан проблем с ранна или късна изява, който достига до 62% от общата популация. Честотата на случаите на диария при деца, приемащи широкоспектърни антибиотици варира между 11 и 40%^[12]. Антибиотици, които действат върху анаеробите и се асоцират с най-висок риск от ААД, са аминопеницилини, цефалоспорици и клиндамицин.

Пробиотиците са „приятелски“ не-

патогенни бактерии, които оформящата се микробиота възприема чрез имплантация или колонизация (Schrezenmeier 2001). Смисълът на приложението им е ребалансиране на микрофлората чрез специфични пробиотични щамове. Те се прилагат както профилактично, така и терапевтично с цел мукозно, епително и интестинално и системно имунно активиране до подобряване на човешкото здраве. Пробиотици с доказан клиничен ефект при редуцията на ААД са *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacteria bifidum*, *Bifidobacteria longum*, *Streptococcus thermophilus*, *Saccharomyces boulardii* и *Clostridium butyricum*^[13].

Пробиотиците заемат важна роля и при превенцията на *Clostridium difficile*-асоцираната (КДАД) диария при възрастни и деца^[14]. Резултатите от проведените проучвания показват редукция на риска от КДАД средно с 60% при успоредно приложение на пробиотици с антибиотици. Ефективността на пробиотиците в превенцията на КДАД е потвърдена в 31 клинични проучвания и 8 672 участници^[14,15]. Важно е да се подчертае, че ползотворните ефекти на пробиотиците при малките пациенти с остра диария са налице при ранно превантивно приложение, при правилно подбрани щамове и при достатъчна терапевтична доза в хода на заболяването.

В заключение, изучаването на микробиомните промени в ранния индивидуален живот има изключително важно значение не само за гастроинтестиналните болестни прояви. То е цялостно значим фактор и за метаболитната обмяна, кардио-респираторната и невро-вегетатив-

ната системи. Превенцията на болестните промени задължава в бъдеще да се търсят нови пътища за въздействие. Специфичните взаимодействия между микробиота и имунната система, идентификацията на специфични видове и щамове, са бъдещите линии за развитие на диагностичните, превантивните и терапевтичните подходи. ■

книгопис:

1. Sinha R, Ahsan H, Blaser M, et al. Next steps in studying the human microbiome and health in prospective studies, Bethesda, MD, May 16-17, 2017. *Microbiome*. 2018 Nov 26;6(1):210.
2. American Gut Project. Available from: <http://americangut.org/>
3. Lenfant C. Shattuck lecture – clinical research to clinical practice – lost in translation? *N Engl J Med*. 2003;349:868-74.
4. Harris R. Rigor Mortis: How Sloppy Science Creates Worthless Cures, Crushes Hope, and Wastes Billions. Ingram Publisher Services Inc.; 2018.
5. Hoffmann A.R., et al. "The Microbiome: The Trillions of Microorganisms That Maintain Health and Cause Disease in Humans and Companion Animals." *Vet Pathol*. 2015.
6. Arrieta, Marie-Claire et al. "The Intestinal Microbiome in Early Life: Health and Disease." *Frontiers in Immunology* 5 (2014).
7. Establishment of intestinal microbiota and importance of bifidobacteria in the early development of a child. Prof. Irena Rogel, PhD, UL, Biotechnical Faculty, Institute of Dairy Science and Probiotics.
8. Rodríguez, Juan Miguel et al. "The Composition of the Gut Microbiota throughout Life, with an Emphasis on Early Life." *Microbial Ecology in Health and Disease* 26 (2015).
9. O'Callaghan, Amy and Douwe van Sinderen. "Bifidobacteria and Their Role as Members of the Human Gut Microbiota" *Frontiers in microbiology* vol. 7 925. 15 Jun. 2016.
10. Wade WG, Kononen E, Dessein R, Armand S, Courcol RJ. 2011. *Propionibacterium*, *Lactobacillus*, *Actinomyces*, and other non-spore-forming anaerobic Gram-positive rods. In Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW, editors. (ed), *Manual of clinical microbiology*, 10th ed. ASM Press, Washington, DC.
11. Jernberg C, Lofmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology*. 2010.
12. Goldenberg JZ, Lytyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 12. Art. No.: CD004827.
13. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011.
14. Goldenberg JZ, Yap C, Lytyn L, Lo CKF, Beardsley J, Mertz D, Johnston BC. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 12. Art. No.: CD006095.
15. Xiaqing Shao and others. *Frontiers in Endocrinology*, 2017, 170 'Antibiotic Exposure in Early Life Increases Risk of Childhood Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis.

ФАКТ

Новороденото бебе има повече от 26 милиарда клетки.

