

Микробиота и здоровье ребенка: задачи медицинской практики

Л.А. Харитонов¹, К.И. Григорьев¹, О.В. Папышева^{1,2}, С.Н. Борзакова¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» ДЗМ, Москва, Россия

Microbiota and child health: objectives of medical practice

L.A. Kharitonova¹, K.I. Grigoriev¹, O.V. Papyshcheva^{1,2}, S.N. Borzakova¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²City clinical hospital named after S.S. Yudin, Moscow City Health Department, Moscow, Russia

Микробиота играет ключевую роль в физиологии и поддержании гомеостаза организма ребенка. Важно знать процессы формирования кишечной микробиоты, начинающиеся внутриутробно. Ребенок продолжает получать микрофлору матери в течение родов и грудного вскармливания. Результаты молекулярно-генетических исследований свидетельствуют, что наиболее тесно процесс микробной колонизации ребенка связан с особенностями питания. Главный фактор поддержания стабильности и резистентности нормобиоты — это микробные аутометаболиты. Рассмотрены наиболее перспективные направления пробиотических биотехнологий и разработки метаболитных пробиотиков (метабиотиков), пробиотиков в комплексе с пребиотиками (синбиотиков). Понимание процессов формирования кишечной микрофлоры позволяет разрабатывать эффективные методы профилактики и коррекции микроэкологических и моторных нарушений в возрастном аспекте.

Ключевые слова: дети, микробиота кишечника, пробиотики, пребиотики, метабиотики.

Для цитирования: Харитонов Л.А., Григорьев К.И., Папышева О.В., Борзакова С.Н. Микробиота и здоровье ребенка: задачи медицинской практики. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(1): 5–13. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-5-13

The microbiota plays a key role in the physiology and maintenance of homeostasis in the child's body. It is important to know the processes of formation of the intestinal microbiota that begin in utero. The baby continues to receive the mother's microflora during childbirth and breastfeeding. The results of molecular genetic studies indicate that the most intensive process of microbial colonization of a child is associated with dietary habits. The main factor in maintaining the stability and resistance of normobiota is microbial autometabolites. The most promising areas of probiotic biotechnology and the development of metabolic probiotics (metabiotics), probiotics in combination with prebiotics (synbiotics) are considered. Understanding the processes of formation of intestinal microflora allows developing effective methods for the prevention and correction of microecological and motor disorders of the gastrointestinal tract in the age aspect.

Key words: children, intestinal microflora, probiotics, prebiotics, metabiotics.

For citation: Kharitonova L.A., Grigoriev K.I., Papyshcheva O.V., Borzakova S.N. Microbiota and child health: objectives of medical practice. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2022; 67:(1): 5–13 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-5-13

На фоне признания участия микробиоты в формировании здоровья ребенка педиатрическое научное сообщество приняло на вооружение ряд важных новых постулатов. Основные из них следующие: нарушение «качества» микробиоты может приводить к отставанию развития ребенка, возникновению инфекционных, метаболических и иммунных

заболеваний; микробиота кишечника - это отдельная система организма [1, 2].

Какие факторы обеспечивают «здоровый» состав микробиоты? Физиологичное течение беременности, естественное родоразрешение, раннее прикладывание к груди, кратковременность пребывания в роддоме, грудное вскармливание, полноценное разнообразное питание ребенка, применение экологически чистых продуктов, отказ от применения антибиотиков в качестве стимуляторов роста животных, обоснованное применение антибиотиков, отказ от излишней стерильности жизни и др. Существование человека без микроорганизмов также невозможно, как без воздуха, кислорода, пищи, воды, гравитации: хологенная теория сменила синтетическую теорию эволюции [3]. Многие ее положения изменили теоретические взгляды на течение болезней, некоторые внедрены клиническую практику или требуют более серьезного отношения «на местах» [4].

Различают два понятия: микробиота и микробиом. Микробиота — совокупность микроорганизмов, находящихся в состоянии симбиоза с макро-

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Харитонов Любовь Алексеевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-2298-7427

Григорьев Константин Иванович — д.м.н., проф. кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Папышева Ольга Виуленовна — к.м.н., асс. кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, гл. врач Городской клинической больницы им. С.С. Юдина, ORCID: 0000-0002-1143-669X 115446 Москва, Коломенский проезд, д. 4

Борзакова Светлана Николаевна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

организмом. Микробиота распределена на теле человека неравномерно и образует скопления в местах контакта с окружающей средой. Такие участки называются биотопами. Выделяют биотопы кожи, ротовой полости, респираторного, желудочно-кишечного и мочеполового трактов. В свою очередь микробиом — совокупность генетического материала микроорганизмов внутри биотопа.

Методы молекулярно-генетического секвенирования последнего поколения (высокопроизводительное метагеномное 16S рРНК секвенирование и полногеномное секвенирование) позволили в сотни раз ускорить процесс определения нуклеотидных последовательностей ДНК и РНК, картировать десятки тысяч микроорганизмов — бактерий, вирусов, грибов, простейших, обитающих в организме человека, особенно в ротовой полости. Совокупный вес всех микробов человека составляет от 3 до 5% от общего веса, весомее чем мозг или сердце. Их количество в 10 раз больше наших собственных клеток. В состав микробиоты человека входят эукариотические бактерии (содержащие ядро), прокариотические бактерии (доядерные), археи, грибы, вирусы, в основном представленные бактериофагами.

Микробиота у каждого человека имеет свой индивидуальный состав, закладывается внутриутробно. Уникальный микробиом таит в себе плацента. Состав определяется микрофлорой матери из ротовой полости, кишечника, влагалища, что подтверждает гематогенный путь их переноса. В плацентарном микробиоме преобладают представители *Proteobacteria* и часто обнаруживаются такие виды, как *Prevotella tanneriae* и *Neisseria*. Влияние микробиоты матери на микробиом формирующегося организма (эпигенетическое влияние) особенно выражено во время родов, грудного вскармливания, заметно в первые 2 года жизни; стабилизация микробиоты ребенка наступает к 7 годам, хотя динамика развития прослеживается на протяжении всей жизни [4, 5]. Наблюдаемое повышение видового разнообразия бактериальной 16S рРНК в меконии у младенцев гестационного возраста <33 нед, отрицательное коррелирование наличия *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Photobacterium* и *Tannerella* с гестационным возрастом служат доказательством в поддержку гипотезы, что микробиом кишечника плода, полученный из проглоченных околоплодных вод, участвует в воспалительных реакциях, которые приводят к преждевременным родам.

Кишечная микробиота как отдельный экстракорпоральный/«виртуальный» орган. Кишечная микробиота активно влияет на процессы жизнедеятельности макроорганизма (пищеварение, метаболизм веществ, состояние органов желудочно-кишечного тракта, функционирование иммунной системы, центральной нервной системы (ЦНС), контроль над канцерогенезом и др.) Качество микробной колонизации кишки новорожденного первоначально зависит от состава

микробиоты кишечника матери, состоятельности плацентарного барьера, контаминации патогенными микроорганизмами околоплодных вод, способа родоразрешения (новорожденный контактирует с микробиотой вагинального канала при естественных родах, материнской кожи, медперсонала при оперативных родах), вида вскармливания.

Выделяют 4 фазы развития микробиоты кишечника: в первую фазу (от рождения до 2 нед) преобладают *Streptococcus*, *Escherichia*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides*; во вторую фазу (с 2 нед до введения прикорма) — увеличивается количество *Bacteroides*; в третью фазу (от введения прикорма до завершения грудного вскармливания) продолжается увеличение количества *Bacteroides*, рост анаэробных грамположительных кокков (пептококков и пептострептококков), четвертая фаза наступает после отмены грудного вскармливания с постепенным формированием «взрослого» относительно стабильного типа микробиома кишечника примерно к 3 годам жизни.

Основной характеристикой микробиоты является разнообразие микроорганизмов позволяющее реализовывать множество метаболических путей. Выделяют α - и β -разнообразие: α -разнообразие — разнообразие внутри сообщества, например внутри микробиоты кишечника; β -разнообразие — сообщество микроорганизмов, отличающиеся в популяциях, например состав микробиоты кишечника жителей города и села.

Кишечный эпителий играет ключевую роль в физиологии и поддержании гомеостаза организма человека. Метагеномные исследования позволили понять состав кишечного микробиома, но более 99% микробов, населяющих кишечник, не культивируются или плохо культивируются. Таксономический состав микробиоты кишечника человека значительно варьирует на индивидуальном уровне, хотя важный факт — у членов одной семьи живут схожие бактерии. Ребенок, с молоком матери впитывая «семейные» микроорганизмы, получает семейные/национальные вкусовые пристрастия.

Вариабельность всего в нескольких генах между идентичными в остальном бактериальными штаммами могут привести к критическим фенотипическим различиям. Обнаружены множественные ассоциации между геномом микробиома и факторами риска развития болезней хозяина. Раскрыто несколько возможных биохимических связей между микробиомом и его хозяином, прежде всего через грамположительных бактерий из рода *Anaerostipes*, обитающих в кале человека, которые кодируют составной путь катаболизма инозита — биосинтез бутирата, наличие которого связано с более низким уровнем метаболизма организма хозяина [6].

Относительно новым считается открытие микробиоты билиарной системы — многокомпо-

нентной микрофлоры, которая проявляет активность не только при развитии определенных заболеваний, но и в норме. Таксономическое разнообразие микробиоты билиарной системы выше, чем в кишечнике. В среднем в желчи и желчных камнях у каждого больного идентифицируют до 500 различных видов бактерий. Обнаружено сходство между микробиотой кишечника и желчевыводящих путей, но существуют и значительные различия: желчные пути содержат относительно низкую концентрацию бактерий отдела *Bacteroidetes*, которые вместе с представителями отдела *Firmicutes* составляют преобладающую долю микробного сообщества кишечника, а также более высокий уровень состава *Proteobacteria*, *TM7*, *Tenericutes*, *Actinobacteria*, *Thermi* и *Cyanobacteria* [7].

Микробиота человека служит функциональной системой в организме, обладающей резервом адаптационных возможностей к меняющимся условиям внутренней и окружающей среды. Функции, которые выполняет микробиота кишечника в организме человека, следующие:

- метаболическая: участие в обмене белков, жиров, углеводов; детоксикация ксенобиотиков, лекарственных средств. Благодаря наличию специфических ферментов микробиота способна перерабатывать неперевариваемые углеводы (ксилоглюканы, олигосахариды) с образованием короткоцепочечных жирных кислот, которые служат источником энергии для энтероцитов, участвуют в регуляции моторики кишечника, выработки слизи, гомеостазе глюкозы. Микробиота участвует в синтезе витаминов группы В, витамина К, фолатов. Кишечные бактерии, содержащие в геноме ген *tdc*, продуцируют фермент тирозиндекарбоксилазу, который превращает L-дофу в дофамин, снижая биодоступность препарата из тонкой кишки [8];

- защитная: микроорганизмы-комменсалы участвуют в создании кишечного барьера за счет конкурентного подавления патогенов и синтеза антимикробных метаболитов, участии в подпитке энтероцитов. Нарушение кишечного барьера может привести к транслокации условно-патогенных микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности с образованием очагов эндогенной инфекции, сепсиса, полиорганной недостаточности [3, 9];

- иммунная: в первые годы жизни ребенка на фоне изменения питания происходит совместная эволюция кишечного микробиоценоза и GALT-системы (Gut-Associated Lymphoid Tissue) кишечника с участием преимущественно микробиоты матери (вагинальной, грудного молока, кожной, кишечной); на этом фоне осуществляется становление противoinфекционного иммунитета, толерантности к представителям собственной микробиоты, в частности, через взаимодействие дендритных клеток с Т-хелперами 17-го типа. Микробиом влияет на формиро-

вание иммунной памяти при вакцинации, в частности от гриппа. При испытании лиц с ранее низкими титрами антител наблюдалось значительное нарушение H1N1-специфической нейтрализации и связывания ответов IgG₁ и IgA [10];

- регуляторная: участие в энтерогепатической циркуляции желчных кислот — желчные кислоты, конъюгированные с глицином или таурином, поступают в составе желчи в двенадцатиперстную кишку, деконъюгируются и метаболизируются ферментами кишечной микробиоты терминальной части тонкой кишки во вторичные и третичные желчные кислоты с последующим попаданием в систему воротной вены и печень.

Роль микробиоты и все направления ее деятельности трудно оценить. Бактерии продуцируют аналоги гормонов человека: серотонин, тестостерон, норадреналин, дофамин и др. Воздействуя на стенку кишечника, эти вещества попадают в кровоток, влияя на наш мозг, формируют вкусовые пристрастия, привычки и даже поведение. Связь головного мозга и желудочно-кишечного тракта осуществляется на сенсорном, моторном и нейроэндокринном уровнях. Концепция оси кишечник — головной мозг — кишечник стала парадигмой. Учитывая взаимодействие между микробиотой кишечника и иммунной системой, ось продлевают: кишечник — головной мозг — иммунная система — микробиота.

Открыты многочисленные свойства микробиоты, прежде всего положительные, но в отдельных случаях существуют и отрицательные. Так, бактерии подавляют заражение одними вирусами и способствуют заражению другими. Эти эффекты происходят при прямом и/или косвенном воздействии микробиоты (ее метаболитов) с эпителиальными клетками и вирусными частицами организма хозяина. Получается, что выбор антибиотика способен опосредованно снижать или увеличивать риск развития кишечных вирусных инфекций. Кишечная микробиота способствует метаболическому здоровью человека-хозяина и в случае отклонения от нормы участвует в патогенезе различных общих метаболических нарушений, включая ожирение, сахарный диабет 2-го типа, неалкогольные заболевания печени, сердечно-сосудистые заболевания [11].

Даже настроение ребенка зависит от состава микробиоты. Микробы способны синтезировать бензодиазепины — вещества, близкие по формуле к феназепаму. Полноценный состав микробиома поддерживает психологическую устойчивость. Долгосрочные нарушения состава кишечной микробиоты, наоборот, оказывая негативное влияние на развитие ЦНС, увеличивают риск таких неблагоприятных последствий для ребенка, как синдром дефицита внимания, снижение способности к обучению, памяти и нарушения в эмоциональной сфере. Поэтому понятно значение, которое мы придаем естественному вскармливанию.

Только нутриентный состав грудного молока способен сформировать оптимальный состав кишечной микробиоты у младенца [12].

Важно поддерживать состав кишечной микробиоты, чему способствуют регулярные физические упражнения. Бактерии, населяющие ребенка, «ответственны» за его выносливость, быстрое восстановление. Этот вывод напрашивается по результатам обследования микробиома спортсменов [13]. Определенный вид активности (бег, гребля и др.) формирует конкретную микробиоту. В процессе физических нагрузок у спортсменов становится больше бактерий, умеющих перерабатывать молочную кислоту, углеводы и клетчатку, что помогает преодолевать возрастающие нагрузки. Благоприятно воздействуют на состав кишечной микробиоты неинтенсивные аэробные нагрузки, что подтверждает пользу регулярных физических упражнений.

Роль биопленок (biofilms). Выстилая весь организм человека (снаружи и внутри), биопленки из микроорганизмов обеспечивают стратегию выживания, сохранения и участия микросимбионтов в гомеостазе. Способность к биопленкообразованию обнаруживается уже при рождении ребенка. Состав биопленки на удивление постоянен. Особое значение также имеют микроорганизмы, колонизирующие желудочно-кишечный тракт [14]. Жизнедеятельность микроорганизмов внутри биопленки регулируется QS-системой (Quorum Sensing — чувство кворума) посредством выделения сигнальных молекул.

Существование микроорганизмов в виде биопленок способствует, с одной стороны, активизации ферментативных процессов, усвоению питательных веществ, активному обмену продуктами метаболизма между представителями микробиоты. С другой стороны, иммунная дисрегуляция может привести к замене биопленок с индигенной микрофлорой на смешанные полимикробные сообщества, содержащие условно-патогенные бактерии и грибы, способствовать формированию очагов эндогенной инфекции и низкой эффективности антибиотикотерапии [13, 15].

В микробных сообществах в первые месяцы жизни ребенка преобладают гены, ответственные за усвоение лактата, а после введения прикорма — гены, отвечающие за утилизацию углеводов, биосинтез витаминов и распад ксенобиотиков. Привычку малышей тащить все незнакомые предметы в рот можно объяснить серьезной эволюционной выгодой. Дети «сканируют» окружающую среду для выявления новых бактерий и во время кормления передают их матери. Организм матери вырабатывает антитела и клетки памяти, а буквально во время следующего кормления отдает их ребенку обратно. Так иммунная система матери обучает иммунную систему ребенка справляться с новыми бактериями.

Нарушения кишечной микробиоты и заболевания. Недостаточное питание, кишечные инфекции, повторные курсы антибиотиков у детей в раннем детстве могут приводить к персистирующему нарушению состава микробиоты, к незрелости микробиома, снижению и/или повышенному микробному разнообразию с многочисленными негативными последствиями. Особый интерес вызывает роль микробиома-хозяина в контексте восприимчивости к различным штаммам вирусов. Большинство вирусов проникает в организм человека через поверхности слизистой оболочки, которые традиционно заселены комменсальными микробами. Они становятся частью иммунной защиты хозяина. Однако вирусы разработали механизмы, позволяющие уклоняться от иммунной защиты и прорывать гомеостаз на пораженных участках слизистой оболочки. Микробиота сама может быть механизмом уклонения от вирусов. Сложные взаимодействия внутри микросреды определяют и исход болезни.

К заболеваниям, патогенетически связанным с изменениями в составе микробиоты кишечника, относят ожирение, метаболический синдром, аллергические заболевания, в том числе бронхиальную астму, воспалительные заболевания кишечника, онкозаболевания кишечника, синдром раздраженной кишки, заболевания печени (цирроз, неалкогольная жировая болезнь печени), респираторные, психические (расстройства аутистического спектра), аутоиммунные заболевания. Состав кишечной микробиоты оказывает влияние на развитие колоректального рака. В разработке эффективные подходы к канцеропревенции.

Кишечный микробиоценоз служит основным источником уропатогенной флоры (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*). Учитывают формулу антибактериальных препаратов. Именно с их влиянием на состав микробиоты у детей раннего возраста связывают развитие бронхиальной астмы, аллергических заболеваний, ожирения, аутизма [16]. У детей, рожденных с помощью кесарева сечения, отмечено снижение разнообразия микробиоты (низкая численность и разнообразие типа *Bacteroidetes*), сохраняющееся в течение 2 лет; особенности микробного статуса коррелируют с низкими уровнями Th1-ассоциированных хемокинов (CXCL10 и CXCL11) в сыворотке крови, т.е. сопровождаются изменением характера иммунного ответа в сторону аллергической предрасположенности. А.К. Örtqvist и соавт. [17] обнаружили связь между приемом антибиотиков во время беременности, особенно в III триместре, но не в инфантильном возрасте, и последующим развитием воспалительных заболеваний кишечника (болезни Крона, в меньшей степени язвенного колита).

На основании биоструктуры фекальных проб можно отличить друг от друга язвенный колит

и активную болезнь Крона от других желудочно-кишечных заболеваний. Согласно концепции оси кишечник–кожа обсуждается связь между микробиомом кишечника и различными кожными заболеваниями (атопический дерматит, акне, псориаз, розацеа).

Важными факторами в патогенезе развития у детей функциональных желудочно-кишечных расстройств служат дефицитные показатели содержания бифидобактерий, появление штаммов *E. coli* с измененными свойствами и увеличение микробной плотности доминирующих видов условно-патогенных бактерий — *Klebsiella spp.* и *Staphylococcus aureus*. Клебсиеллы обладают способностью к формированию биопленочных сообществ (у 48,1% детей до года и у 50% детей старше года). Персистенция *Klebsiella spp.* с биопленкообразующей способностью имеет значение для сохранения и длительного существования ассоциативного патомикробиоценоза, усугубляющего дисфункцию кишечника.

Установлены влияние микробиоты на формирование нормальной моторной функции кишечника и возможная роль нарушений микробиоты в развитии сенсорно-моторной дисфункции кишечника и функциональных патологических состояний. Изменения полостной микробиоты кишечника приводят к системному нарушению пропульсивной функции желудочно-кишечного тракта. Избыточный бактериальный рост, выявленный у 78,6% пациентов с дуоденостазом, обусловлен в большинстве случаев недостаточностью илеоцекального клапана [14].

Взаимодействие между микробиотой (как нормальной, так и измененной) и иммунной системой кишечника (лимфоидной тканью) приводит к выделению пептидов и других нейроактивных веществ, которые вызывают локальные и системные нейромышечные расстройства, характерные, в частности, для синдрома раздраженной кишки и лежащих в основе его проявлений. R. Pittayanon и соавт. [18] представили обзор 24 исследований, в которых изучалась микробиота у больных с синдромом раздраженной кишки. Содержание семейства *Enterobacteriaceae* (тип *Proteobacteria*), семейства *Lactobacillaceae* и рода *Bacteroides* было увеличено у пациентов с данным синдромом по сравнению с контролем, тогда как содержание некультивируемых *Clostridiales I*, рода *Faecalibacterium* (включая *Faecalibacterium prausnitzii*) и рода *Bifidobacterium* было снижено. Разнообразие микробиоты также в основном было уменьшено у больных с синдромом раздраженной кишки [18].

Состав кишечной микробиоты изменяется под действием приема лекарственных препаратов, в частности антибиотиков. Постоянный прием нестероидных противовоспалительных препаратов также может изменить состав кишечных бактерий и усугубить цитотоксичность желчных кислот. Кишечные бактерии перемешаются в слизистую оболочку, а затем липополисахарид, высвобождает

мый из микробиоты кишечника, объединяется с Toll-подобным рецептором 4-го типа и вызывает чрезмерное производство оксида азота и провоспалительных цитокинов. Последствия воздействия лекарственных препаратов на микробиом, их роль в развитии энтеропатий в настоящее время активно изучаются [16].

Следует отметить, что мнение педиатров о том, что больной ребенок может «просто перерасти» синдром раздраженной кишки, распространено не только в странах постсоветского пространства, но и в Европе. Для получения объективного ответа на вопрос о возможности спонтанного самоизлечения ребенка от синдрома раздраженной кишки необходимо обычное наблюдение, которое показывает, что при правильно установленном диагнозе и в отсутствие систематической терапии симптоматика заболевания у детей с течением времени не только не исчезает, а даже прогрессирует.

Резистентность микробов к антибиотикам. Микробиом может быть источником резистома, т.е. содержать бактерии с генами антибиотикорезистентности. Высокая способность к биопленкообразованию для условно-патогенной флоры кишечника ведет к формированию антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. У представителей микробиоты кишечника обнаружены гены, кодирующие ферменты, которые разрушают антибиотики, в частности аминогликозидфосфотрансферазы. Эти гены найдены у представителей *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Ruminococcus obeum*, *Roseburia hominis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis* и *Clostridium difficile*. Возникает возможность при клиническом обследовании больных с инфекционными заболеваниями выбора антибиотиков для их лечения с учетом антибиотикорезистентности.

Коррекция микробиоты. Терапевтические подходы к коррекции выявленных нарушений: применение длительной диетической коррекции с целью изменения энтеротипа микробиоты, назначение про- и пребиотиков, антибактериальной терапии и фекальной трансплантации. Выбор определяется выраженностью выявленных нарушений [11, 14].

Существуют следующие практические советы по восстановлению и сохранению «здоровой» микробиоты кишечника у детей с точки зрения питания:

- употребление большого количества клетчатки, предпочтительны *разнообразные* сезонные фрукты и овощи с высоким содержанием клетчатки (артишоки, лук, чеснок и др.);

- употребление пищи и напитков с высоким уровнем полифенолов, которые содержатся в орехах, семенах, ягодах, оливковом масле, кофе и зеленом чае;

- регулярное употребление ферментированных продуктов, содержащих живые микробы (кефир, ацидофилин, ряженка, йогурт, молочные сыры, бобы натто);

— избегать искусственных подсластителей (аспартам, сахарин, сукралоза);

— избегать перекусов — интервалы между приемами пищи способствуют сохранению суточного ритма активности кишечной микробиоты.

Недоношенность с середины 2000-х годов в нашей стране рассматривалась как результат дисбиотических изменений в организме матери, и даже рекомендовалось активное использование пробиотиков во время беременности. Некоторые продукты способны выступать в роли питательных субстанций для микробиоты, а другие — изменять свои свойства в результате их метаболизма кишечной флорой, обладают выраженной антиоксидантной активностью.

Средствами первого ряда в коррекции микробиоты у детей остаются пробиотики. Наиболее перспективным направлением пробиотических биотехнологий считается разработка метаболитных пробиотиков (метабиотиков), пробиотиков в комплексе с пребиотиками (синбиотиков).

Пробиотики. В педиатрической практике накоплен положительный опыт их использования. Особенно в лечении рото- и норовирусной кишечных инфекций. Доказана эффективность пробиотиков для предотвращения или сокращения длительности острой диареи, диареи путешественников и др. Один из наиболее изученных пробиотиков — *Bifidobacterium Lactis*, известный как Bb12, часто сочетают с *Lactobacillus acidophilus* LA-05. Используют также *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus Reuteri*, дрожжи *Saccharomyces boulardii* и др. Эффективность *Lactobacillus Reuteri* показана в редуцировании симптомов младенческих коликов, при профилактике и лечении запоров, гастроэзофагеального рефлюкса, некротизирующего энтероколита новорожденных. Считается, что существует «окно возможностей», когда успешная ранняя колонизация способна предотвратить развитие заболевания, в том числе за счет пробиотиков. Например, у детей, которые получали дополнительно *Bifidobacterium breve* в раннем постнатальном периоде (1-я неделя и 3 мес), отмечено снижение риска развития атопического дерматита на первом году жизни [19].

Наиболее широко распространенные в педиатрии пробиотики — мультиштаммовые мультивидовые. Одни содержат *B. longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *L. rhamnosus*, а также лизат *Saccharomyces cerevisiae* и рекомендуются для профилактики антибиотикоассоциированной диареи, а другие — *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis* и *L. rhamnosus*.

Эффективны биопрепараты, в состав которых входит *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus rhamnosus GG* в комбинации с другими пробиотическими штаммами. Преимущества имеют средства (например, ПРЕМА Дюо Кидс — *Lactobacillus rhamnosus GG* + *B. breve* BR03), которые можно применять у детей с первого месяца жизни, и удобные детские формы в виде легко дозируемых капель. В терапии атопического дерматита хорошо

зарекомендовал себя Максилак Бэби, выпускаемый в форме лиофилизата в гранулах, специально для детей с первых дней жизни. Препарат содержит 9 специально подобранных штаммов полезных бактерий, включая *L. rhamnosus GG* и *B. longum BG-7* в концентрации 1 млрд КОЕ, а также пребиотический компонент фруктоолигосахариды.

Осторожный оптимизм. Проведенные в последние годы исследования развеяли стойкий «миф» о ценности классических пробиотиков, основанный на наличии живых пробиотических бактерий в препарате. Ведь до толстой кишки доходит ничтожный процент от употребленных *per os* живых микробов.

Часто пробиотические клетки обладают биосовместимостью, вступают в антагонистические взаимоотношения с аутоштаммами микробиома пациента. При повышенных дозировках пробиотики способны инициировать транслокацию кишечной микробиоты в брюшную полость с развитием инфекционно-токсического шока.

Следует с осторожностью относиться к применению в период новорожденности пробиотиков, не разрешенных для этого возраста. Это грозит потенциальной опасностью развития некротизирующего энтероколита. Пробиотикотерапия должна учитывать индивидуальный подбор пробиотических препаратов, созданных на основе аутологичных штаммов, в первую очередь бифидо- и лактобактерий.

Эффективность одновременного приема пробиотиков и антибиотиков, о которой сообщают телевизионные рекламные ролики, является с научной точки зрения спорной и недоказанной. Эффект от такой терапии для профилактики антибиотикоассоциированной диареи возможен только в случае, если прием лекарственных средств разнесен во времени и сопровождается диареей, грозящей обезвоживанием. Неверным считаем утверждение, что пробиотики должны быть антибиотикоустойчивыми.

Пребиотики. Селективное стимулирование роста полезных микроорганизмов кишечника позиционируется как главный критерий, определяющий эффект добавления в детские смеси пребиотиков. Однако эффекты пребиотиков выходят далеко за рамки влияния на кишечную микробиоту. Результаты клинических исследований доказывают влияние пребиотиков на иммунитет и снижение риска развития аллергии, а подтверждение концепции о связи головного мозга и кишечника все в большей мере определяет пребиотики как «психобиотики» [20]. Антибактериальные препараты не инактивируют пребиотики, так как в них нет живых клеток.

Основная польза природного комплекса разнообразных по составу олигосахаров/пребиотиков заключается в том, что они в неизменном виде (не перевариваются ферментами человека) проходят почти весь желудочно-кишечный тракт до толстой кишки, где утилизируются бифидобактериями,

лактобактериями, вейлонеллами, бактероидами и другими полезными (пробиотическими) анаэробами, способствуя их росту и размножению в этом биотопе. Олигосахариды (комплекс scGOS/lcFOS) добавляются в детские смеси. Комплекс scGOS/lcFOS дает дозозависимый эффект, способствует росту полезных и подавляет рост патогенных бактерий, нормализует частоту и консистенцию стула, оказывает аллергопротективное действие и модулирует местный иммунный ответ за счет увеличения выработки секреторного иммуноглобулина А (sIgA).

Отметим довольно широкое и эффективное применение мета- и синбиотиков в педиатрии. Некоторые метаболитные пробиотики можно назначать с 6 мес жизни, и они практически не имеют противопоказаний. Обсуждая преимущества метабиотиков по сравнению с пробиотиками на основе живых организмов, следует назвать смесь лизоцима, каталазы, полипептидов, пептидогликана, некоторых аминокислот, полисахаридов, изолированных из культуральной жидкости *B. subtilis*, сорбента цеолита и пробиотического компонента.

Перспективный способ коррекции состава микробиоты при воспалительных заболеваниях кишечника и синдроме раздраженной кишки — трансплантация фекальной микрофлоры. Частота излечения при инфекции, вызванной *Cl. difficile*, составила 90,4%. Трансплантационный материал вводят в инкапсулированной форме перорально или через колоноскоп. Фекальная трансплантация нормализует состав и что более важно — функциональность микробиоты кишечника уже через 24 ч после введения [21]. Ведущие механизмы реализации фекальной трансплантации: прямая конкуренция здоровой микробиоты против патогенов, восстановление кишечного барьера и метаболизма желчных кислот, стимуляция неспецифических механизмов иммунной системы хозяина, выработка антимикробных веществ против *Cl. difficile* [3, 14].

Фармакомикробиомика изучает, как различия между микробиомами у отдельных лиц и между ними влияют на действие, эффективность и токсичность лекарственного средства. Речь об индивидуальном тестировании микробиома и разработке фармакомикробиомических руководств, по крайней мере, для некоторых лекарств как варианты персонализированной медицины. По прогнозам аналитиков, оценка взаимодействия лекарственного средства с микробиомом должна стать стандартной процедурой в рамках клинических исследований и разработки лекарственных препаратов. О больших возможностях данного направления можно судить по оценке влияния антибиотических препаратов на изменения состава микробиома кишечника. Хорошо известно отрицательное влияние эрадикационной терапии, ингибиторов протонной помпы на микробиоту пациентов как побочный эффект лечения кислотозависимых заболеваний

желудочно-кишечного тракта. В научно-медицинской практике отрабатываются многочисленные экспозиционно-ориентированные проекты (exposome-focused projects), касающиеся изучения сложного взаимодействия микробиома, окружающей среды и генетики для профилактики аллергических и респираторных заболеваний.

Скрининг более 1000 продаваемых препаратов против 40 репрезентативных штаммов кишечных бактерий обнаружил, что 24% препаратов всех терапевтических классов ингибируют рост по крайней мере одного штамма *in vitro*. Требуется явно новые подходы к контролю побочных эффектов и повторного использования лекарств, расширения наших взглядов на устойчивость к антибиотикам.

Высокоперспективным подходом представляется разработка *таргетной доставки* лекарственных веществ, активирующихся микроорганизмами толстой кишки. Местная доставка терапевтических средств (аминосалицилатов, глюкокортикоидов, биопрепаратов) с использованием систем с био-разлагаемым полисахаридным покрытием имеет большие перспективы для доставки лекарственных веществ к слизистой ткани в области язвы при воспалительных заболеваниях кишечника. Разработано около 30 модификаций микробиомразлагаемых капсул с использованием пектина, гуаровой камеди, декстранов, инулина, ксилана и др. и около 16 микробиоактивирующихся пролекарств для лечения синдрома раздраженной кишки, в качестве носителя использованы сахара, аминокислоты и т.д.

Первое проспективное исследование влияния микробиоты и метаболитов кишечника человека на реакцию ингибиторов иммунных контрольных точек (ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб, их комбинация) у больных с метастатической меланомой показывает, что специфическая микробиота кишечника, поддерживающая высокий уровень анакардовой кислоты, дополнительно способствует регрессу меланомы. Кроме того, бактериальные таксоны могут представлять перспективные мишени для фармакологических средств при патологии желудочно-кишечного тракта, а также заболеваниях почек, включая их острое повреждение.

Заключение

Изучение микробиома кишечника позволяет развивать новые медицинские технологии. Это касается не только общих принципов лечения заболеваний, но и перехода к персонализированной медицине на основе достижений фармакомикробиомики. Выяснение влияния микробиома на здоровье и болезнь человека позволяет точно определить важные генетические детерминанты. Остается только выделить локусы/микробные медиаторы этого воздействия на основании выявления корреляций причинно-следственных связей. Каталог

гизация структурных изменений в порядке бактериальных генов и их связывание с генетической изменчивостью хозяина открывают перспективы отслеживания связей между микробиомом и болезнью, способствуют ранней диагностике заболеваний. Раскрытые механизмы нарушений кишечной микробиоты в возникновении сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых, метаболических, нейродегенеративных и желудочно-кишечных заболеваний обеспечивают потенциальную цель для профилактики и лечения множества хронических заболеваний.

Новые перспективы коснулись лечебного питания. В клинических условиях чаще всего используется диетическое ограничение короткоцепочечных ферментируемых углеводов: диета с низким ферментируемым олигосахаридом, дисахаридом, моносахаридом и полиолом (Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyols, FODMAP) — основа стратегии лечения синдрома раздраженной кишки и других заболеваний желудочно-кишечного тракта. Существуют 3 этапа «вхождения» в диету: ограничение FODMAP-содержащих продуктов, введение диеты, персонализация диеты. Каждый из этапов предполагает постоянный контроль гастроэнтеролога и обучение пациента с синдромом раздраженной кишки, а в педиатрической практике — родителей.

Обнадеживают результаты трансплантации фекальной микрофлоры. Методика малоэстетична, но демонстрирует эффективность, в частности в лечении таких тяжелых заболеваний, как псевдомембранозный колит, вызванный *Cl. difficile*, синдром раздраженной кишки, аутизм. Весьма обнадеживает отечественный положительный опыт трансплантации фекальной микрофлоры у детей с кишечной формой острой реакции трансплантат против хозяина.

В медицинской микробной экологии энергично разрабатывают такие научные направления, как микробиота и ожирение/интеллект/поведение; микробы и биополитика.

Микропедиатрия получила дополнительный аргумент, подтверждающий пользу грудного вскармливания. Активно применяют обогащение смесей комплексами нутриентов (нуклеотиды, докозагексаеновая кислота, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, лютеин) с доказанными положительными эффектами в отношении развития ЦНС, а также пробиотиками, улучшающими состав кишечной микробиоты и способными предупреждать формирование функциональных расстройств пищеварения. Такая стратегия в питании детей имеет в том числе социальное значение, поскольку направлена на улучшение когнитивных функций и здоровья детей.

Перспективы научного поиска по направлению «Микробиота человека и задачи педиатрии» можно обозначить следующими позициями:

- разработка кишечных микросимбионтов и возможность их использования в качестве биомиметики эффективных лекарственных средств (антибактериальных, противовоспалительных препаратов, про- и пребиотиков);
- использование штаммов, ассимилирующих избыток холестерина и синтезирующих вещества, снижающих кровяное давление;
- анализ микробиоты для диагностики различных заболеваний;
- конструирование генетически модифицированных пробиотических бактерий, синтезирующих цитокины, предупреждающие развитие аллергии и раковых заболеваний;
- исследования в области эпигенетики (эпигеномики) микробиоты — изменения экспрессии генов или фенотипа клеток организма человека под воздействием продуктов жизнедеятельности микробиоты; эти механизмы, не меняя структуру генов в ДНК, регулируют (усиливают или подавляют) их функцию;
- анализ микробиоты ребенка, микробиоты грудного молока матери должны стать основой превентивной медицинской диагностики и педиатрической практики.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Николаева И.В., Царегородцев А.Д., Шайхиева Г.С. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63(3): 13–18 [Nikolaeva I.V., Tsaregorodtsev A.D., Shaikhieva G.S. Formation of the intestinal microbiota in children and the factors that influence this process. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63(3): 13–18. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–3–13–18
2. Юдина Ю.В., Корсунский А.А., Аминова А.И., Абдуллаева Г.Д., Продоус А.П. Микробиота кишечника как отдельная система организма. Доказательная гастроэнтерология 2019; 8(4–5): 36–43. [Yudina Yu.V., Korsunsky A.A., Aminova A.I., Abdullaeva G.D., Prodeus A.P. Intestinal microbiota as a separate system of the body. Dokazatelnaya gsstroenterologiya 2019; 8(4–5): 36–43. (in Russ.)] DOI: 10.17116/dokgastro2019 804–05136
3. Rosenberg E., Zilber-Rosenberg I. The Hologenome Concept of Evolution: Medical Implications. Rambam Maimonides Med J 2019; 10(1): e0005. DOI: 10.5041/RMMJ.10359
4. Харитонова Л.А., Григорьев К.И., Борзакова С.Н. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2019; 161(1): 55–63. [Kharitonova L.A., Grigoriev K.I., Borzakova S.N. Human microbiote: how a new scientific paradigm changes medical practice. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya 2019; 161(1): 55–63 (in Russ.)] DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-161–1–55–63
5. Parnell L.A., Briggs C.M., Mysorekar I.U. Maternal microbiomes in preterm birth: Recent progress and analytical pipelines. Semin Perinatol 2017; 41(7): 392–400. DOI: 10.1053/j.semperi.2017.07.010

6. Zeevi D., Korem T., Godneva A., Bar N., Kurilshikov A., Lotan-Pompan M. et al. Structural variation in the gut microbiome associates with host health. *Nature* 2019; 568(7750): 43–48. DOI: 10.1038/s41586-019-1065-y
7. Клабуков И.Д., Люндуп А.В., Дюжева Т.Г., Тяхт А.В. Билиарная микробиота и заболевания желчных путей. *Вестник РАМН* 2017; 72 (3): 172–179. [Klabukov I.D., Lyundup A.V., Dyuzheva T.G., Tyakht A.V. Biliary microbiota and biliary tract diseases. *Vestnik RAMN* 2017; 72 (3): 172–179. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vramn787
8. van Kessel S.P., Frye A.K., El-Gendy Ah.O., Castejon M., Keshavarzian A., van Dijk G., Aidi S.E. Gut bacterial tyrosine decarboxylases restrict levels of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Nat Commun* 2019; 10(1): 310–312. DOI: 10.1038/s41467-019-08294-y
9. Мазанкова Л.Н., Рыбальченко О.В., Николаева И.В. Микродисбиоз и эндогенные инфекции: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 336. [Mazankova L.N., Rybalchenko O.V., Nikolaeva I.V. Microdysbiosis and endogenous infections: guideline for physicians. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 336. (in Russ.)]
10. Hagan Th., Cortese M., Roupheal N., Boudreau C., Linde C., Maddur M. S. et al. Antibiotics-Driven Gut Microbiome Perturbation Alters Immunity to Vaccines in Humans. *Cell* 2019; 178(6): 1313–1328. DOI: 10.1016/j.cell.2019.08.010
11. Fan Y., Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Rev Microbiol* 2021; 19: 55–71. DOI: 10.1038/s41579-020-0433-9
12. Скрипченко Н.В., Федорова Л.Л., Скрипченко Е.Ю., Макарова Е.Г., Клепикова Т.В., Украинцев С.Е. Питание и развитие мозга: вклад в будущее или упущенные возможности? *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (3): 134–142. [Skripchenko N.V., Fedorova L.L., Skripchenko E.Yu., Makarova E.G., Klepikova T.V., Ukraintsev S.E. Nutrition and Brain Development: Contribution to the Future or Missed Opportunities? *Pediatriya im. G.N. Speranskogo* 2020; 99 (3): 134–142. (in Russ.)]
13. O'Donovan C.M., Madigan S. M., Garcia-Perez I., Rankin A., O'Sullivan O., Cotter P.D. Distinct microbiome composition and metabolome exists across subgroups of elite Irish athletes. *J Sci Med Sport* 2020; 23(1): 63–68. DOI: 10.1016/j.jsams.2019.08.290
14. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Под ред. С.В. Бельмера, А.И. Хавкина. М.: МЕДПРАКТИКА, 2020: 472 с. [Intestinal microbiota in children: norm, violations, correction. Ed. S.V. Belmer, A.I. Khavkin M.: MEDPRAKTIKA, 2020: 472 p. (in Russ.)]
15. Тец В.В., Вечерковская М.Ф., Тец Г.В. Споробиота: свойства и роль в патологии человека. *Лечебное дело* 2018; 4: 90–96. [Tetz V.V., Vecherkovskaya M.F., Tetz G.V. Sporebiota: properties and role in human pathology. *Lechebnoye delo* 2018; 4: 90–96. (in Russ.)]
16. Fujimura K.E., Starik A.R., Havstad S., Lin D.L., Levan S., Fadrosh D. et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med* 2016; 22(10): 1187–1191. DOI: 10.1038/nm.4176
17. Örtqvist A.K., Lundholm C., Halfvarson J., Ludvigsson J.F., Almqvist C. Fetal and early life antibiotics exposure and very early onset inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gut* 2019; 68(2): 218–225. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314352
18. Pittayanon R., Lau J.T., Yuan Y., Leontiadis G.I., Tse F., Surette M., Moayyedi P. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome. A Systematic Review. *Gastroenterology* 2019; 157(1): 97–108. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.049
19. Wang X., Tang Q., Hou H., Zhang W., Li M., Chen D. et al. Gut Microbiota in NSAID Enteropathy: New Insights From Inside. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 679396. DOI: 10.3389/fcimb.2021.679396
20. Frankel A.E., Coughlin L.A., Kim J., Froehlich Th.W., Xie Y., Frenkel E.P., Koh Y. Metagenomic Shotgun Sequencing and Unbiased Metabolomic Profiling Identify Specific Human Gut Microbiota and Metabolites Associated with Immune Checkpoint Therapy Efficacy in Melanoma Patients. *Neoplasia* 2017; 19(10): 848–855. DOI: 10.1016/j.neo.2017.08.004
21. Голощанов О.В., Чухловин А.Б., Станевич О.В., Клементьева Р.В., Щербakov А.А., Швецов А.Н. и др. Трансплантация фекальной микробиоты у детей: первый опыт и перспективы клинического применения. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского* 2021; 100(3): 17–27. [Goloshchapov O.V., Chukhlovina A.B., Stanevich O.V., Klementyeva R.V., Shcherbakov A.A., Shvetsov A.N. et al. Fecal microbiota transplantation in children: first experience and prospects for clinical use. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo* 2021; 100(3): 17–27. (in Russ.)]

Поступила: 08.10.21

Received on: 2021.10.08

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.