

Изменчивость кишечной микробиоты у детей при заболеваниях неинфекционного генеза

Ш.Т. Турдиева[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7042-5387>, shohidahon69@mail.ru

Д.К. Ганиева, <https://orcid.org/0000-0001-5262-4091>, durdona.ganieva.63@mail.ru

Х.Б. Абдурашидова, <https://orcid.org/0000-0002-4473-0406>, xolidahon_1993@mail.ru

Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223

Резюме

Обзорная статья посвящена проблеме особенностей изменчивости микробиоты кишечника у детей при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта неинфекционного генеза, что является одним из актуальных направлений современной детской гастроэнтерологии. В практической педиатрии в ходе лечения неинфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта врачи часто не учитывают влияние медикаментозных препаратов на микробиоту кишечника, в связи с чем в последующем развиваются осложнения в функциональной деятельности в данной системе, что зачастую расценивается как отдельная, невязанная патология. Проанализированы научные работы российских и зарубежных авторов, посвященные изучению изменчивости микробиоты кишечника у детей при неинфекционных заболеваниях различного генеза. Отмечено, что при неинфекционных воспалительных процессах в результате эндогенных и экзогенных факторов наблюдается уменьшение количества и качественного состава микроорганизмов, в основном продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, что влияет на течение основного заболевания. При этом открытым остается вопрос рационального назначения биотехнологических и генотерапевтических лекарственных препаратов совместно с традиционными, содержащими живые бактерии и вещества и обеспечивающими необходимые условия для роста и развития нормальной микробиоты кишечника (про-, пре-, син- и симбиотики). Анализ научной литературы показал, что у детей при неинфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта различного генеза наблюдается уменьшение количественного состава микробиоты кишечника за счет микроорганизмов, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, таких как *Clostridium spp.* и *Faecalibacterium prausnitzii*, на фоне уменьшения пробиотических бактерий. Данные изменения ведут к диспропорции качественного состава микробиоты кишечника. Следовательно, таким пациентам следует назначать биопрепараты, содержащие *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactococcus lactis*, *Leuconostoc mesenteroides* и *Bifidobacteria*.

Ключевые слова: дети, бактерии, микробиота кишечника, короткоцепочечные жирные кислоты, пробиотики, пребиотики

Для цитирования: Турдиева ШТ, Ганиева ДК, Абдурашидова ХБ. Изменчивость кишечной микробиоты у детей при заболеваниях неинфекционного генеза. *Медицинский совет*. 2024;18(11):285–291. <https://doi.org/10.21518/ms2024-203>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Variability of the intestinal microbiota in children with of non-infectious diseases

Shokhida T. Turdieva[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7042-5387>, shohidahon69@mail.ru

Durdona K. Ganiyeva, <https://orcid.org/0000-0001-5262-4091>, durdona.ganieva.63@mail.ru

Kholidahon B. Abdurashidova, <https://orcid.org/0000-0002-4473-0406>, xolidahon_1993@mail.ru

Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Republic of Uzbekistan

Abstract

The review article is devoted to the problem of the variability of the intestinal microbiota in children with various diseases of the gastrointestinal tract (GIT) of non-infectious origin, which is one of the current areas of modern pediatric gastroenterology. More often, in practical pediatrics, during the treatment of non-infectious diseases of the gastrointestinal tract, doctors often do not prescribe medications for the intestinal microbiota. In connection with this, complications subsequently develop in functional activity in this system, which is most often classified as a separate, unrelated pathology. The scientific articles by Russian and foreign authors devoted to the study of intestinal microbiota variability in children with non-infectious diseases of various origins were analyzed. According to the results of the study, it was noted that in non-infectious inflammatory processes, as a result of endogenous and exogenous factors, there is a decrease in the quantity and quality of microorganisms, mainly producing SCFA, which affects the course of the underlying disease. At the same time, the question of rational prescription of biotechnological and gene therapeutic drugs, together with traditional drugs containing live bacteria and substances that provide the necessary conditions for the growth and development of normal intestinal microbiota (pro-, pre-, syn- and symbiotics), also remains open. Analysis of scientific and literary data has shown that in children with non-infectious gastrointestinal diseases of various origins, there is a decrease in the quantitative composition of the intestinal microbiota due to microorganisms producing SCFA, such as *Clostridium spp.* and *Faecalibacterium prausnitzii*, against the background of a decrease in probiotic bacteria. These changes lead to disproportions in the qualitative composition of the intestinal microbiota. Therefore, these patients should be treated with biologics containing *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactococcus lactis*, *Leuconostoc mesenteroides*, and *Bifidobacteria*.

Keywords: children, bacteria, intestinal microbiota, short chain fatty acids, probiotics, prebiotics

For citation: Turdieva ShT, Ganiyeva DK, Abdurashidova KhB. Variability of the intestinal microbiota in children with of non-infectious diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(11):285–291. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-203>

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечается ощутимый рост распространения хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей. Недавние исследования указывают на решающую роль взаимодействия изменений микробиоты кишечника и иммунной системы ребенка в патогенезе ряда хронических воспалительных заболеваний у детей [1]. Несмотря на то что принимаются постоянные усилия для максимального повышения качества жизни детей в долгосрочной перспективе, устойчивых улучшений по-прежнему трудно достичь. Дополнительные проблемы вызваны изменением физиологии, связанной с ростом и развитием детей, которые особенно восприимчивы к побочным эффектам в связи с приемом лекарств. Несмотря на это, актуальной остается изменчивость иммунной системы у детей на фоне изменчивости микробиоты кишечника, что подтверждает прямую связь между ними.

Роль иммунной системы заключается в эффективном воздействии на различные патогены, такие как вирусы и бактерии, чтобы держать раковые клетки под контролем и избегать реакций против собственных тканей и органов [2]. В свою очередь, воспаление – это защитный механизм организма, с помощью которого иммунная система распознает и удаляет вредные и чужеродные раздражители и инициирует процесс заживления [3]. Различают два типа воспаления – острое и хроническое [4]. Острое начинается быстро, сразу становится тяжелым и длится несколько дней [5], тогда как хроническое протекает медленно и длится в течение значительного периода – от нескольких месяцев до года. Хроническое воспаление может быть результатом неспособности элиминировать патогенные микроорганизмы во время острого воспаления, длительного воздействия раздражителей или инородных тел, дефектов иммунной системы или аутоиммунных заболеваний [6, 7].

Научно доказано, что во время воспаления в ответ на чужеродные антигены идет выработка цитокинов (интерлейкины и фактор некроза опухоли- α (TNF- α)), которые, стимулируя инфильтрацию циркулирующих лейкоцитов [8, 9], непосредственно участвуют в противовоспалительном процессе. При этом имеется ряд научных данных, доказывающих прямую связь между иммунным ответом организма и функционированием микробиоты кишечника. В частности, производство воспалительных цитокинов, TNF- α с усилением выработки ферментов во время воспаления может привести к повреждению тканей и вторичным процессам восстановления [10, 11], т.е. само усиление иммунного ответа в кишечнике способствует вторичному обострению в нем воспалительных процессов. Нормальная микрофлора ЖКТ, берущая свое начало

в ротовой полости [12], играет огромную роль в защите слизистой кишечника. Следовательно, изучение данного механизма повышает актуальность изучения механизмов биоценоза микробиоты кишечника с последующей выработкой эффективной тактики профилактики и лечения патологических состояний.

ОСОБЕННОСТИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ДЕТЕЙ

Изучение микробиоты кишечника у детей всегда являлось одним из актуальных направлений педиатрии, в частности в области детской инфекции. Как показали исследования, в кишечнике у детей обитает примерно от 10^{13} до 10^{14} бактерий, образующих кишечную микробиоту [13, 14]. Одной из их функций является защита от чрезмерного роста патогенных микроорганизмов, конкуренция за одни и те же питательные вещества и синтез защитных веществ, помощь в переваривании пищи и вырабатывании иммуномодулирующих соединений, таких как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК (Short-Chain Fatty Acids – SCFA)) [1, 15]. Микробная колонизация кишечника у детей осуществляется из материнских (обсеменение бактериями родовых путей и грудного молока) и нематеринских источников (например, питание продуктами прикорма, из окружающей среды и др.), что способствует созреванию кишечного барьера в раннем возрасте [16, 17]. Контакт со специфическими микробами в течение первых 6 мес. жизни считается наиболее важным для созревания кишечника [18]. Наконец, к 3 годам профиль микробиоты демонстрирует зрелость, аналогичную взрослому человеку [19].

Из кишечника было выделено около 2000 видов бактерий, и большинство из них принадлежат к 4 типам: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria*. Около 60% кишечных бактерий человека принадлежат к типу *Firmicutes*, большинство из них имеют грамположительную структуру клеточной стенки. Они присутствуют в основном в слизистом слое кишечника. *Bacteroidetes*, второй по распространенности тип, составляют около 30% всех бактерий в кишечнике и представляют собой грамотрицательные бактерии, локализующиеся преимущественно в просвете кишечника [16]. Соотношение между *Firmicutes* и *Bacteroidetes* считается показателем степени созревания микробиоты кишечника, при этом низкое соотношение характерно для младенцев и пожилых людей по сравнению со взрослыми [20]. Тем временем ряд бактерий, таких как *Streptococcus*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* (грамположительные бактерии), а также *Bacteroides* и *Escherichia* (грамотрицательные бактерии), являются часто встречаемыми микробиотами в кишечнике ребенка. Недавно проведенное когортное исследование по сравнению микрофлоры, определяемой в каловой

массе детей и взрослых, показало, что у детей отмечается более низкое разнообразие микробиоты на фоне высокого содержания бактерий из группы *Bacteroides* [21].

Присутствие большого количества симбиотических микроорганизмов вблизи поверхности эпителия является огромной проблемой для иммунной системы слизистой оболочки, поскольку она должна избегать вредных воспалительных реакций на симбионтов, сохраняя при этом способность вызывать иммунный ответ против патогенов [22]. Взаимодействие кишечной микробиоты и клеток-хозяев регулируется иммунной системой через рецепторы распознавания образов, включая Toll- и NOD-подобные рецепторы [23]. Иммуноглобулины (Ig) A и G являются преобладающими изотипами антител, способствующими поддержанию кишечного барьера, отбору микробиома и снижению активации врожденного иммунитета. Специфические для микробиоты IgA и IgG передаются новорожденным через материнское молоко для защиты кишечника от бактериальной транслокации через его эпителий. В более позднем возрасте IgA и IgG продуцируются на слизистых оболочках лимфоидными тканями, ассоциированными с кишечником (GALT – Gut Associated Lymphoid Tissue), и секретируются в просвет кишечника, где они ограничивают транслокацию микроорганизмов в организм [14].

Недавние результаты, связывающие колонизацию кишечника младенцев комменсальными микроорганизмами с правильным развитием и созреванием иммунной системы в тканях слизистой оболочки, были всесторонне рассмотрены [9]. Ранние годы жизни, по-видимому, являются критическим периодом, когда происходит формирование иммунной системы и иммунные клетки учатся переносить комменсальную микробиоту. Следовательно, нарушенное перекрестное взаимодействие между микробиотой и иммунной системой в это время может привести к серьезным пожизненным дефектам здоровья. Например, повышенный риск развития неинфекционных воспалительных заболеваний (сахарный диабет 1-го типа, целиакия, синдром мальабсорбции и др.) [24] связан с микробным дисбиозом у детей раннего возраста.

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА НА ЗДОРОВЬЕ РЕБЕНКА

Многочисленные исследования позволили понять механизмы, посредством которых микробиота влияет на развитие и созревание иммунной системы. Очень ограниченное воздействие соответствующей микробиоты на иммунную систему в раннем возрасте приводит к морфологическим аномалиям в GALT, включая пейеровы бляшки, изолированные лимфоидные фолликулы и мезентериальные лимфатические узлы [25, 26]. Функциональное нарушение иммунной системы слизистых оболочек связано со снижением количества определенных субпопуляций Т-клеток и продукции противомикробных IgA и IgG. Такие дефекты могут быть частично восстановлены за счет колонизации кишечника разнообразной микробной популяцией. Напротив, было обнаружено повышенное накопление инвариантных НК-клеток (естественных киллеров, iNKT) в толстой кишке, что связано с предрасположенностью к колиту [8].

Существует несколько факторов, которые могут влиять на гомеостаз кишечника, в том числе кесарево сечение, кормление детской смесью вместо грудного вскармливания, антибиотики, диета, географическое положение и гигиена. Более высокая степень кишечного микробного разнообразия с повышенным содержанием *Bacteroides* наблюдалась у детей, рожденных естественным путем, чем у детей, родившихся с помощью кесарева сечения [2, 8]. Эти различия сохранялись до второго года жизни и, как полагают, являлись результатом контакта младенца с микробиотой (например, *Lactobacillus*) родовых путей матери во время родов. И наоборот, кесарево сечение связано с повышенным уровнем кишечных патогенов, таких как *Klebsiella*, *Citrobacter* и *Escherichia coli* [27].

Грудное вскармливание и прием антибиотиков являются наиболее значимыми факторами, связанными с формированием структуры микробиома в течение первого года жизни. Грудное молоко играет важную роль в ограничении проницаемости кишечника и создании здорового кишечного барьера, поскольку оно содержит различные питательные вещества, витамины, макромолекулы и иммуноглобулины [28]. Кроме того, оно содержит пробиотические бактерии, такие как *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactococcus lactis*, *Leuconostoc mesenteroides* и *Bifidobacteria*. Микробиота в грудном молоке индуцирует иммунную толерантность, предотвращает инфекцию и участвует в поддержании эпителиального барьера. Олигосахариды в грудном молоке действуют как пребиотические субстраты для бактериальной ферментации и способствуют созданию микробиоты кишечника младенцев [29]. КЦЖК, которые высвобождаются при распаде этих олигосахаридов, поддерживают целостность кишечника и минимизируют рост патогенных микроорганизмов. Было также доказано, что эти олигосахариды ингибируют адгезию патогенных бактерий, таких как *E. coli*, *Vibrio cholerae* и *Salmonella typhi*, к эпителиальным клеткам. Концентрация олигосахаридов выше в молозиве на 4-й день после родов (в молоке матери недоношенных детей), чем в зрелом молоке, что подчеркивает важность грудного вскармливания в первые дни жизни [7].

Сообщается, что у детей, находящихся на искусственном вскармливании, микробиота характеризуется более низким содержанием *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Bifidobacterium* по сравнению с детьми на грудном вскармливании. Надлежащее созревание кишечного барьера, проявляющееся снижением кишечной проницаемости, особенно важно для недоношенных детей, которые подвержены некротизирующему энтероколиту, возникающему в результате гиперпроницаемости кишечника и дисбактериоза [23]. Важно отметить, что созревание кишечного барьера у недоношенных детей может быть вызвано исключительно грудным вскармливанием до 10-го дня после рождения. Обилие представителей *Clostridiales* в фекальной микробиоте, по-видимому, связано с ранним грудным вскармливанием. Более того, грудное вскармливание снижает заболеваемость инфекциями ЖКТ у младенцев.

Лечение антибиотиками также может влиять на микробиоту, создавая благоприятные условия для выживания

и чрезмерного роста патогенных микроорганизмов в кишечнике, таких как *Salmonella enterica* и *Clostridium difficile* [30]. Было показано, что пероральные антибиотики изменяют микробиоту кишечника на период от нескольких недель до нескольких лет [25]. Более широкое использование антибиотиков, более гигиеничные условия жизни и урбанизация также изменили воздействие различных микроорганизмов. Согласно гигиенической гипотезе, снижение воздействия микробных антигенов в раннем возрасте может негативно сказаться на развитии адаптивного иммунного ответа и в конечном счете привести к развитию аутоиммунных нарушений. Доказательством в поддержку этой гипотезы является наблюдение, что рост аутоиммунных и воспалительных заболеваний наблюдается параллельно с индустриализацией и урбанизацией общества [31].

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ У ДЕТЕЙ ПРИ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Наиболее распространенными факторами, влияющими на изменчивость микробиоты кишечника, считаются изменение образа жизни, такие как изменение диеты, ограничение калорий и повышенные физические нагрузки, медикаментозные вмешательства, такие как введение про-, пре- или антибиотиков, и трансплантация фекальной микробиоты. Стоит подчеркнуть, что диетические изменения, если они достаточно радикальны, могут быстро изменить микробиоту кишечника – даже в течение 24 ч, что отмечается при синдроме мальабсорбции. Изменения в диетических практиках обычно оказывают долгосрочное влияние на состав и функциональные возможности микробиоты [32]. Имеются данные, указывающие, что диеты с высоким содержанием ферментируемых растительных источников приводят к увеличению количества *Firmicutes*, которые метаболизируют полисахариды пищевых растений. Напротив, диеты с высоким содержанием мяса и низким содержанием растений приводят к увеличению количества устойчивых к желчи микроорганизмов, таких как *Alistipes*, *Bilophila* и *Bacteroides*, и уменьшению количества *Firmicutes* [6].

В последние годы отмечается высокий рост применения биотехнологических и генотерапевтических лекарственных препаратов в педиатрической практике для купирования нарушенной функции микробиоты кишечника. В частности, начали широко использовать некоторые препараты, имеющие в своем составе аминокислоты, ферменты, полисахариды и другие биоактивные вещества, разработанные с помощью генной инженерии на основе штаммов микроорганизмов, но они также имеют ряд побочных действий и не могут заменить биофункциональную деятельность микробиоты кишечника. Так, пребиотики, наряду с другими важными факторами участвующие в формировании микробной флоры кишечника, были определены Международной научной ассоциацией про- и пребиотиков как «субстраты, которые избирательно используются микроорганизмами-хозяевами, принося пользу

здоровью» [33]. Одновременно с этим во всем мире часто используются пребиотики, положительно влияющие на избирательную стимуляцию активности полезной кишечной микрофлоры, продукты ферментации которых в основном составляют короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). При этом научно обоснованно, что КЦЖК участвуют в поддержании целостности кишечного барьера.

Трансплантация фекальной микробиоты, которая включает перенос фекальных бактерий от предположительно здорового донора в ЖКТ больного реципиента для лечения микробного дисбактериоза, также является фактором, влияющим на микрофлору кишечника [26]. Данный метод уменьшает воспаление кишечника, о чем свидетельствует снижение уровней провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , интерлейкин-1 β и интерферон- γ , и помогает восстановить гомеостаз кишечника. Он успешно используется в лечении рецидивирующих и резистентных к антибиотикам инфекций, вызванных *C. difficile* у детей [34, 35].

Неинфекционные воспалительные заболевания кишечника (НВЗК) – это группа хронических, рецидивирующих и ремитирующих воспалительных состояний, которые в первую очередь поражают ЖКТ. Традиционно их делят на болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК) и неклассифицированные. Заболевание чаще всего начинается в подростковом и юношеском возрасте, так как до 25% пациентов с ВЗК моложе 18 лет [36].

Причина НВЗК остается малоизученной, однако исследования показывают участие в патогенезе заболевания генетики, особенности микробиома, окружающей среды и иммунной системы. Заболевание имеет сложную многофакторную этиологию с генетическими дефектами путей, связанных с иммунной системой, эпителиальным барьером и инфекциями [30]. Интересно, что среди многочисленных генетических локусов, ассоциированных с риском НВЗК, есть и ген *PTPN22*, генетическая предрасположенность к БК и ЯК частично совпадает, и у пациентов в семейном анамнезе часто имеются подтипы обоих заболеваний [37].

Стандартом для диагностики ВЗК остается эндоскопия кишечника с биопсией. Проводится исследование кала на наличие скрытой крови и возбудителей. Фекальный кальпротектин, белок нейтрофильного происхождения с повышенными концентрациями при воспалении кишечника, является полезным биомаркером.

Известно, что грудное вскармливание защищает от развития НВЗК, при этом определена большая польза от более продолжительного грудного вскармливания. Кроме того, высокое потребление клетчатки и фруктов связано со снижением риска развития БК, а высокое потребление овощей – риска ЯК. Диеты с высоким содержанием жиров и мяса связаны с повышенным риском ВЗК [31].

Многочисленные доказательства подтверждают важную роль микробиоты в возникновении и прогрессировании НВЗК, подчеркивая снижение микробного разнообразия в кишечнике детей [38]. Предыдущие методы обнаружения патобионтов у пациентов с НВЗК были сосредоточены на выявлении кишечных бактерий, связанных с IgA. В настоящее время анализ секвенирования нуклеиновых кислот, IgG-связанных микроорганизмов считается

более клинически значимым методом [10], поскольку у пациентов с НВЗК уровень IgG в просвете кишечника повышен, а IgG, по-видимому, более специфичны в отношении патогенов, чем IgAs. Анализ микробиома у детей с НВЗК выявил повышенное связывание IgG с инвазивными штаммами, такими как *Burkholderia cepacia*, *Flavonifractor plautii* и *Ruminococcus spp.*, в то время как связывание IgG с неинвазивными штаммами *Pseudomonas* было снижено. В других исследованиях сообщалось об изменениях в некоторых родах *Firmicutes* и увеличении количества видов *Enterobacteriaceae* у взрослых, страдающих НВЗК [31]. Некоторые исследования также показали изменения в *Bacteroides spp.*, которые, как правило, более выражены у пациентов с БК, чем с неспецифическим ЯК (НЯК) [39]. Одновременно с этим у детей с НВЗК было зарегистрировано множество других специфических для заболевания изменений в микробиоме [40]. Несколько патогенов, в том числе *Salmonella enterica*, *Shigella flexneri*, *Yersinia enterocolitica* и *Vibrio cholerae*, могут участвовать в патогенезе НВЗК, поскольку они продуцируют ферменты, разлагающие муцин, и могут разрушать барьер слизистой оболочки кишечника, что снижает контакт между микроорганизмами и поверхностью эпителиальных клеток. Таким образом, патогены могут повышать восприимчивость к развитию НВЗК.

Кроме того, уменьшилось количество микроорганизмов, продуцирующих КЦЖК, таких как *Clostridium spp.* и *Faecalibacterium prausnitzii*, они наблюдались у пациентов с НВЗК [26]. Снижение обилия *F. prausnitzii* в подвздошной кишке связано с повышенным риском послеоперационного рецидива БК подвздошной кишки и эндоскопического рецидива через 6 мес. *Roseburia spp.* и *F. prausnitzii*, представители типа *Firmicutes*, являются одними из самых полезных микробов [39]. Помимо производства КЦЖК путем ферментации клетчатки, эти микробы также выделяют несколько противовоспалительных метаболитов. КЦЖК, особенно бутират, способствуют развитию Т-клеток и выработке слизи для подавления воспалительных сигнальных путей [31].

Другой особенностью НВЗК является снижение метаболита триптофана – индол-3-акриловой кислоты, продуцируемой некоторыми видами *Peptostreptococcus*, что также способствует функционированию слизистого барьера и уменьшает воспалительные реакции [41]. Недавно были опубликованы исследования, посвященные сложному взаимодействию важных диетических факторов и профилей микробиоты в отношении здоровья и НВЗК [19].

Хотя различия в составе микробиоты действительно могут отражать изменения, характерные для НВЗК, следует иметь в виду, что состав микробиоты демонстрирует значительную неоднородность между предположительно здоровыми людьми, даже у одного и того же человека, когда он оценивается в разные моменты времени. Этот вывод подчеркивает необходимость проведения крупных когортных исследований, в которых можно провести различие между зависимыми и независимыми, а также зависящими от активности заболевания изменениями в составе микробиоты [27, 33].

Введение пробиотиков, в том числе *Lactobacillus* или *Bifidobacterium spp.*, было успешным при некоторых расстройствах кишечника. Было доказано, что пероральное назначение пробиотика, содержащего *E. coli*, продлевает ремиссию у пациентов с НЯК. *E. coli* может секретировать микроцины с антимикробной активностью и подавлять конкурирующие *Enterobacteriaceae*, которые могут усугубить воспаление кишечника [42]. Одновременно с этим смесь, содержащая 8 пробиотических организмов, полезна в качестве дополнения к стандартной терапии для пациентов с НЯК. Однако в настоящее время пробиотики не рекомендуются в руководствах по лечению НЯК из-за недостаточного количества доказательств.

Тем не менее, несмотря на преимущества антибиотиков для лечения БК и НЯК, их использование для модификации микробиоты ограничено их неспособностью избирательно уничтожать патогенные бактерии, не затрагивая полезные микроорганизмы, особенно при длительных или повторных курсах [23]. В настоящее время антибиотики рекомендуются для лечения заболеваний, осложненных инфекцией (абсцессы, избыточный бактериальный рост, *C. difficile*) или перианальной фистулезной болезнью. К сожалению, по-прежнему недостаточно знаний о том, какие патогены вызывают НВЗК и воспаление у генетически предрасположенных пациентов [38].

Хронические воспалительные заболевания ЖКТ часто лечат симптоматической терапией, что в конечном счете приводит к множественным последствиям. Несмотря на большое сходство между этой группой заболеваний у детей и взрослых, педиатрической особенностью являются атипичные черты. Взаимодействие генетических факторов и факторов окружающей среды имеет решающее значение в развитии НВЗК [17]. Проводимые во всем мире научные исследования в области взаимодействия микробиоты кишечника с соматическими заболеваниями внутренних органов дадут возможность в будущем проводить своевременную диагностику и лечение ряда заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиота кишечника играет значимую роль в функционировании ЖКТ у детей, при неинфекционных воспалительных процессах отмечается изменчивость данного состава. Анализ научной литературы показал, что у детей при неинфекционных заболеваниях ЖКТ различного генеза наблюдается уменьшение количественного состава микробиоты кишечника за счет микроорганизмов, продуцирующих КЦЖК, таких как *Clostridium spp.* и *F. prausnitzii*, на фоне уменьшения пробиотических бактерий. Данные изменения ведут к диспропорции качественного состава микробиоты кишечника. Следовательно, практикующие педиатры и врачи общей практики в процессе работы с данными пациентами должны назначать биопрепараты, содержащие *L. rhamnosus*, *L. gasseri*, *L. lactis*, *L. mesenteroides* и *Bifidobacteria*.



Поступила / Received 07.11.2023
Поступила после рецензирования / Revised 01.04.2024
Принята в печать / Accepted 15.04.2024

Список литературы / References

1. Венцловайте НД, Горячева ЛГ, Гончар НВ, Грешнякова ВА, Ефремова НА. Патогенетическая связь между состоянием микробиоты кишечника и заболеваниями печени. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2022;11(2):97–105. <https://doi.org/10.33029/2305-34962022-11-2-97-105>.
2. Ventslovayte ND, Goriacheva LG, Gonchar NV, Greshnyakova VA, Efremova NA. Pathogenetic relationship between the condition gut microbiota and liver diseases. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2022;11(2):97–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-2-97-105>.
3. Paludan SR, Pradeu T, Masters SL, Mogensen TH. Constitutive immune mechanisms: mediators of host defence and immune regulation. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(3):137–150. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0391-5>.
4. Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, Cominelli F, Donath MY, Giamarellos-Bourboulis EJ et al. A guiding map for inflammation. *Nat Immunol*. 2017;18(8):826–831. <https://doi.org/10.1038/ni.3790>.
5. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2017;9(6):7204–7218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>.
6. Hannood S, Nasuruddin DN. *Acute Inflammatory Response*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556083/>.
7. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019;25(12):1822–1832. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>.
8. Torun A, Hupalowska A, Trzonkowski P, Kierkus J, Pyrzynska B. Intestinal Microbiota in Common Chronic Inflammatory Disorders Affecting Children. *Front Immunol*. 2021;12:642166. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.642166>.
9. Al Nabhani Z, Dulauroy S, Marques R, Cousu C, Al Bounny S, Déjardin F et al. A Weaning Reaction to Microbiota Is Required for Resistance to Immunopathologies in the Adult. *Immunity*. 2019;50(5):1276–1288.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.02.014>.
10. Al Nabhani Z, Eberl G. Imprinting of the immune system by the microbiota early in life. *Mucosal Immunol*. 2020;13(2):183–189. <https://doi.org/10.1038/s41385-020-0257-y>.
11. Armstrong H, Alipour M, Valcheva R, Bording-Jorgensen M, Jovel J, Zaidi D et al. Host immunoglobulin G selectively identifies pathobionts in pediatric inflammatory bowel diseases. *Microbiome*. 2019;7(1):1. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0604-3>.
12. Данилова НА, Абдулхакоев СР, Григорьева ТВ, Маркелова МИ, Васильев ИЮ, Булыгина ЕА и др. Маркеры дисбиоза у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона. *Терапевтический архив*. 2019;91(4):13–20. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.04.000211>.
13. Danilova NA, Abdulkhakov SR, Grigoryeva TV, Markelova MI, Vasilyev IYu, Bulygina EA et al. Markers of dysbiosis in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(4):13–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.04.000211>.
14. Turdieva ST, Nasirova GR. Oral Microbiota in Children with Acute Tonsillitis. *Biomedical and Biotechnology Research Journal*. 2021;5(3):272–275. https://doi.org/10.4103/bbrj.bbrj.84_21.
15. Мкртчян ЛС, Мазовка КЕ, Ткачев АВ. В лабиринтах патогенеза воспалительных заболеваний кишечника: эволюция микробиологической теории. *Практическая медицина*. 2022;20(1):8–13. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2022-1-8-13>.
16. Mkrтчян ЛС, Мазовка КЕ, Ткачев АВ. In the labyrinths of pathogenesis of inflammatory bowel diseases: evolution of microbiology theory. *Practical Medicine*. 2022;20(1):8–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2022-1-8-13>.
17. Castro-Dopico T, Clatworthy MR. IgG and Fcγ Receptors in Intestinal Immunity and Inflammation. *Front Immunol*. 2019;10:805. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00805>.
18. Forster CS, Hsieh MH, Cabana MD. Perspectives from the Society for Pediatric Research: Probiotic use in urinary tract infections, atopic dermatitis, and antibiotic-associated diarrhea: an overview. *Pediatr Res*. 2021;90(2):315–327. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-01298-1>.
19. Ma B, McComb E, Gajer P, Yang H, Humphrys M, Okogbule-Wonodi AC et al. Microbial Biomarkers of Intestinal Barrier Maturation in Preterm Infants. *Front Microbiol*. 2018;9:2755. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02755>.
20. Turdieva S, Ganieva D. Peculiarities of the physical growth of schoolchildren and teenagers with chronic diseases of the gastroduodenal area. *J Exp Clin Med*. 2022;39(3):681–685. <https://doi.org/10.52142/omujecm.39.3.17>.
21. Hill CJ, Lynch DB, Murphy K, Ulaszewska M, Jeffery IB, O'Shea CA et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome*. 2017;5(1):4. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0213-y>.
22. Armstrong H, Mander I, Zhang Z, Armstrong D, Wine E. Not All Fibers Are Born Equal: Variable Response to Dietary Fiber Subtypes in IBD. *Front Pediatr*. 2021;8:620189. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.620189>.
23. Magne F, Gotteland M, Gauthier L, Zazueta A, Pessoa S, Navarrete P, Balamurugan R. The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? *Nutrients*. 2020;12(5):1474. <https://doi.org/10.3390/nu12051474>.
24. Radjabzadeh D, Boer CG, Beth SA, van der Wal P, Kieft-De Jong JC, Jansen MAE et al. Diversity, compositional and functional differences between gut microbiota of children and adults. *Sci Rep*. 2020;10(1):1040. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57734-z>.
25. Hills RD Jr, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients*. 2019;11(7):1613. <https://doi.org/10.3390/nu11071613>.
26. Jin YT, Duan Y, Deng XK, Lin J. Prevention of necrotizing enterocolitis in premature infants – an updated review. *World J Clin Pediatr*. 2019;8(2):23–32. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v8.i2.23>.
27. Vatanen T, Kostic AD, d'Hennezel E, Siljander H, Franzosa EA, Yassour M et al. Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans. *Cell*. 2016;165(4):842–853. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.007>.
28. Basilicata M, Pieri M, Marrone G, Nicolai E, Di Lauro M, Paolino V et al. Saliva as Biomarker for Oral and Chronic Degenerative Non-Communicable Diseases. *Metabolites*. 2023;13(8):889. <https://doi.org/10.3390/metabo13080889>.
29. Quraishi MN, Shaheen W, Oo YH, Iqbal TH. Immunological mechanisms underpinning faecal microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol*. 2020;199(1):24–38. <https://doi.org/10.1111/cei.13597>.
30. Danne C, Rolhion N, Sokol H. Recipient factors in faecal microbiota transplantation: one stool does not fit all. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(7):503–513. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00441-5>.
31. Hvas CL, Dahl Jørgensen SM, Jørgensen SP, Storgaard M, Lemming L, Hansen MM et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent Clostridium difficile Infection. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1324–1332.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.019>.
32. Moossavi S, Miliku K, Sepehri S, Khafipour E, Azad MB. The Prebiotic and Probiotic Properties of Human Milk: Implications for Infant Immune Development and Pediatric Asthma. *Front Pediatr*. 2018;6:197. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00197>.
33. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*. 2016;352(6285):544–545. <https://doi.org/10.1126/science.aad9358>.
34. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769–2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0).
35. Zhang N, Ju Z, Zuo T. Time for food: The impact of diet on gut microbiota and human health. *Nutrition*. 2018;51–52:80–85. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.12.005>.
36. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(8):491–502. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>.
37. Ng LG, Ostuni R, Hidalgo A. Heterogeneity of neutrophils. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(4):255–265. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0141-8>.
38. Валиев АА, Хаитов КН, Турдиева ШТ. Диапазон сопутствующих заболеваний у детей при псориазе. *Медицинский совет*. 2022;(3):56–62. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-56-62>.
39. Valiev AA, Khaibov KN, Turdieva ShT. Diapason of concomitant diseases in children with psoriasis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(3):56–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-56-62>.
40. Oliveira SB, Monteiro IM. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *BMJ*. 2017;357:j2083. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2083>.
41. Cleyne I, Boucher G, Jostins L, Schumm LP, Zeissig S, Ahmad T et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet*. 2016;387(10014):156–167. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00465-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00465-1).
42. Clooney AG, Eckenberger J, Laserna-Mendieta E, Sexton KA, Bernstein MT, Vagianos K et al. Ranking microbiome variance in inflammatory bowel disease: a large longitudinal intercontinental study. *Gut*. 2021;70(3):499–510. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321106>.
43. Yilmaz B, Juillerat P, Øyås O, Ramon C, Bravo FD, Franc Y et al. Microbial network disturbances in relapsing refractory Crohn's disease. *Nat Med*. 2019;25(2):323–336. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0308-z>.
44. Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, Fornoel N, Haiser HJ, Reinker S et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol*. 2019;4(2):293–305. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0306-4>.

41. Wlodarska M, Luo C, Kolde R, d'Hennezel E, Annand JW, Heim CE et al. Indoleacrylic Acid Produced by Commensal *Peptostreptococcus* Species Suppresses Inflammation. *Cell Host Microbe*. 2017;22(1):25–37.e6. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.06.007>.

42. Sassone-Corsi M, Nuccio SP, Liu H, Hernandez D, Vu CT, Takahashi AA et al. Microcins mediate competition among Enterobacteriaceae in the inflamed gut. *Nature*. 2016;540(7632):280–283. <https://doi.org/10.1038/nature20557>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ш.Т. Турдиева

Написание текста – Д.К. Ганиева, Х.Б. Абдурашидова

Обзор литературы – Ш.Т. Турдиева, Д.К. Ганиева

Редактирование – Ш.Т. Турдиева

Contribution of authors:

Concept of the article – Shokhida T. Turdieva

Text development – Durdona K. Ganiyeva, Kholidahon B. Abdurashidova

Literature review – Shokhida T. Turdieva, Durdona K. Ganiyeva

Editing – Shokhida T. Turdieva

Информация об авторах:

Турдиева Шохида Толкуновна, д.м.н., доцент кафедры семейной медицины №1, Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223; shohidahon69@mail.ru

Ганиева Дурдона Камаловна, к.м.н., доцент кафедры семейной медицины №1, Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223; durdona.ganiyeva.63@mail.ru

Абдурашидова Холида Ботир кизи, клинический ординатор кафедры анестезиологии с реаниматологией, детской анестезиологии с реаниматологией, Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223; xolidahon_1993@mail.ru

Information about the authors:

Shokhida T. Turdieva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Family Medicine No. 1, Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Republic of Uzbekistan; shohidahon69@mail.ru

Durdona K. Ganiyeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Family Medicine No. 1, Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Republic of Uzbekistan; durdona.ganiyeva.63@mail.ru

Kholidahon B. Abdurashidova, Clinical Resident of the Department of Anesthesiology with Resuscitation, Pediatric Anesthesiology with Resuscitation, Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Republic of Uzbekistan; xolidahon_1993@mail.ru