

Обзор литературы

DOI: 10.15690/pf.v13i4.1611

Д.В. Печкуров¹, Т.В. Турти^{2, 3}, И.А. Беляева^{2, 3}, А.А. Тяжева¹¹ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация² Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Микробиота кишечника у детей: от профилактики нарушений становления к предупреждению неинфекционных заболеваний

Контактная информация:

Печкуров Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней СамГМУ

Адрес: 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: +7 (846) 959-45-11, e-mail: dmpechkurov@yandex.ru

Статья поступила: 15.08.2016 г., принята к печати: 25.08.2016 г.

Представлен обзор современной отечественной и зарубежной научной литературы, обобщающий данные о значении нормального состава микробиоты кишечника, особенностях формирования нормального микробиоценоза в онтогенезе. Описаны причины нарушения нормального состава микробиоты и их влияние на состояние здоровья детей. Приводятся актуальные данные об эффективности пре- и пробиотиков в профилактике неинфекционных болезней.

Ключевые слова: новорожденные, дети раннего возраста, желудочно-кишечный тракт, микробиота, пребиотики, пробиотики.

(Для цитирования): Печкуров Д. В., Турти Т. В., Беляева И. А., Тяжева А. А. Микробиота кишечника у детей: от профилактики нарушений становления к предупреждению неинфекционных заболеваний. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (4): 377–383. doi: 10.15690/pf.v13i4.1611)

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время во всем мире ученые и медицинские работники придают большое значение возможностям раннего влияния на формирование состояния здоровья человека первичной профилактики болезней, начиная с перинатального периода [1, 2]. На международных форумах широко обсуждается стратегия предупреждения различных неинфекционных болезней, таких как аллергические, аутоиммунные, а также метаболического синдрома, функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [3, 4]. Важная роль при оценке влияния как на текущее, так и на будущее состо-

яние здоровья отводится микробиоте кишечника с учетом особенностей ее формирования начиная с периода новорожденности [5].

Условиями формирования нормальной микробиоты кишечника ребенка являются физиологическое течение беременности у здоровой женщины, роды в срок через естественные родовые пути, раннее прикладывание (в течение первых 30 мин после рождения) к груди, получение ребенком молозива, исключительно грудное вскармливание в первое полугодие жизни, рациональное питание начиная с раннего детского возраста [1]. В настоящее время считается доказанным факт

Dmitry V. Pechkurov¹, Tatiana V. Turti^{2, 3}, Irina A. Belyaeva^{2, 3}, Alena A. Tjazheva¹¹ Samara State Medical University, Samara, Russian Federation² Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Intestinal Microflora in Children: from Formation Disturbances Prophylaxis to Preventing Non-Infectious Diseases

The article presents an overview of modern Russian and foreign scientific literature, which summarizes data on the value of normal intestinal microflora formation, and on the formation of normal microbiocenosis in ontogeny features. The causes of microbiota formation lesions and their impact on child health are described. Relevant data on the effectiveness of pre- and probiotics in the prophylaxis of noninfectious diseases is given.

Key words: newborns, early infants, normal microflora, gastrointestinal tract, microbiota, prebiotics, probiotics.

(For citation): Pechkurov Dmitry V., Turti Tatiana V., Belyaeva Irina A., Tjazheva Alena A. Intestinal Microflora in Children: from Formation Disturbances Prophylaxis to Preventing Non-Infectious Diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (4): 377–383. doi: 10.15690/pf.v13i4.1611)

внутриутробного «знакомства» с материнской микробиотой в результате трансплацентарной передачи микроорганизмов [6]. Как результат, молочнокислые бактерии обнаруживаются в плаценте, пуповине, амниотической жидкости, а с 24-й нед гестации — в ЖКТ внутриутробного ребенка [7, 8].

СТАНОВЛЕНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

Известно, что заселение биотопов организма ребенка происходит в процессе родов, при прохождении через родовые пути матери. Физиологическое заселение микроорганизмами ЖКТ начинается от верхних отделов к нижним с определенной последовательностью колонизации [9]. Критически важным для нормальной колонизации микроорганизмами пищеварительного тракта ребенка является раннее его прикладывание к материнской груди, что связано со значительным содержанием молочнокислых микроорганизмов на поверхности ареолы сосков и в молозиве в сочетании с высоким содержанием пребиотиков (олигосахариды) [10, 11]. Качество микробной колонизации кишечника новорожденного сильно зависит от состояния здоровья будущей матери, в т.ч. микробиоценоза кишечника и родовых путей [12].

Многочисленными исследованиями с использованием микробиологических культуральных методов доказано, что в первые часы и сутки жизни новорожденных происходит активная колонизация и рост кишечной палочки, энтерококков, со вторых суток преобладает рост лактобацилл, с третьих суток — бифидобактерий [13–15].

Современные научные исследования значительно расширили знания о составе кишечной микробиоты [5, 16]. Так, с внедрением в науку и практику молекулярно-генетических методов исследования стало понятно, что спектр микроорганизмов кишечной микробиоты значительно шире того, что был известен на основании результатов микробиологических методов исследования

[6]. В одной из последних работ показано, что в ЖКТ взрослого человека может содержаться от 15 до 36 тыс. видов бактерий, общее количество колониеобразующих единиц в 1 мл фекалий может достигать 10^{12} [16]. Кроме доминирующего семейства микроорганизмов, бактерий, в кишечнике находятся ядросодержащие эукариоты и прокариоты, у которых отсутствует ДНК-содержащее ядро, а также вирусы, простейшие. Совокупно кишечная микробиота человека содержит около 3,3 млн генов, что приблизительно в 150 раз превышает их число в геноме самого человека [16].

У детей раннего возраста в микробиоте толстой кишки доминируют бифидобактерии, составляя до 95% общей популяции микроорганизмов [8]. Результаты отечественных исследований с использованием современных методов (секвенирование генов 16Sp РНК, метод «молекулярного штрих-кода», метод полимеразной цепной реакции) показали, что у детей в возрасте 8–16 мес преобладающими штаммами бифидобактерий являются *Bifidobacterium longum* (76%), *B. bifidum* (52%), *B. catenulatum* (21%), *B. breve* (21%), *B. adolescentis* (10%), *B. dentium* (7%) [16].

Установлены возрастные особенности сочетания доминантных штаммов бифидобактерий. Характерные для детей первого года жизни *B. longum subsp. infantis*, *B. animalis subsp. lactis*, *B. breve*, *B. bifidum* обладают противовоспалительным эффектом и способствуют формированию Th1-иммунного ответа. Преобладающие штаммы бифидобактерий у взрослых — *B. longum subsp. longum*, *B. adolescentis*, *B. pseudocatenulatum* — способствуют Th2-иммунному ответу и преобладают в микробиоте кишечника при ожирении [17]. Эти данные позволяют предположить возможность профилактики ожирения путем использования «детских» штаммов бифидобактерий.

На протяжении роста и развития ребенка, его взрослого соотношения основных классов микроорганизмов изменяется в пользу *Bacteroidetes* и *Firmicutes* (табл.) [18].

Таблица. Состав кишечной микрофлоры у взрослых людей и его особенности у детей первого года жизни (сводные данные из [18, 19])

Bacteroidetes (группа грамотрицательных неспорообразующих анаэробных палочковидных бактерий) — 10^{10} – 10^{12} КОЕ/г	Firmicutes (группа грамположительных бактерий)
90% всех бактерий у взрослого человека	
Класс <i>Bacteroidia</i> , род <i>Bacteroides</i> (в том числе <i>B. fragilis</i>) Класс <i>Cytophagia</i> Класс <i>Flavobacteriia</i> Класс <i>Sphingobacteriia</i> и др.	Класс Bacilli Семейство <i>Lactobacillaceae</i> , род <i>Lactobacillus lactis, acidophilus, bulgaricus</i> Семейство <i>Listeriaceae</i> , род <i>Listeria</i> Семейство <i>Staphylococcaceae</i> , род <i>Staphylococcus</i> Семейство <i>Streptococcaceae</i> , род <i>Streptococcus</i> Семейство <i>Enterococcaceae</i> , род <i>Enterococcus</i> Класс Clostridia Семейство <i>Clostridiaceae</i> , род <i>Clostridium</i> Семейство <i>Heliobacteriaceae</i>
Класс <i>Actinobacteria</i> , род <i>Bifidobacterium</i> Взрослые штаммы: <i>B. longum subsp. longum</i> , <i>B. adolescentis</i> , <i>B. pseudocatenulatum</i> — 10^9 – 10^{10} КОЕ/г	
Особенности кишечной микробиоты у детей первого года жизни	
Класс <i>Actinobacteria</i> (группа грамположительных бактерий с высоким содержанием гуанозина и цитозина в ДНК), подкласс <i>Actinobacteriidae</i> , порядок <i>Bifidobacteriales</i> , семейство <i>Bifidobacteriaceae</i> Род <i>Bifidobacterium</i> — грамположительные полиморфные палочки, неспорообразующие, чаще строгие анаэробы Младенческие штаммы: <i>B. longum subsp. infantis</i> , <i>B. animalis subsp. lactis</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. bifidum</i> — 10^{10} – 10^{11} КОЕ/г	
<i>Lactobacillaceae</i> — 10^6 – 10^7 КОЕ/г (грудное вскармливание); 10^8 (искусственное вскармливание) — у 45–67% детей первых 6 мес жизни	
<i>Bacteroidia</i> — 10^7 – 10^8 КОЕ/г — у 35% детей в возрасте 1 мес и у 59% — к 6 мес жизни	
<i>Clostridium</i> — 10^6 – 10^7 — появляются в кишечнике к 7-м сут жизни	

В настоящее время есть основания считать, что от соотношения *Bacteroidetes* и *Firmicutes* зависят особенности метаболизма макроорганизма. В экспериментах на животных получены результаты, указывающие, что при ожирении значительно (на 50%) снижается содержание *Bacteroidetes* и повышается содержание *Firmicutes* [19].

ФУНКЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Иммуногенная функция

Известно, что становление микробиоценоза кишечника происходит преимущественно на протяжении первого года жизни ребенка, зависит от характера питания и многочисленных факторов внешней среды [17]. В этот же период жизни развивается иммунологическая толерантность к микроорганизмам, заселившим кишечник. Микробиота, составляющая микробиоценоз различных локусов ЖКТ, не воспринимается иммунной системой макроорганизма как чужеродная, а приобретает антигенные свойства органа [20].

Представители кишечной мукозной микробиоты постоянно взаимодействуют с иммунной системой кишечника через распознающие эпителиальные — Толл-подобные (Toll-like receptor) — рецепторы. В результате образуется единый микробно-тканевый комплекс, в состав которого входят бактерии, эпителиальные клетки слизистой оболочки и клетки стромы, экзополисахариды, гликокаликс, слизь. Вследствие постоянного обмена генетическим материалом, молекулами, плазмидами микробиота кишечника, приобретая антигены и рецепторы, присущие макроорганизму, перестает быть чужеродной, не отторгается и не подвергается фагоцитозу [21].

Микроорганизмы нормальной микробиоты способствуют созреванию иммунной системы кишечника, моделируют цитокиновый профиль, активируют синтез секреторного иммуноглобулина (Ig) A [5]. Нормальная микрофлора кишечника ребенка в постнатальном периоде стимулирует направление иммунного ответа Т-хелперов в сторону Th1-варианта, с последующим уравновешиванием Th1, Th2, Th3/Th1-иммунных ответов [22]. Защитная функция микробиоты кишечника заключается и в формировании колонизационной резистентности, укреплении кишечного барьера, синтезе муцина, деконъюгации желчных кислот, улучшении регенерации эпителия. Представители кишечной микробиоты, прикрепляясь к рецепторам эпителиальных клеток кишечника, препятствуют колонизации экзогенных, патогенных микроорганизмов и конкурируют с условно-патогенными бактериями [23].

Пищеварительная, метаболическая и детоксикационная функции

Кишечная микробиота, синтезируя дисахаридазы, способна расщеплять пищевые волокна, растительные полисахариды и вырабатывать короткоцепочечные жирные кислоты, тем самым выполняя не только пищеварительную, но и функцию «метаболического органа» [21]. В раннем детском возрасте при преобладании в микробном пейзаже бифидобактерий в большем количестве продуцируется короткоцепочечная уксусная кислота (ацетат), которая усиливает барьерную функцию кишечного эпителия и обладает противовоспалительным эффектом [9].

По мере роста и развития ребенка, при смене характера питания, введении продуктов прикорма увеличива-

ется доля облигатных анаэробов в кишечной микробиоте. Микробиота кишечника приобретает «взрослый тип», при котором начинает превалировать продукция других короткоцепочечных кислот, таких как бутират и пропионат, которые также обладают защитными, противовоспалительными функциями, оказывают влияние на иммунитет, модифицируют продукцию цитокинов лимфоцитами [24].

Микробиота ЖКТ выполняет детоксикационную функцию по отношению к многочисленным экзогенным и эндогенным субстратам и метаболитам. В частности, облигатная микробиота тормозит декарбоксилирование гистидина, уменьшая синтез гистамина и риск токсико-аллергических реакций. В процессе жизнедеятельности бактерии способны нейтрализовать или утилизировать нитраты, ксенобиотики, мутагенные стероиды, поступающие из внешней среды [21].

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФОРМИРОВАНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА

Для формирования нормальной микробиоты кишечника у ребенка первого года жизни необходимы условия, которые обеспечивают вещества, наделенные бифидогенным эффектом, — пребиотики. К ним относят олигосахариды, лактозу, короткоцепочечные кислоты, α-лактоальбумин, нуклеотиды, нуклеозиды [25, 26].

К отклонениям в формировании нормальной микробиоты кишечника могут приводить многочисленные факторы риска, которые в настоящее время хорошо известны:

- со стороны матери: наличие очагов хронической инфекции, нарушение микробиоценоза родовых путей, антибактериальная терапия во время беременности, патология беременности (угроза прерывания, раннее излитие околоплодных вод), роды путем кесарева сечения [12];
- со стороны ребенка: позднее прикладывание к груди, недоношенность, патология перинатального периода (внутриутробные инфекции, респираторный дистресс-синдром и др.), длительное лечение в отделениях реанимации новорожденных и/или второго этапа выхаживания, антибактериальная терапия, искусственное вскармливание и др. [12].

Как пример, у детей, находящихся на искусственном вскармливании, с большей частотой высеваются *B. longum*, характерные для «взрослого» микробиоценоза, а также условно-патогенные микроорганизмы, такие как энтерококки, энтеробактерии, клостридии [27, 28].

В многочисленных исследованиях было показано нарушение формирования нормального микробиоценоза толстой кишки у детей, родившихся недоношенными [29, 30]. В исследовании, проведенном в отделении для недоношенных детей Научного центра здоровья детей (Москва) было зарегистрировано сочетание множества факторов риска, приводящих к нарушению формирования микробиоценоза кишечника [31]. В частности, из 25 недоношенных детей с гестационным возрастом < 34 нед 44% родились путем кесарева сечения, 72% находились на смешанном, 28% — на искусственном вскармливании, каждый третий получал лечение в отделении реанимации новорожденных, остальные — в отделении второго этапа выхаживания. При этом все дети получали антибактериальную терапию. При помощи метода микробиологического исследования в возрасте 7 сут жизни бифидобактерии (при уровне разрешения

$\geq 10^6$ КОЕ/г) были обнаружены у каждого четвертого ребенка, лактобациллы — у каждого третьего, кишечная палочка высевалась в 10% случаев, энтерококки — в 85%, энтеробактерии — в 65% [31].

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Многочисленные функции микробиоты человека, а также их влияние на состояние здоровья человека [32] предопределили большое число исследований в области состава микробиоты при различных заболеваниях. Прежде всего, это касается патологий пищеварительной системы, в частности функциональных расстройств ЖКТ (срыгивания, колики, нарушения стула) — наиболее распространенной проблемы у детей, особенно среди младенцев первого года жизни. Так, различные формы функциональных расстройств ЖКТ отмечаются более чем у половины детей в возрасте до 6 мес [33, 34].

Роль микробиоты в физиологии и патологии пищеварительной системы человека чрезвычайно велика. Некоторые метаболиты, продуцируемые пробиотиками, такие как масляная кислота, являются важной энергетической субстанцией для эпителиоцитов [35]. В частности, короткоцепочечные кислоты, продуцируемые микроорганизмами, оказывают стимулирующее действие на чувствительные рецепторы энтеральной нервной системы, регулирующей состояние микробно-тканевого комплекса слизистой оболочки кишечника. Недостаток короткоцепочечных кислот или нарушение их состава изменяют функциональное состояние кишечной стенки и энтеральной нервной системы. Избыточный рост микробиоты способствует развитию хронического воспаления слизистой оболочки; нарушение мукозального гомеостаза считается важным компонентом патогенеза функциональных расстройств ЖКТ [36].

Одной из причин высокой распространенности функциональных расстройств ЖКТ у детей раннего возраста, возможно, является замедленное становление микробиоты в современных экологических условиях. Так, по некоторым данным, нарушения состава микробиоты кишечника обнаруживаются у 3/4 детей в возрасте старше 2 лет, проживающих в условиях крупного промышленного города. Отклонения проявляются дефицитом бифидобактерий и молочнокислых стрептококков, наличием 1–2 видов условно-патогенной флоры [37]. Избыточный рост таких видов условно-патогенной флоры, как стафилококки, энтерококки, клебсиеллы, протей, грибы рода *Candida*, наблюдается у половины здоровых детей в возрасте до 6 мес [38]. Повышенное содержание *Escherichia coli* в сочетании со сниженным уровнем лактобактерий может спровоцировать избыточное газообразование в кишечнике и дискоординацию кишечной моторики [39].

Не подлежит сомнению роль нарушений биоценоза кишечника в развитии пищевой аллергии у детей раннего возраста. По данным М. Kalliomaki и соавт., у новорожденных детей из группы риска по развитию аллергии с реализовавшимся впоследствии аллергическим заболеванием отмечается сниженное содержание бифидобактерий и преобладание клостридий в отличие от детей, у которых аллергия не развилась [40]. Имеются и различия в штаммах бифидобактерий: для детей с атопией характерна колонизация кишечника штаммом *B. adolescentis*, в то время как у здоровых чаще встречаются *B. breve*, *B. infantis* и *B. longum* [41].

ПРЕ- И ПРОБИОТИКИ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Нормализация микробиоты кишечника у детей, предрасположенных к аллергии, может препятствовать аллергическому старту. Так, например, установлено, что ферменты, выделенные из *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), способствуют деградации антигенов в мукозальном слое, снижают проницаемость кишечника для антигенов на фоне воспалительного процесса, что уменьшает аллергенную нагрузку [42–44].

По-видимому, позитивное влияние пребиотиков на обмен веществ не менее разнообразно. В заключительном документе европейского проекта ENDO (European Commission-funded Project on Non-Digestible Oligosaccharides) среди доказанных функциональных свойств олигосахаридов, прежде всего фруктанов, указываются увеличение всасывания кальция в кишечнике, позитивное влияние на липидный обмен [45].

В связи с этим актуальными являются вопросы функционального питания детей раннего возраста. Функциональными называют продукты, которые за счет их обогащения витаминами и витаминоподобными соединениями, минералами, про-, пребиотиками, а также другими ценными пищевыми веществами, приобретают свойства благоприятного влияния на различные функции организма, не только улучшая состояние здоровья человека, но и предупреждая развитие заболеваний [46].

В качестве пребиотиков в питании детей грудного и раннего возраста используют фруктаны — инулин и олигофруктозу, функциональные свойства которым придает то, что они практически не расщепляются в тонкой кишке и в неизменной форме достигают толстой кишки, где утилизируются сахаролитической облигатной микробиотой. Доказано, что добавление в состав молочных смесей и продуктов прикорма инулина и олигофруктозы оказывает благоприятное действие на спектр кишечной микробиоты, улучшает пищеварение [32, 46].

В многоцентровом исследовании, проведенном в 7 городах России, установлено, что у детей, принимавших обогащенные инулином смеси, отмечались значимое увеличение количества бифидо- и лактобактерий, а также тенденция к снижению уровня кишечной палочки со слабовыраженными ферментативными свойствами и лактозонегативной кишечной палочки [47]. В другом исследовании, выполненном в НИИ питания (Москва), показано, что ежедневный прием детьми второго полугодия жизни жидких молочных кашек, обогащенных инулином, оказывает позитивное влияние на состояние микробиоты кишечника и нормализацию стула [48].

При добавлении олигосахаридов в питание детей, находящихся на искусственном вскармливании, отмечается снижение риска развития атопического дерматита (АтД) как у детей из групп риска по аллергическим заболеваниям, там и у здоровых детей из общей популяции [49]. Отмечена положительная динамика кожного зуда и качества жизни у детей с АтД при включении в стандартную схему лечения пребиотических препаратов. Показатель качества жизни, согласно результатам вопросника Behavioral rating scores, повысился на 30% уже после первой недели применения пребиотиков и на 80% — после курса лечения по сравнению с детьми, не получавшими пребиотик [50].

Одним из свойств, характеризующих терапевтические свойства пробиотиков, является их способность к адгезии к кишечному эпителию, что обеспечивает колонизационную резистентность слизистой оболочки кишечника, препятствуя инвазии патогенов. Доказано, что лактобактерии, адгезируясь к эпителию, способны повышать синтез муцина, белков межклеточных соединений, стимулировать рецепторы эпителиального фактора роста [51]. Наибольшей адгезивностью обладают LGG (34%) и *B. lactis* BB12 (31%), у остальных пробиотических штаммов она существенно ниже: у *L. acidophilus* LA5 — 4%, *L. paracasei* subsp. *paracasei* F-19 — 3%, *L. casei* strain *Shirota* — 1%. Адгезивные свойства бактерий увеличиваются при сочетанном применении: например, при совместном приеме LGG и BB12 адгезия возрастает до 39–44% [52].

В качестве пробиотиков в детском питании чаще всего используют различные штаммы бифидо- и лактобактерий с доказанной безопасностью и эффективностью. В метаанализе Европейского общества детских гастроэнтерологов и нутрициологов (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN), посвященном обогащению детских смесей пробиотиками, установлено благоприятное влияние *B. lactis* и *Streptococcus thermophilus* на течение колик у детей раннего возраста [53]. Назначение смеси с пробиотиками младенцам с функциональными запорами способствует нормализации консистенции и частоты стула [54].

Благодаря своим свойствам улучшать барьерную функцию кишечника пробиотики применяются в профилактике обострений АТД и бронхиальной астмы. Использование у младенцев с АТД гидролизованной смеси, обогащенной LGG, способствует уменьшению доли IgA- и IgM-секретирующих плазматических клеток крови и увеличению пропорции CD19/CD27 клеток [55].

Назначение пробиотических препаратов беременным и новорожденным значимо снижает риск «ранних» atopических заболеваний — бронхиальной астмы и АТД. Особенно выраженный эффект наблюдается при комбинации нескольких штаммов [56].

По данным экспертов Всемирного общества аллергологов (World Allergy Organization, WAO), на фоне приема пробиотиков детьми в 19% случаев отмечено снижение риска развития АТД — и это при том, что применение пробиотиков не влияет на риск развития бронхиальной астмы и пищевой аллергии [57].

Пре- и пробиотики влияют на всасывание микроэлементов, в частности кальция, магния, железа: например, их применение способствует всасыванию кальция в толстой кишке, повышая таким образом минерализацию костей и снижая риск развития рахита у детей раннего возраста и остеопороза — в более старшем возрасте [58].

При изменении баланса микробиоты повышается риск развития метаболических нарушений и ожирения. Кишечная микрофлора участвует в метаболизме холестерина и стероидных молекул (желчных кислот, гормонов), а ее нарушения могут привести к патологии липидного обмена. Кроме того, кишечная микробиота способствует повышению всасывания глюкозы в тонкой кишке, продукции короткоцепочечных кислот [59].

Микробиота кишечника, как установлено, способствует развитию ожирения, влияя на проницаемость кишечного эпителия и обмен триглицеридов, приводя к системному воспалению — «метаболической детоксемии». Показано, что трансплантация микробиоты кишечника от мышей с ожирением мышам без патологии привело к передаче им метаболического синдрома [60]. Липополисахариды кишечных бактерий через активацию TLR-4 являются главными инициаторами хронического воспаления жировой ткани — одного из основных механизмов ожирения [61].

Микробиота кишечника способна, влияя на иммунный ответ эпителиальных тканей, изменять соотношение про- и противовоспалительных цитокинов [28, 32]. Условно-патогенные микроорганизмы являются инициаторами, поддерживающими воспалительный процесс в суставах у больных с генетической предрасположенностью к ревматическим болезням. Установлено, в частности, что у пациентов со спондилоартритом *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides vulgatus* и сульфатирующие бактерии, например *Desulfovibrio desulfuricans*, выделенные из кишечника, являются участниками патогенеза данного заболевания [62]. В одном из пилотных исследований, где больные ревматоидным артритом получали пробиотики в дополнение к стандартному лечению, отмечено улучшение функции суставов по шкале оценки состояния здоровья HAQ [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важно отметить, что пре- и пробиотики безопасны, а их индивидуальная непереносимость встречается крайне редко, поэтому они могут применяться в период беременности и лактации, а также у новорожденных.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке АО «ПРОГРЕСС» (детское питание «ФрутоНяня»).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи сотрудничают с АО «ПРОГРЕСС».

ORCID

А.А. Тяжевой <http://orcid.org/0000-0001-8552-1662>

Д.В. Печуров <http://orcid.org/0000-0002-5869-2893>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю. Профилактическая педиатрия — новые вызовы // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т. 11. — № 2. — С. 7–10. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Al'bitskii VYu. Preventive paediatrics — new challenges. *Current pediatrics*. 2012;11(2):7–10. (In Russ).] doi:10.15690/vsp.v11i2.204.
2. Kelishadi R, Farajian S. The protective effects of breastfeeding on chronic non-communicable diseases in adulthood: A review

of evidence. *Adv Biomed Res*. 2014;3(1):3. doi: 10.4103/2277-9175.124629.

3. nestlenutrition-institute.org [Internet]. The 3rd International Symposium «Prebiotics & Probiotics in Pediatrics», April 28–30 2016 [cited 2016 Jul 21]. Available from: https://www.nestlenutrition-institute.org/Events/All_Events/Pages/The-3rd-International-symposium-of-Prebiotics-Probiotics-in-Pediatrics-IS3P-Probiotic.aspx.

4. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(4):460–469. doi: 10.4065/83.4.460.
5. Edwards CA, Parrett AM. Intestinal flora during the first months of life: new perspectives. *Br J Nutr.* 2002;88 Suppl 1:S11–18. doi: 10.1079/BJN2002625.
6. Кафарская Л.И., Ефимов Б.А., Постникова Е.А., Донских Е.Е. Особенности становления микрофлоры у детей раннего возраста // *Детские инфекции.* — 2006. — Т. 5. — № 1. — С. 6–11. [Kafarskaya LI, Efimov BA, Postnikova EA, Donskikh EE. Osobennosti stanovleniya mikroflory u detei rannego vozrasta. *Detskie infektsii.* 2006;5(1):6–11. (In Russ).]
7. Никитенко В.И., Ткаченко Е.И., Стадников А.А. и др. Транслокация бактерий из желудочно-кишечного тракта — естественный защитный механизм // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2004. — №1. — С. 48. [Nikitenko VI, Tkachenko EI, Stadnikov AA, et al. Translokatsiya bakterii iz zheludochno-kishechnogo trakta — estestvennyi zashchitnyi mekhanizm. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2004;(1):48. (In Russ).]
8. Урсова Н.И. Микробиоценоз открытых биологических систем организма в процессе адаптации к окружающей среде // *Русский медицинский журнал.* — 2004. — № 16. — С. 957. [Ursova NI. Mikrobiotsenoz otkrytykh biologicheskikh sistem organizma v protsesse adaptatsii k okruzhayushchei srede. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2004;(16):957. (In Russ).]
9. Walker WA. Role of nutrients and bacterial colonization in the development of intestinal host defense. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30 Suppl 2:S2–7. doi: 10.1097/00005176-200003002-00002.
10. Coppa GV, Bruni S, Morelli L, et al. The first prebiotics in humans: human milk oligosaccharides. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38 (6 Suppl 2):S80–83. doi: 10.1097/01.mcg.0000128926.14285.25.
11. Martin R, Langa S, Riviriego C, et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr.* 2003;143(6):754–758. doi: 10.1016/j.jpeds.2003.09.028.
12. Сидорова И.С., Воробьев А.А., Боровкова Е.И. Микробиоценоз половых путей женщин репродуктивного возраста // *Акушерство и гинекология.* — 2005. — № 2. — С. 7–9. [Sidorova IS, Vorob'ev AA, Borovkova EI. Mikrobiotsenoz polovykh putei zhen-shchin reproduktivnogo vozrasta. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2005;(2):7–9. (In Russ).]
13. Фролова Н.А. Особенности формирования микробиоценоза у детей раннего возраста в зависимости от микробного пейзажа кишечника матери: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Смоленск; 2001. — 23 с. [Frolova NA. Osobennosti formirovaniya mikrobiotsenoza u detei rannego vozrasta v zavisimosti ot mikrobnogo peizazha kishechnika materi. [dissertation abstract] Smolensk; 2001. 23 p. (In Russ).]
14. Урсова Н.И. Особенности формирования микробиоценоза у грудных детей и дисбактериоз кишечника // *Педиатрия.* Приложение к журналу *Consilium medicum.* 2005. — № 2. — С. 56–59. [Ursova NI. Osobennosti formirovaniya mikrobiotsenoza u grudnykh detei i disbakterioz kishechnika. *Pediatriya. Consilium medicum.* 2005;(2):56–59. (In Russ).]
15. Orrhage K, Nord CE. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breastfed infants. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88(430):47–57. doi: 10.1080/080352599750029736.
16. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59–65. doi: 10.1038/nature08821.
17. Кафарская Л.И., Шуникова М.Л., Ефимов Б.А. и др. Особенности формирования микрофлоры у детей раннего возраста и пути ее коррекции с помощью пробиотиков // *Педиатрическая фармакология.* — 2011. — Т. 8. — № 2. — С. 94–98. [Kafarskaya LI, Shunikova ML, Efimov BA, et al. OFeatures of microflora formation in young children and its correction with probiotics. *Pediatric pharmacology.* 2011;8(2):94–98. (In Russ).]
18. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005;308(5728):1635–1638. doi: 10.1126/science.1110591.
19. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(31):11070–11075. doi: 10.1073/pnas.0504978102.
20. Sharma R, Young C, Neu J. Molecular modulation of intestinal epithelial barrier: contribution of microbiota. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:305879. doi: 10.1155/2010/305879.
21. Гриневиц В.Б. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбактериоза кишечника в общетерапевтической практике. Учебно-методическое пособие. — СПб.; 2003. — С. 8–9. [Grinevich VB. *Klinicheskie aspekty diagnostiki i lecheniya disbakterioza kishechnika v obshcheterapevticheskoi praktike. Uchebno-metodicheskoe posobie.* St. Petersburg; 2003. p. 8–9. (In Russ).]
22. Forchielli ML, Walker WA. The role of gut-associated lymphoid tissues and mucosal defence. *Br J Nutr.* 2005;93 Suppl 1:S41–48. doi: 10.1079/bjn20041356.
23. Bourlioux P, Koletzko B, Guarner F, Braesco V. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone Symposium “The Intelligent Intestine”, held in Paris, June 14, 2002. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(4):675–683.
24. Нетребенко О.К. Питание грудного ребенка и кишечная микрофлора // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2005. — Т. 84. — № 3. — С. 57–61. [Netrebenko OK. Pitaniye grudnogo rebenka i kishechnaya mikroflora. *Pediatriia.* 2005;84(3):57–61. (In Russ).]
25. Pariza MW, Park Y, Cook ME. The biologically active isomers of conjugated linoleic acid. *Prog Lipid Res.* 2001;40(4):283–298. doi: 10.1016/s0163-7827(01)00008-x.
26. Нетребенко О.К. Пробиотики и пребиотики в питании детей грудного возраста // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2007. — Т.84. — № 1. — С. 80–87. [Netrebenko OK. Probiotiki i prebiotiki v pitanii detei grudnogo vozrasta. *Pediatriia.* 2007;84(1):80–87. (In Russ).]
27. Favier CF, Vaughan EE, De Vos WM, Akkermans AD. Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates. *Appl Environ Microbiol.* 2002;68(1):219–226. doi: 10.1128/aem.68.1.219-226.2002.
28. Fanaro S, Chierici R, Guerrini P, Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. *Acta Paediatr.* 2003;91(441 Suppl):48–55. doi: 10.1111/j.1651-2227.2003.tb00646.x.
29. Булатова Е.М., Богданова Н.М. Становление кишечной микрофлоры в постнатальном периоде и ее значение в формировании адаптивного иммунного ответа и иммунологической толерантности // *Вопросы современной педиатрии.* — 2007. — Т. 6. — № 3. — С. 53–61. [Bulatova EM, Bogdanova NM. Generation of gut organisms in postnatal period and its significance in formation of adaptive immune response and immunological tolerance. *Current pediatrics.* 2007;6(3):53–61. (In Russ).]
30. Турти Т.В., Катосова Л.К., Намазова-Баранова Л.С. и др. Коррекция микробиоценоза у детей раннего возраста с последствиями перинатальной патологии // *Педиатрическая фармакология.* — 2009. — Т. 6. — № 5. — С. 61–64. [TurTI TV, Katosova LK, Namazova-Baranova LS, et al. Microbiocenozy correction in babies with perinatal pathology effects. *Pediatric pharmacology.* 2009;6(5):61–64. (In Russ).]
31. Беляева И.А., Митиш М.Д., Катосова Л.К. Эффективность использования пробиотиков у недоношенных детей // *Русский медицинский журнал.* — 2009. — Т. 17. — № 15. — С. 1000–1004. [Belyaeva IA, Mitish MD, Katosova LK. Effektivnost' ispol'zovaniya probiotikov u nedonoshennykh detei. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2009;17(15):1000–1004. (In Russ).]
32. Микрофлора пищеварительного тракта / Под ред. А.И. Хавкина. — М.: Фонд социальной педиатрии; 2006. — 416 с. [Mikroflora pishchevaritel'nogo trakta. Ed by A.I. Khavkin. Moscow: Fond sotsial'noi pediatrii; 2006. 416 p. (In Russ).]
33. Кешишян Е.С. Комплексная коррекция функциональных нарушений ЖКТ у детей раннего возраста // *Практика педиатра.* — 2014. — № 1. — С. 26–30. [Keshishyan ES. Kompleksnaya korrektsiya funktsional'nykh narushenii ZhKT u detei rannego vozrasta. *Praktika pediatria.* 2014;(1):26–30. (In Russ).]
34. Iacono G, Merolla R, D'Amico D, et al. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study. *Dig Liver Dis.* 2005;37(6):432–438. doi: 10.1016/j.dld.2005.01.009.
35. Wollowski I, Rechkemmer G, Pool-Zobel BL. Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(2 Suppl):451S–455S.
36. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1377–1390. doi: 10.1053/j.gastro.2006.03.008.
37. Николаева И.В., Анохин В.А., Айнутдинова И.А. Кишечная микрофлора у здоровых детей раннего возраста // *Российский*

вестник перинатологии и педиатрии. — 2009. — Т. 54. — № 2. — С. 30–33. [Nikolayeva IV, Anokhin VA, Ainutdinova IA. Intestinal microflora in healthy infants. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2009;54(2):30–33. (In Russ).]

38. Самсыгина Г.А. Нарушения микробиотоза кишечника // *Педиатрия. Consilium Medicum*. — 2009. — № 2. — С. 11–14. [Samsygina GA. Narusheniya mikrobiotsenoza kishchechnika. *Pediatriya. Consilium Medicum*. 2009;(2):11–14. (In Russ).]

39. de Weerth C, Fuentes S, Puylaert P, de Vos WM. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. *Pediatrics*. 2013;131(2):e550–558. doi: 10.1542/peds.2012-1449.

40. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, et al. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):129–134. doi: 10.1067/mai.2001.111237.

41. Ouwehand AC, Isolauri E, He F, et al. Differences in Bifidobacterium flora composition in allergic and healthy infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(1):144–145. doi: 10.1067/mai.2001.115754.

42. Barajon I, Serrao G, Arnaboldi F, et al. Toll-like receptors 3, 4, and 7 are expressed in the enteric nervous system and dorsal root ganglia. *J Histochem Cytochem*. 2009;57(11):1013–1023. doi: 10.1369/jhc.2009.953539.

43. Sutas Y, Hurme M, Isolauri E. Down-regulation of anti-CD3 antibody-induced IL-4 production by bovine caseins hydrolysed with Lactobacillus GG-derived enzymes. *Scand J Immunol*. 1996;43(6):687–689. doi: 10.1046/j.1365-3083.1996.d01-258.x.

44. Pessi T, Sutas Y, Marttinen A, Isolauri E. Probiotics reinforce mucosal degradation of antigens in rats: implications for therapeutic use of probiotics. *J Nutr*. 1998;128(12):2313–2318.

45. Van Loo J, Cummings J, Delzenne N, et al. Functional food properties of non-digestible oligosaccharides: a consensus report from the ENDO project (DGXII AIRII-CT94-1095). *Br J Nutr*. 1999;81(2):121–132. doi: 10.1017/s0007114599000252.

46. Contor L, Asp NG. Process for the assessment of scientific support for claims on foods (PASSCLAIM) phase two: moving forward. *Eur J Nutr*. 2004;43 Suppl 2:II3–II6. doi: 10.1007/s00394-004-1201-8.

47. Конь И.Я., Куркова В.И., Абрамова Т.В. и др. Результаты мультицентрового исследования клинической эффективности сухой адаптированной молочной смеси с пищевыми волокнами в питании детей первого года жизни // *Вопросы практической педиатрии*. — 2010. — Т. 5. — № 2. — С. 29–37. [Kon' IYa, Kurkova VI, Abramova TV, et al. Results of a multi-centered study of the clinical efficacy of a powdered adapted fiber-containing milk formula in nutrition of infants of the first year of life. *Problems of practical pediatrics*. 2010;5(2):29–37. (In Russ).]

48. Конь И.Я., Сафронова А.И., Абрамова Т.В. и др. Каши с инулином в питании детей раннего возраста // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2012. — № 3. — С. 106–110. [Kon IYa, Safronova AI, Abramova TV, et al. Inulin-containing porridges in infant feeding. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2012;(3):106–110. (In Russ).]

49. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, et al. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child*. 2006;91(10):814–819. doi: 10.1136/adc.2006.098251.

50. Круглова Л.С. Атопический дерматит и нарушения колональной резистентности кишечника — взаимосвязь и мето-

ды коррекции // *Русский медицинский журнал*. — 2011. — № 28. — С. 1786. [Kruglova LS. Atopicheskiy dermatit i narusheniya kolonial'noi rezistentnosti kishchechnika — vzaimosvyaz' i metody korrektsii. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2011;28:1786. (In Russ).]

51. Spinler JK, Taweechoatipatr M, Rognerud CL, et al. Human-derived probiotic *Lactobacillus reuteri* demonstrate antimicrobial activities targeting diverse enteric bacterial pathogens. *Anaerobe*. 2008;14(3):166–171. doi: 10.1016/j.anaerobe.2008.02.001.

52. Juntunen M, Kirjavainen PV, Ouwehand AC, et al. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001;8(2):293–296. doi: 10.1128/CDLI.8.2.293-296.2001.

53. Mohan R, Koebnick C, Schildt J, et al. Effects of Bifidobacterium lactis Bb12 supplementation on intestinal microbiota of preterm infants: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Clin Microbiol*. 2006;44(11):4025–4031. doi: 10.1128/JCM.00767-06.

54. Блохина Л.В. Разработка принципов диетотерапии с включением БАД к пище и специализированного кисломолочного продукта у больных с функциональным запором: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2004. 25 с. [Blokhina LV. *Razrabotka printsi-pov dietoterapii s vklucheniem BAD k pishche i spetsializirovannogo kislomolochnogo produkta u bol'nykh s funktsional'nym zaporom*. [dissertation abstract] Moscow; 2004. 25 p. (In Russ).]

55. Nermes M, Kantele JM, Atosuo TJ, et al. Interaction of orally administered *Lactobacillus rhamnosus* GG with skin and gut microbiota and humoral immunity in infants with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(3):370–377. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03657.x.

56. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;357(9262):1076–1079. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04259-8.

57. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):4. doi: 10.1186/s40413-015-0055-2.

58. Зайченко О.Е. Пребиотики, пробиотики и синбиотики в профилактике остеопороза // *Украинский терапевтический журнал*. — 2014. — Т. 1. — № 40. — С. 85–94. [Zaichenko OE. Prebiotiki, probiotiki i sinbiotiki v profilaktike osteoporozu. *Ukrainskii terapevticheskii zhurnal*. 2014;1(40):85–94. (In Russ).]

59. Conterno L, Fava F, Viola R, Tuohy KM. Obesity and the gut microbiota: does up-regulating colonic fermentation protect against obesity and metabolic disease? *Genes Nutr*. 2011;6(3):241–260. doi: 10.1007/s12263-011-0230-1.

60. Chaput JP, Leblanc C, Perusse L, et al. Risk factors for adult overweight and obesity in the Quebec Family Study: have we been barking up the wrong tree? *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(10):1964–1970. doi: 10.1038/oby.2009.116.

61. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761–1772. doi: 10.2337/db06-1491.

62. Stebbings S, Munro K, Simon MA, et al. Comparison of the faecal microflora of patients with ankylosing spondylitis and controls using molecular methods of analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(12):1395–1401. doi: 10.1093/rheumatology/41.12.1395.

63. de los Angeles Pineda M, Thompson SF, Summers K, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study of probiotics in active rheumatoid arthritis. *Med Sci Monit*. 2011;17(6):CR347–354. doi: 10.12659/msm.881808.