

---

# МИКРОБИОТА И ЗДОРОВЬЕ РЕБЕНКА

---



BIOCODEX   
*Microbiota Institute*

## Как связаны здоровье ребенка и микробиота?

Ответы возникают по мере того как ученые выявляют множество факторов, влияющих на дисбиоз, который может быть как причиной, так и следствием патологии детского возраста. Данный документ не претендует на исчерпывающий характер, но проливает свет на современные представления и перспективы в четырех главных областях: воздействие антибиотиков, поведенческие нарушения, респираторные заболевания и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Целью документа является подчеркнуть важную роль микробиоты в физическом и психическом развитии детей на протяжении всего периода роста.



1

## ВОЗДЕЙСТВИЕ АНТИБИОТИКОВ

Антибиотики,  
микробиота ребенка  
и долгосрочное  
влияние на состояние  
здоровья  
Стр. 4

Подробнее о риске  
избыточного веса  
и ожирения  
Стр. 5

Подробнее о риске  
воспалительных  
заболеваний  
кишечника  
Стр. 6

# СОДЕРЖАНИЕ

---

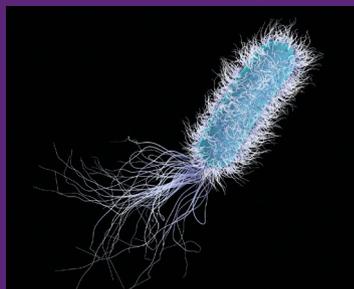


2

## ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Роль микробиоты  
и микобиоты полости  
рта и кишечника при  
аутизме  
Стр. 8

Связь «кишечник-  
мозг» и СДВГ  
у подростков  
Стр. 10



3

## РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Микробиота  
респираторного тракта  
и инфекции легких,  
обусловленные  
муковисцидозом  
Стр. 12

Микробиота полости  
носа: достоверный  
показатель тяжести  
бронхиолита  
Стр. 14



4

## НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНОГО ТРАКТА

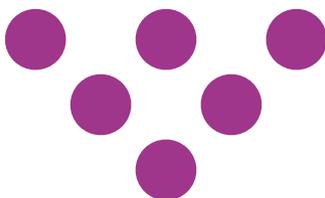
Инфекционная диарея  
и кишечная микробиота  
Стр. 15

Вызывает ли кишечный  
дисбиоз упорную диарею?  
Стр. 17



### ИНТЕРВЬЮ ЭКСПЕРТА

Пр. Оливье Гуле  
(Olivier Goulet) Стр. 18



1

# ВОЗДЕЙСТВИЕ АНТИБИОТИКОВ

Антибиотикотерапия – это краеугольный камень современных методов лечения, однако у нее есть ряд побочных действий, в частности разрушительное действие на микробиоту человека и создание резервуара генов антибиотикорезистентности (т.н. резистома). Резистом пока исследован недостаточно, а вот понимание влияния антибиотиков на дисбиоз растет в результате научных исследований, особенно с участием детей. Поговорим об этом подробнее.



## Антибиотики, микробиота ребенка и долгосрочное влияние на состояние здоровья

В научной литературе подтверждается, что воздействие антибиотиков в перинатальном периоде нарушает становление микробиоты кишечника и может иметь последствия, влияющие на здоровье ребенка в течение всего периода его роста.

### МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА, ГОМЕОСТАЗ И ЗДОРОВЬЕ

Кишечная микробиота – это сложная и разнообразная экосистема, состоящая из микроорганизмов, находящихся с организмом хозяина во взаимовыгодных от-

ношениях. Эта микробиота играет важную роль в правильной работе пищеварительной системы, а также в метаболическом и иммунном гомеостазе. Ее особенности делают ее ключевым фактором в под- держании здоровья человека и важным

### РЕЗИСТОМ КИШЕЧНИКА: ПРОБЛЕМА, КОТОРУЮ СЛЕДУЕТ ИЗУЧИТЬ

Под резистомом понимают совокупность всех генов микробиоты, которые потенциально способны обеспечить антибиотикорезистентность.

Исследований расширения данного резервуара генов практически не проводилось, но рано возникающая резистентность может быть обусловлена контактом с микробиотой матери и окружающей среды во время или после родов.

Роль резистома в составе кишечной микробиоты и его влияние на индивидуальное и популяционное здоровье человека еще предстоит установить.

полем для исследований, направленных на изучение последствий вызванных антибиотиками дисбиозов. В обзоре литературы дается лучшее понимание действия антибиотиков на интра- и постнатальное развитие кишечной микробиоты у детей<sup>1</sup>.

В этот период антибиотики могут поступать в организм ребенка различными путями: лечение матери в течение беременности, кесарево сечение, лечение после рождения (особенно у недоношенных детей) и даже грудное вскармливание, поскольку антибиотики, принимаемые матерью, могут менять микробиоту грудного молока и/или поступать с грудным молоком ребенку.

### **ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ОРГАНИЗМА-ХОЗЯИНА И МИКРОБИОТЫ: МАЛЕНЬКОЕ ОКНО ВОЗМОЖНОСТЕЙ**

В некоторых публикациях подчеркивается важность ранней колонизации кишечника и существование перинатального окна возможностей, в течение которого контакт с микроорганизмами определяет «базовое программирование» будущей микробиоты и, следовательно, состояние здоровья ребенка на последующие годы. Начало и продолжительность дан-

ного окна возможностей официально не установлены и представляют собой поле для активных исследований. Однако оно, по-видимому, непродолжительное, и этот факт предполагает ограничение использования антибиотиков, чтобы уменьшить степень нежелательных явлений. Согласно исследованиям, не все антибактериальные препараты обладают одинаковым действием на микробиоту, и индивидуальная чувствительность играет важную роль в их влиянии на организм. Вместе с тем большинство детей в развитых странах сталкивается с ними в течение первого года жизни. Учитывая этот факт, требуется более глубоко исследовать ранний дисбиоз, вызванный антибиотикотерапией, с целью лучшего лечения связанных с ним метаболических и аутоиммунных нарушений.

## **Подробнее о риске избыточного веса и ожирения**

**Считается, что вызванный антибиотиками дисбиоз кишечника может быть причиной ряда случаев появления избыточного веса у детей раннего возраста. Основными факторами риска являются перинатальное или повторное лечение в первые 2 года жизни.**



### **АНТИБИОТИКИ – ЭТО ЗНАЧИМЫЙ ФАКТОР В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**

Новорожденные дети очень рано колонизируются аэробными бактериями и факультативными анаэробными бактериями, а позднее – строго анаэробными бактериями из материнской микробиоты и окружающей среды.

На эту колонизацию оказывают влияние антибиотики, а также способ родоразрешения, гестационный возраст и вид вскармливания.

Лечение антибиотиками в течение более 3 дней является фактором риска колонизации антибиотикорезистентными энтеробактериями, особенно если использовались антибиотики широкого спектра.

[Источник]: Marteau M, Doré J. Gut microbiota, a full-fledged organ. Март 2017 г. John Libbey Eurotext

### **ИССЛЕДОВАНИЕ РИСКА ИЗБЫТОЧНОГО ВЕСА В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ, ОСНОВАННОЕ НА ДАННЫХ В ЛИТЕРАТУРЕ**

Избыточный вес или ожирение в раннем возрасте – это один из метаболических рисков, связанных с дисбалансом кишечной микробиоты, который вызывает вопросы. Позволили прояснить этот вопрос<sup>2</sup> тринадцать наблюдательных исследований и метаанализов, подходящие под предварительно определенные критерии включения и отобранные из 4870 международных публикаций, в которых

<sup>1</sup> Nogack A, Salazar N, Arbolea S, et al. *Early microbiota, antibiotics and health*. Cell Mol Life Sci. 2018 Jan;75(1):83-91

<sup>2</sup> Rasmussen S, Shrestha S, Bjerregaard L, et al. *Antibiotic exposure in early life and childhood overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis*. Diabetes Obes Metab. 2018 Jan 23

## 1\_ ВОЗДЕЙСТВИЕ АНТИБИОТИКОВ

контролировался вес 527 504 детей, получавших антибиотики в первые 2 года своей жизни. Это исследование было доработано путем подробного изучения первых шести месяцев после рождения, а также данными о дозах и классах назначаемых антибиотиков.

### РАННЕЕ ЛЕЧЕНИЕ ИЛИ ПОВТОРНЫЕ КУРСЫ: ПОВЫШЕННЫЙ РИСК ИЗБЫТОЧНОГО ВЕСА

Анализ собранных данных выявил слабый рост риска избыточного веса или

ожирения в ходе постнатального лечения (в первые шесть месяцев после рождения ОР [отношение рисков]: 1,20), и при повторном назначении антибиотиков (более одного курса; ОР: 1,24) до двухлетнего возраста. Напротив, однократное лечение или лечение после шестимесячного возраста не оказывает видимого негативного действия на динамику веса. Остается вопрос: есть ли здесь прямая причинная связь? Приводит ли действие антибиотика к проблемам с весом у детей? Или наоборот? Может ли ожирение у детей вызывать повышенный риск раз-

вития инфекции, и тем самым приводить к дополнительным курсам антибиотиков? Поддерживающие первую гипотезу считают, что неблагоприятная колонизация кишечника может играть особую роль, учитывая, что уже доказано ее влияние на развитие метаболических нарушений. В любом случае, исследование показывает, что антибиотики в перинатальном периоде следует назначать с осторожностью.

## Подробнее о риске воспалительных заболеваний кишечника

У детей раннего возраста, которые интранатально испытывали воздействие антибиотика, повышен риск воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Физиологические нарушения, вызванные дисбиозом, в частности в слизистой кишечника и иммунной системе, способствуют развитию этого типа редких воспалительных заболеваний.

### ВОЗДЕЙСТВИЕ АНТИБИОТИКОВ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

Проблема избыточного веса подчеркивает сложность выяснения влияния дисбактериоза в некоторых областях медицины. Более детально были изучены причинные связи в области гастроэн-

терологии, где была установлена связь между составом микробиоты кишечника и ВЗК. Эта связь приводит к тому, что исследователи чаще обращают внимание на дисбиоз в попытке понять расстройства с недостаточно ясной этиологией, в особенности язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона у детей раннего возраста (младше шести лет), частота возникновения которых в мире неуклонно растет.

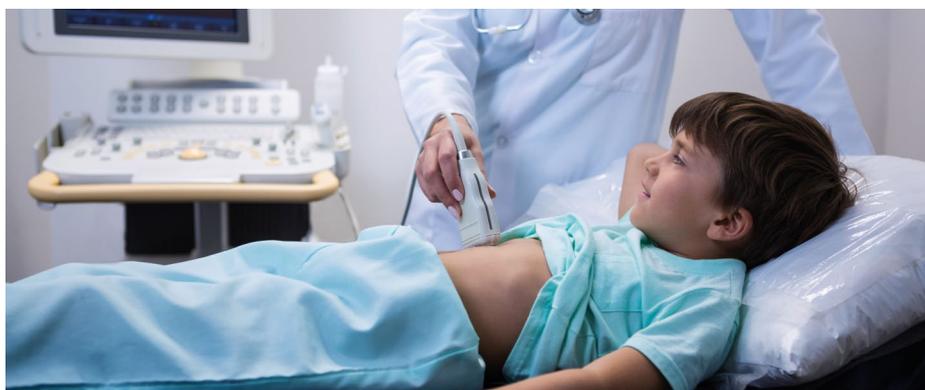


Эндоскопическая картина толстого кишечника, пораженного язвенным колитом (ЯК)

Поскольку причина этого роста не может быть объяснена генетическими факторами и факторами окружающей среды, предполагается, что такие заболевания связаны с нарушением микробиоты.

### В ДВА РАЗА БОЛЕЕ ВЫСОКИЙ РИСК ВЗК ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ АНТИБИОТИКАМИ ИНТРАНАТАЛЬНО

Шведские ученые<sup>3</sup> изучили эту гипотезу, проведя исследование на когорте из 827 239 детей, родившихся с 2006 по 2013 год. Это был подробный анализ, основанный на перекрестной проверке Шведской системы учета родившихся, пациентов и назначенных лекарств. В целом 17 % исследуемых подвергались воздействию антибиотиков интранатально (в том числе 5 % повторно), 65 % – после родов, большая часть из них неоднократно (7 из 10). Пятьдесят один ребенок страдал болезнью Крона или ЯК. В сравнении с контрольной группой у детей, которые



<sup>3</sup> Örtqvist A, Lundholm C, Halfvarson J et al. *Fetal and early life antibiotics exposure and very early onset inflammatory bowel disease: a population-based study.* Gut. 2018 Jan 10.

подвергались воздействию антибиотиков во время беременности, был повышен риск (скорректированное ОР<sup>4</sup> = 1,93) развития ВЗК у детей.

### ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ПЛОД

Считается, что внутриутробное воздействие антибиотиков способно нарушить раннюю бактериальную колонизацию у детей, что проявляется низкой концентрацией комменсальных бактерий, в частности *Faecalibacterium prausnitzii*, и руминококков и увеличением количества патогенных бактерий. Такой дисбиоз может провоцировать значительные физиологические изменения из-за взаимодействия между микробиотой и организмом человека путем продукции короткоцепочечных жирных кислот<sup>5</sup> (в частности, бутирата), индукции иммунной системы слизистой кишечника, стимуляции периферической нервной системы и поддержания функции кишечного барьера. Все эти дисфункции могут спровоцировать воспалительные нарушения.

### СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ С ЦЕЛЬЮ СОХРАНЕНИЯ МИКРОБИОТЫ

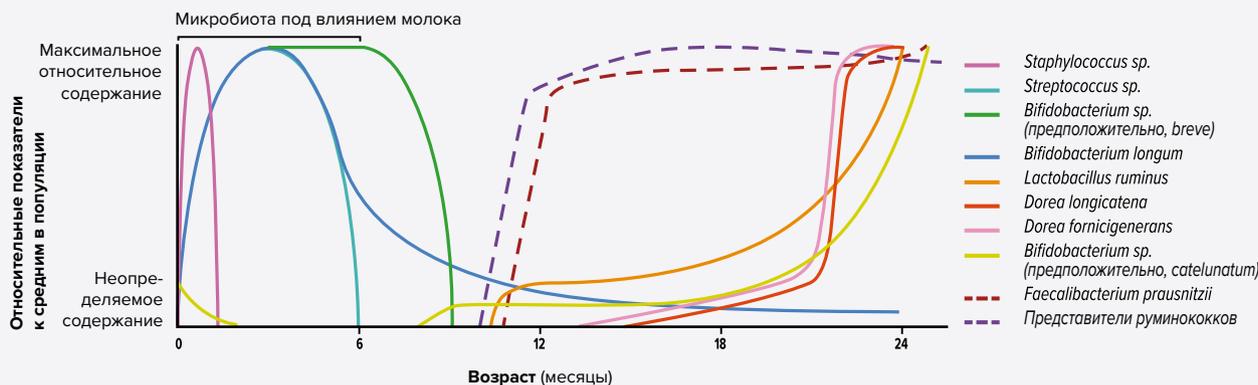
Упомянутые выше данные, а также данные, полученные в результате возрастающего числа исследований и публикаций показывают, что разнообразная микро-



биота с высоким соотношением комменсальных/ патогенных бактерий способствует адекватному развитию детей, снижая риск возникновения некоторых заболеваний, в особенности метаболических и воспалительных. Это наблюдение не призывает к сокращению применения антибиотикотерапии, которая во многих случаях незаменима по своей эффективности, что подтверждают все врачи. Однако хорошими стратегиями

для снижения влияния антибиотиков и выработки устойчивости у кишечной микробиоты с целью сохранения здоровья детей в краткосрочной и долгосрочной перспективе являются оптимизация назначений, спектра используемых препаратов, продолжительности лечения и путей введения.

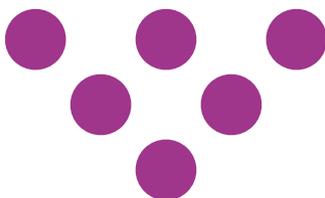
### ИЗМЕНЕНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ПЕРВЫЕ ДВА ГОДА ЖИЗНИ<sup>6</sup>



<sup>4</sup> Скорректированное отношение рисков

<sup>5</sup> Короткоцепочечные жирные кислоты. Они являются продуктами ферментации углеводов (органические анионы и насыщенные жирные кислоты), выделяемыми анаэробными бактериями в толстом кишечнике.

<sup>6</sup> Указ. соч. (стр. 5)



## 2

# ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Связь поведенческих нарушений и микробиоты является предметом растущего числа исследований. Считается, что некоторые микроорганизмы способны продуцировать вещества, которые проникают через гематоэнцефалический барьер и тем самым могут быть вовлечены в патогенез повреждений центральной нервной системы. Более полное представление об этих взаимодействиях может помочь в выяснении этиологии некоторых психических расстройств, которые до сих пор недостаточно понятны.



## Роль микробиоты и микобиоты полости рта и кишечника при аутизме

**У детей с аутизмом отличается бактериальная и грибковая флора кишечника, а также отмечается дисбиоз полости рта. Эти два взаимодополняющих направления могут помочь структурировать диагностический подход и терапию.**

### РАССТРОЙСТВА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Аутизм – это нарушение нервно-психического развития, которое обычно проявляется в раннем детском возрасте и характеризуется поведенческими нарушениями: трудностью формирования социальных связей, проблемами коммуникации и ОКР (обсессивно-компульсивными расстройствами). Механизмы развития заболевания до сих пор неясны, но высокая встречаемость проблем со стороны желудочно-кишечного тракта у таких пациентов позволяет предположить возможную связь заболевания с кишечной микробиотой. Изучение этой гипотезы может помочь в выяснении этиологии, которая в настоящее время основана в основном на генетических факторах и факторах окружающей среды.

### ИЗМЕНЕНИЯ БАКТЕРИЙ...

В некоторых исследованиях, например в исследовании группы из Италии<sup>7</sup>, были предприняты попытки подтвердить гипотезу дисбиоза. Используя образцы кала 40 детей с тяжелыми аутистическими расстройствами и 40 «нейротипичных» детей из контрольной группы, провели анализ бактериальной флоры путем амплификации генов 16S рPHK. Анализы подтвердили применимость исходной гипотезы:

<sup>7</sup> Strati F, Cavalieri D, Albanese D, et al. *New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders*. *Microbiome*. 2017 Feb 22;5(1):24. doi: 10.1186/s40168-017-0242-1

значительное увеличение отношения «Фирмикуты/ Бактероиды», что традиционно связывают с повышенным риском развития воспалительных расстройств, было отмечено у детей с аутизмом. На родовом уровне отмечалось уменьшение количества *Alistipes*, *Bifidobacteria*, *Dialister*, *Parabacteroides* и *Veillonella*, и рост *Collinsella*, *Corynebacterium*, *Dorea* и *Lactobacillus*. У больных аутизмом, страдающих запорами (симптом желу-

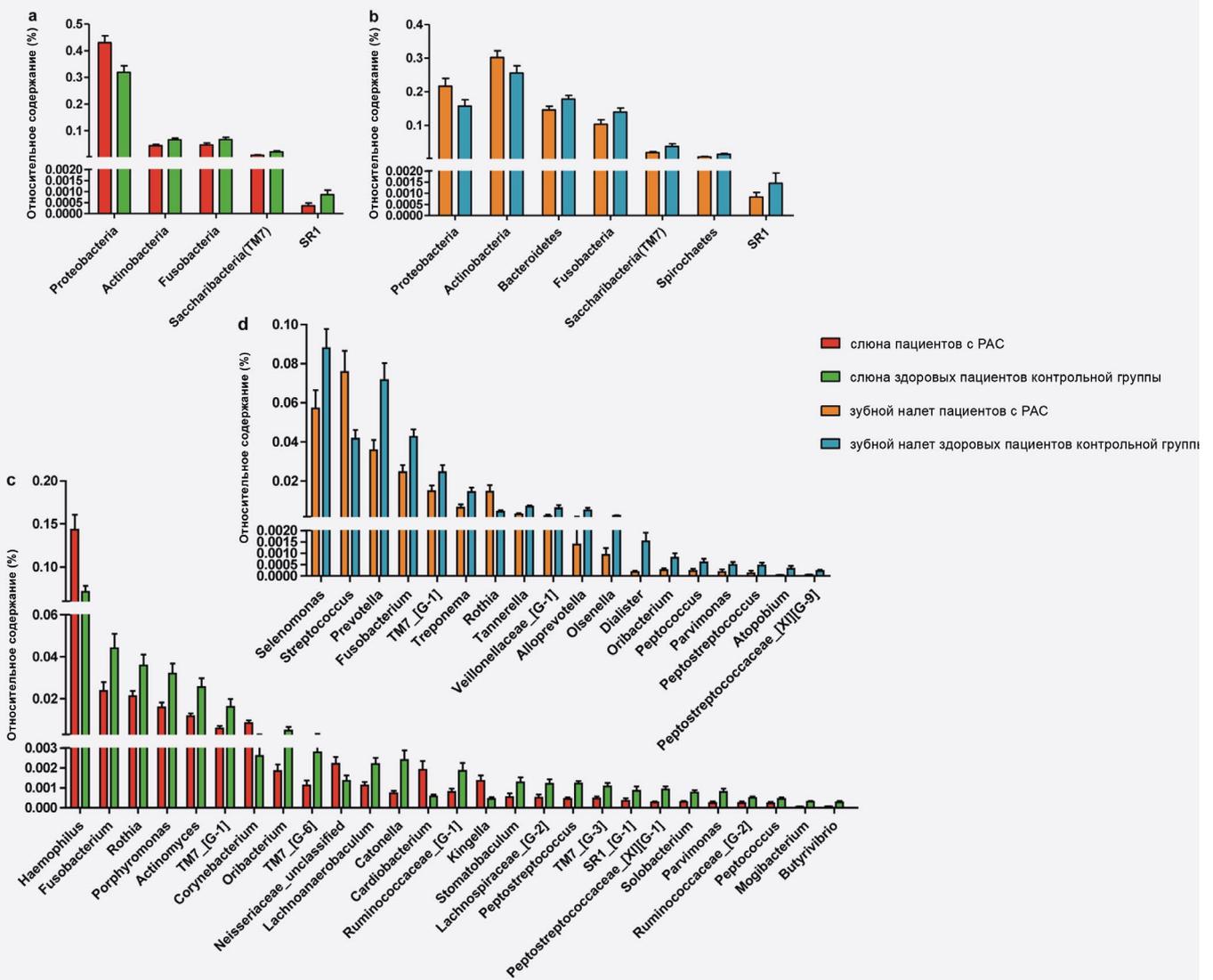
дочно-кишечных расстройств, которые часто встречаются при этой патологии), также отмечалось большое количество эшерихий, шигелл и клостридий.

### ...И ГРИБКОВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Анализ грибковой микрофлоры также показал различия между группами детей с аутизмом и контрольной – в группе детей с аутизмом количество грибов рода *Candida* было в два раза выше. К этим

данным следует относиться с осторожностью, поскольку этот вид грибов в норме встречается у человека, поэтому данная разница не является особо значимой. Тем не менее, это подтверждает грибковый дисбиоз. Он может влиять на развитие бактерий, и наоборот, поскольку эти два вида флоры развиваются в составе одной микробиоты.

## СОСТАВ (ТИПЫ И РОДЫ) МИКРОБИОТЫ ПОЛОСТИ РТА (СЛЮНА И ЗУБНОЙ НАЛЕТ): ДЕТИ С АУТИЗМОМ И ЗДОРОВЫЕ ДЕТИ<sup>8</sup>



<sup>8</sup> Qiao Y, Wu M, Feng Y, et al. Alterations of oral microbiota distinguish children with autism spectrum disorders from healthy controls. *Sci Rep.* 2018 Jan 25;8(1):1597. doi: 10.1038/s41598-018-19982-y

### КАКОВА РОЛЬ МИКРОБИОТЫ ПОЛОСТИ РТА?

Полагают, что не только кишечная микробиота участвует в развитии аутизма. Ученые также исследовали микрофлору ЛОР-органов, где содержится большое разнообразие таксонов (только в ротовой полости более 700), и которые выступают в качестве резервуара инфекции для других частей организма, включая центральную нервную систему. Поскольку в более ранних исследованиях был показан дисбиоз полости рта у пациентов с болезнью Паркинсона, Альцгеймера, рассеянным склерозом (РС) и мигренью, ученые решили исследовать микробиоту полости рта у детей с аутизмом и выявить специфические особенности их микрофлоры<sup>9</sup>.

### РОТОВАЯ ПОЛОСТЬ – ОСОБАЯ СРЕДА

Особенностью ротовой полости является то, что в ней находятся как мягкие ткани

(слизистые оболочки), так и твердые ткани (зубы). Исследование как слюны, так и зубного налета дало более подробное определение вида микрофлоры в 111 образцах, взятых у 32 детей с аутизмом и 27 – из группы контроля. Как и в случае с кишечной микробиотой, наблюдались различия между двумя этими группами. Микрофлора полости рта детей с аутизмом характеризовалась общим снижением количества бактерий, и ростом числа патогенов, таких как *Haemophilus* в слюне и *Streptococcus* в зубном налете, а также снижением численности в обоих локусах некоторых комменсальных бактерий: *Prevotella*, *Selenomonas*, *Actinomyces*, *Porphyromonas* и *Fusobacterium*. В зубном налете также было выявлено значительное снижение всех *Prevotellaceae* – семейства, способного взаимодействовать с иммунной системой, и высокая концентрация *Rothia* – бактерии, которую в литературе часто связывают с болезнями зубов.

### МИКРОБИОТА: НОВЫЙ СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ В ПСИХИАТРИИ?

Благодаря особенностям состава бактериальной микрофлоры полости рта при аутистическом расстройстве была разработана диагностическая модель на базе основных биомаркеров полости рта. Этот способ дает эффективность на уровне 96,3 % по слюне и может оказаться особенно полезным и значимым в современной психиатрии. Данный биологический подход может дополнять обычные критерии, обычно основанные на DSM-5 (диагностическом и статистическом справочнике по психическим расстройствам), который базируется на обобщении клинических симптомов, которые трудно измерить. Более углубленное изучение микробиоты у детей с аутизмом поможет внедрить новые диагностические подходы и новые стратегии лечения.

## Связь «кишечник-мозг» и СДВГ у подростков

Некоторые опасные системные изменения, связанные с дисбиозом кишечника, могут проявляться в форме синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. Предшественники дофамина, синтезированные в кишечнике, могут проникать в центральную нервную систему (ЦНС) и повышать риск развития такой патологии.

### НАРУШЕНИЕ ПЕРЕДАЧИ НЕРВНЫХ ИМПУЛЬСОВ

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) – это еще один класс нейропатии, в котором возможно принимает участие микробиота человека. Он связан с нарушением нейротрансмиссии дофамина и недостаточностью обработки результата через соответствующие

нейронные цепи, в частности в вентральном стриатуме. Микробиота может способствовать этим изменениям через связь «кишечник-мозг»<sup>10</sup>. Эту гипотезу изучили путем исследования кишечной микробиоты у подростков с синдромом дефицита внимания и гиперактивности, а также провели анализ мозговых реакций на эмоциональную стимуляцию<sup>12</sup>.



<sup>9</sup> Статья упоминается на стр. 9

<sup>10</sup> Связь «кишечник-мозг» включает в себя пути, которыми кишечник коммуницирует с мозгом (в особенности NCS), и наоборот

## СХМАТИЧЕСКОЕ ИЗОБРАЖЕНИЕ ДВУСТОРОННЕЙ СВЯЗИ МЕЖДУ КИШЕЧНИКОМ И ГОЛОВНЫМ МОЗГОМ<sup>11</sup>

### Виды коммуникации:

- блуждающий нерв;
- иммунная система (цитокины и хемокины);
- нейропептиды, гормоны, секреция кортизола;
- микробные метаболиты.

### Пробиотики:

- улучшение при различных заболеваниях (неалкогольная жировая болезнь печени, аллергические заболевания, астма, атопия);
- уменьшение антибиотикотерапии;
- улучшение при иммунных заболеваниях (воспалительное заболевание кишечника, целиакия, метаболический синдром, диабет);
- положительное влияние на здоровье (коррекция тревожности, депрессии и пищевого поведения и снижение боли в кишечнике).

### Пребиотики:

- поддерживают рост и активность пробиотиков.



### Гомеостаз:

- нормальная работа иммунной системы;
- отсутствие воспаления в кишечнике;
- нормальная моторика кишечника;
- усвоение питательных веществ;
- нормальное долгосрочное развитие когнитивных функций, поведения и нервной системы

### Дисбиоз:

- неврологические расстройства (депрессия, тревожность, СДВГ, РАС);
- аутоиммунные нарушения (воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, целиакия, аллергии);
- метаболический синдром (ожирение, диабет 2 типа, гиперхолестеринемия, гипертензия).

## СВЯЗЬ «КИШЕЧНИК-МОЗГ»

Кишечная микробиота участвует в связи между кишечником и головным мозгом через различные пути и химические соединения.

Была четко установлена ее роль в созревании нейроэндокринной системы, которая контролирует стресс и регулирует эмоции.

Согласно некоторым исследованиям, дисбиоз может играть роль в патофизиологии расстройств ЦНС, например тревожных и депрессивных расстройств, расстройств аутистического спектра и некоторых нейродегенеративных заболеваний (болезни Паркинсона, Альцгеймера, РС).

[Источник]: Указ. соч. (стр. 5)

## ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ДОФАМИНА

Анализ микробиоты кишечника по секвенированию 16S rPHK позволил определить бактериальную флору у подростков с СДВГ. Для исследования кишечной микрофлоры и мозговых реакций на стимуляцию процессов поощрения у некоторых исследуемых независимо от начального диагноза использовали функциональную визуализацию. Исследование микробиоты выявило изменения, в частности увеличение количества *Bifidobacterium* у подростков с СДВГ. Эти бактерии преобладали в их кишечнике и имели ген, кодирующий циклогексадегидратазу – фермент, участвующий в синтезе фенилаланина, предшественника дофамина, способного проникать через гематоэнцефалический барьер.

Следствие: повышение уровня дофамина в головном мозге повышает риск неврологических нарушений.

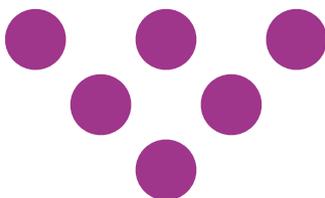
## НАРУШЕНИЕ МОТИВАЦИИ

Повышенная продукция моноаминов, спровоцированная кишечной микробиотой, коррелирует со снижением интенсивности работы нейронных механизмов ожидания поощрения в вентральном стриатуме, что также является маркером СДВГ. Эта связь была подтверждена визуализацией: исследуемые субъекты с дисбиозом кишечника продемонстрировали «нетерпимость к отложенному поощрению» (неспособность терпеть отсрочку в получении поощрения), что многими специалистами воспринимается как фундаментальный механизм данной патологии. Таким образом, микробиота кишечника, по-видимому, является но-

вым этиологическим фактором синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, поскольку ее состав оказывает прямое влияние на синтез циклогексадегидратазы. Возможная связь дисбиоза и СДВГ не исключается, однако требуются дальнейшие исследования для определения уровня взаимодействия, а также функционального влияния микробиоты на психические расстройства в целом (ОКР, фобии, тревожные расстройства...).

<sup>11</sup> Flo Cerdó T, Ruiz A, Suárez A, Campoy C. *Probiotic, Prebiotic, and Brain Development*. Nutrients. 2017 Nov 14;9(11). pii: E1247. doi: 10.3390/nu911247

<sup>12</sup> Aarts E, Ederveen T, Naaijen J, et al. *Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation*. PLoS One. 2017 Sep 1;12(9):e0183509. doi: 10.1371/journal.pone.0183509. eCollection 2017



### 3

## РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

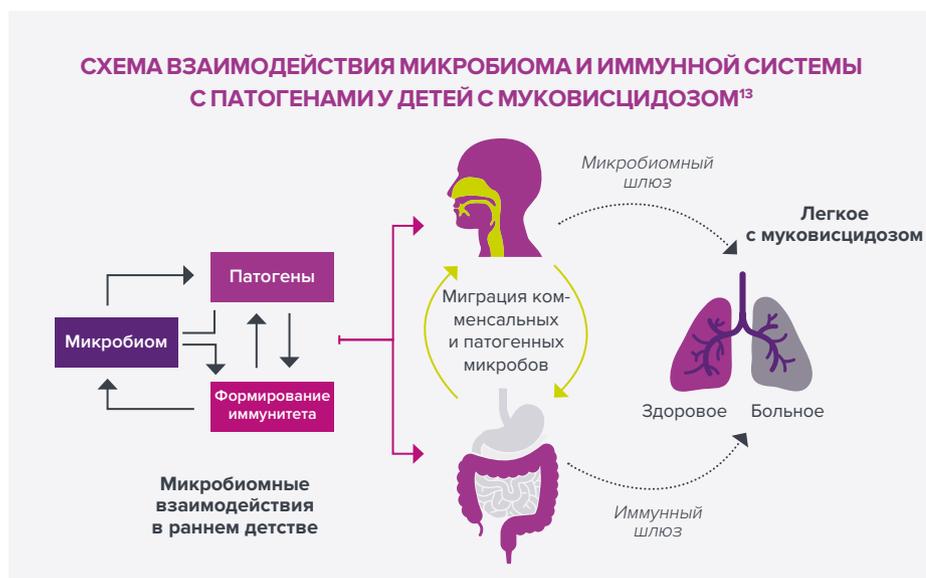
Известно, что у детей развитие муковисцидоза коррелирует с изменениями в микрофлоре дыхательных путей. Эта связь может помочь в понимании патогенетических механизмов других нарушений дыхательной системы. Более детальное исследование различной микробиоты может также помочь в разработке более узконаправленных и менее инвазивных методов оценки, диагностики и лечения.

### Микробиота респираторного тракта и инфекции легких, обусловленные муковисцидозом

Подробное исследование микробиоты дыхательных путей показывает особенности бактериальной флоры у детей с муковисцидозом. Это может помочь в определении факторов риска инфекций легких и повышении эффективности лечения пациентов.

#### БОЛЕЕ ПРОДВИНУТАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

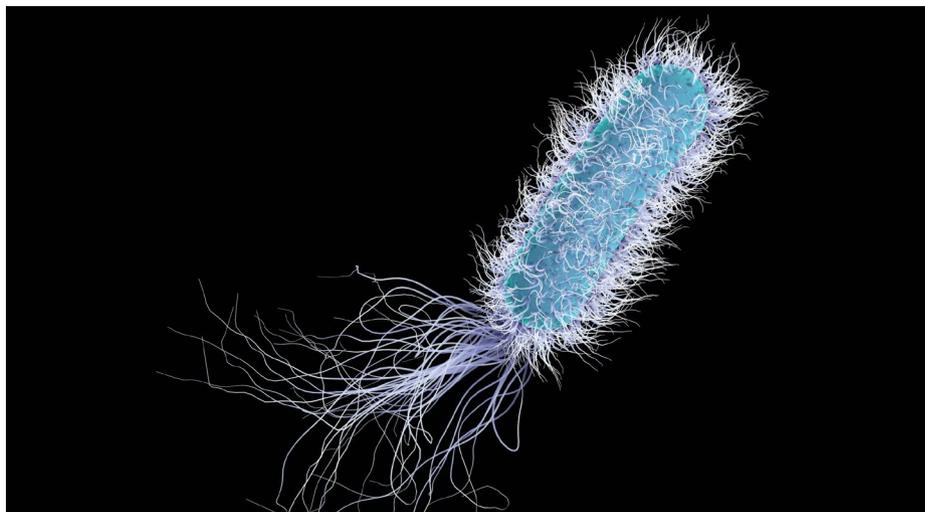
В детальное изучение микробиоты дыхательных путей человека вносят свой вклад современные методы исследования в области молекулярного скрининга, секвенирования и метагеномного анализа. Растущая точность исследований приводит к лучшему пониманию сложных взаимоотношений между разными видами микроорганизмов и дыхательной системой человека – как здорового, так и больного. В этом отношении муковисцидоз является показательным примером. Инфекции легких, которые играют определяющую роль в патогенезе этого заболевания, меняются с течением времени. Относительно доброкачественные инфекции в раннем детстве, вызванные золотистым стафилококком и гемофильной палочкой, могут смениться персистирующими инфекциями, вызванными грамотрицательными бактериями, например синегнойной палочкой, течение которых с возрастом становятся все более тяжелым. Данное прогрессирование сопровождается неблагоприятными изменениями в микробиоте дыхательных путей и вызывает вопрос: являются ли такие дисбиозы последствиями инфекционных эпизодов, или они способствуют их развитию?



<sup>13</sup> По Segal LN, Blaser MJ. *Harnessing the Early-Life Microbiota to Protect Children with Cystic Fibrosis*. J Pediatr. 2015 Jul; 167(1): 16–18.e1. Опубликовано онлайн 29 апреля 2015 г. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.03.055. С любезного разрешения редактора

## ВОПРОС РАЗНООБРАЗИЯ

В отсутствие ответа относительно причинной связи обзор литературы выявил различия между здоровой микробиотой дыхательных путей и микробиотой, измененной под действием муковисцидоза<sup>14</sup>. В первом случае микробиота разнообразна и характеризуется преимущественным наличием одного или двух родов бактерий из следующего списка: *Staphylococcus*, *Dolosigranulum*, *Corynebacterium*, *Haemophilus*, *Streptococcus* и *Moraxella*. В случае последних трех у пациента повышен риск развития острых респираторных инфекций. Напротив, у детей с муковисцидозом бактериальная микрофлора менее многочисленная и менее разнообразная, отмечается преобладание *Corynebacterium* и *Streptococcus*. Данный дисбиоз прогрессирует со временем и по мере усиления тяжести заболевания, и в терминальной фазе могут быть представлены всего один или два патогена.



Синегнойная палочка

## КАК УЛУЧШИТЬ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА

После получения новых данных о характеристиках и динамике микробиоты дыхательных путей у людей с муковисцидозом возник вопрос о связи дисбиоза и структурного и функционального развития инфекций легких. Подробное изучение

участвующих в этом механизмов может помочь в выявлении потенциальных патогенных или защитных факторов с целью улучшения подходов к профилактике и лечению.

## ЧЕЛОВЕКО-ГОДЫ, ЧИСЛО СМЕРТЕЙ И КОЭФФИЦИЕНТ СМЕРТНОСТИ ПО ВОЗРАСТНЫМ ГРУППАМ. ФРАНЦУЗСКИЙ РЕЕСТР МУКОВИСЦИДОЗА В ПЕРИОД С 1992–1996 ПО 2007–2011 гг.<sup>15</sup>

Возраст (годы)	1992–1996			1997–2001			2002–2006			2007–2011		
	ЧГ	Число смертей	Коэффициент смертности (%)	ЧГ	Число смертей	Коэффициент смертности (%)	ЧГ	Число смертей	Коэффициент смертности (%)	ЧГ	Число смертей	Коэффициент смертности (%)
0-4	2309,0	6	2,6	2712,7	6	2,2	4138,7	6	1,4	4870,4	6	1,2
5-9	2727,7	21	7,7	3478,8	11	3,2	3735,5	13	3,5	4401,1	3	0,7
10-14	2164,9	38	17,6	3537,6	52	14,7	4189,6	32	7,6	4107,1	16	3,9
15-19	1630,3	32	19,6	2787,5	58	20,8	3968,8	65	16,4	4295,9	50	11,6
20-24	978,0	39	39,9	1988,0	60	30,2	3007,9	74	24,6	3817,1	62	16,2
25-29	480,9	21	43,7	1205,2	57	47,3	2060,3	45	21,8	2841,1	64	22,5
30+	323,6	11	34,0	1187,8	51	42,9	2762,1	70	25,3	4758,3	107	22,5
<b>Итого</b>		<b>168</b>			<b>295</b>			<b>305</b>			<b>308</b>	

ЧГ: человеко-годы

<sup>14</sup> Frayman K, Armstrong D, Grimwood K, et al. *The airway microbiota in early cystic fibrosis lung disease*. *Pediatr Pulmonol*. 2017 Nov;52(11):1384-1404. doi: 10.1002/ppul.23782. Электронная публикация 16 августа 2017 г.

<sup>15</sup> Bouet S et al. *Cystic fibrosis mortality: analysis of the French registry data, 1992-2012*. *BEH*. 2015;38-39:710-7

## Микробиота полости носа: достоверный показатель тяжести бронхиолита

Тяжесть бронхиолита у новорожденных можно оценить путем исследования их назальной микробиоты. Это может стать альтернативным, более простым и менее инвазивным методом по сравнению с обычно используемой аспирацией содержимого носоглотки.



### АСПИРАТ ИЛИ МАЗОК?

При некоторых заболеваниях легких, как и при бронхиолите, анализ микробиоты верхних дыхательных путей является особенно значимым. Тяжесть заболевания находится в прямой зависимо-

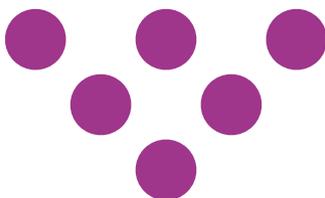
сти от местных микробных популяций. Следовательно, точное определение имеющихся микроорганизмов является крайне важным и требует качественного взятия образца. Стандартный протокол (аспират из носоглотки) дает хорошую

диагностическую и прогностическую эффективность. Данная процедура инвазивна и сложна для проведения у детей, особенно у новорожденных. Мазок из носа менее травматичен и более легок в исполнении и является разумной альтернативой. Его эффективность изучали<sup>16</sup> путем сравнения микробиоты носоглотки и полости носа у младенцев с бронхиолитом (состав/способность предсказать тяжесть эпизода воспаления). Обе техники взятия анализа оценивались на 815 детей, находящихся на стационарном лечении; бактериальная микрофлора анализировалась методом амплификации генов 16S рРНК.

### РАЗНАЯ МИКРОФЛОРА, ОДИНАКОВАЯ ПРОГНОСТИЧНОСТЬ

Анализ показал различие микробных популяций этих двух областей. Микробиоту полости носа в основном составляли бактерии рода *Staphylococcus* (40,8%), *Corynebacterium* (10,4%), *Moraxella* (9,3%), *Haemophilus* (7,4%), *Dolosigranulum* (5,2%), *Streptococcus* (5%) и *Enterobacter* (4,7%). Тогда как в микробиоте носоглотки преобладали представители рода *Moraxella* (30,7%), *Streptococcus* (30,5%) и *Haemophilus* (19,7%). Тем не менее, эти различия следует оценивать объективно: преобладание *Moraxella* или *Haemophilus* в полости носа также отмечается в носоглотке, благодаря этому две этих области подходят для предсказания тяжести бронхиолита. Дети с преобладанием *Haemophilus* в профиле имеют более высокий риск потребности в интенсивной терапии или продленной госпитализации ( $\geq 5$  дней). Тогда как пациенты с преобладанием в профиле *Moraxella* находятся в группе меньшего риска. Другие роды бактерий, однако, не обладают прогностической ценностью. Мазок из носа имеет много практических преимуществ, и, таким образом, может быть использован для оценки тяжести бронхиолита у младенцев как альтернатива взятию аспирата из носоглотки.

<sup>16</sup> Luna P, Hasegawa K, Ajami N, et al. *The association between anterior nares and nasopharyngeal microbiota in infants hospitalized for bronchiolitis*. *Microbiome*. 2018 Jan 3;6(1):2. doi: 10.1186/s40168-017-0385-0



## 4

# НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Была установлена тесная взаимосвязь между нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей и кишечной микробиотой. Состав кишечной микробиоты влияет на риск развития определенных расстройств, и наоборот, дисбиоз, вызванный расстройствами со стороны ЖКТ, может способствовать прогрессированию, усилению тяжести или увеличению частоты обострений основного заболевания. Целью исследований является лучшее изучение этиопатогенеза с целью разработки новых вариантов лечения и профилактики.

## Инфекционная диарея и кишечная микробиота

**Борьба с инфекционной диареей является приоритетной для системы здравоохранения в развивающихся странах, поскольку в этих регионах данная патология занимает второе место среди причин детской смертности. Частью этой борьбы является описание микробиоты кишечника и ее дисбиозов, и это может помочь в разработке индивидуального подхода к лечению.**



### РИСКИ, СВЯЗАННЫЕ С ДИАРЕЕЙ

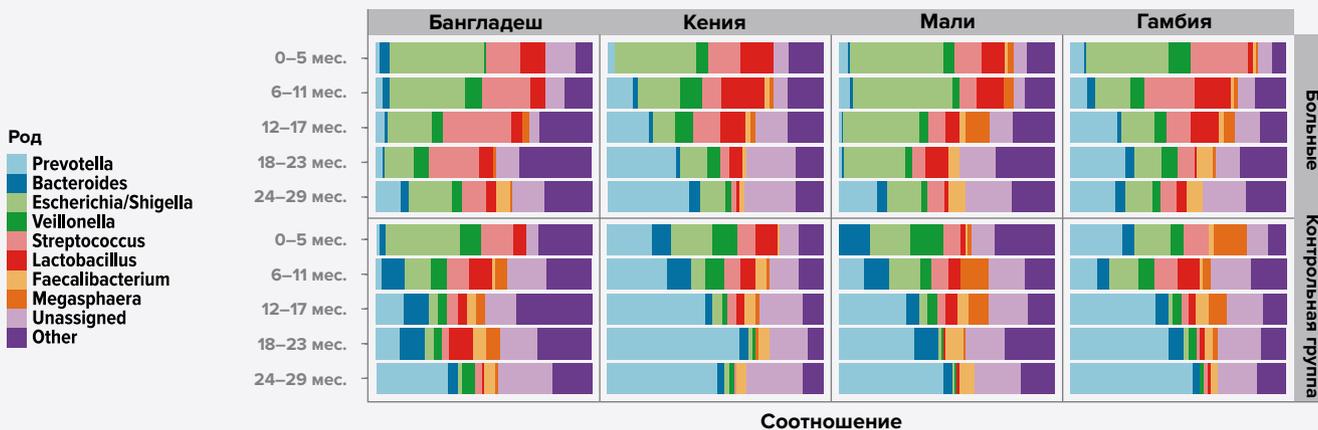
Рецидивирующие или продолжительные эпизоды диареи повышают риск недостаточности питания и задержки роста. Они также могут вызывать ряд сопутствующих заболеваний: когнитивные расстройства, сердечно-сосудистые заболевания, нарушение толерантности к глюкозе и т. д. Несмотря на постоянное снижение показателя, от диареи в мире каждый год умирает около 525 000 детей в возрасте до 5 лет. Определение этиологии диареи является приоритетным в здравоохранении, однако требуется углубленное изучение большого разнообразия ее типов и возможных причин, особенно в отношении связи с микробиотой кишечника. Недавнее исследование, проведенное во Вьетнаме, дало новые данные для дальнейшего изучения инфекционной диареи. В нем была описана бактериальная микрофлора 145 детей с диареей и 54 детей из группы контроля<sup>17</sup>.

### БЫЛИ ОПРЕДЕЛЕНЫ ВОЗБУДИТЕЛИ

Бактериальный анализ образцов кала выявил, что у детей с диареей преобладает четыре основных типа бак-

<sup>17</sup> Florez P, Jie S, Pham Thanh D, et al. *Assessing gut microbiota perturbations during the early phase of infectious diarrhea in Vietnamese children.* Gut Microbes. 2017 Aug 2:1-17. doi: 10.1080/19490976.2017.1361093

**СРАВНЕНИЕ СОСТАВА МИКРОБИОТЫ КАЛА У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ДИАРЕЕЙ И ЗДОРОВОЙ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОВОДИЛОСЬ В ЧЕТЫРЕХ РАЗВИВАЮЩИХСЯ СТРАНАХ<sup>18</sup>**

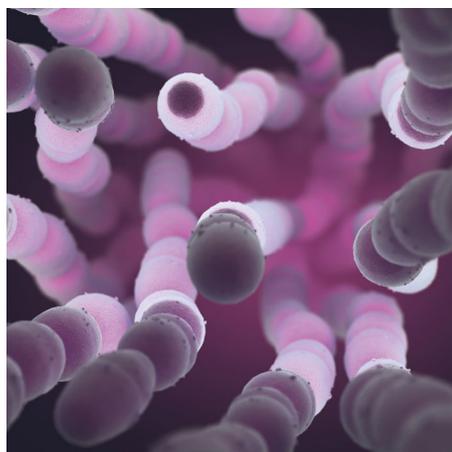


терий: *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Streptococcus* и *Escherichia*. Первые две группы обычно не вызывают симптомов и близки по составу к микробиоте детей контрольной группы. Преобладание *Streptococcus* и *Escherichia* в микробиоте детей с наиболее тяжелыми симптомами подтверждает результаты ранее проведенных исследований, согласно которым данные микроорганизмы повышают риск развития нарушений со стороны желу-

дочно-кишечного тракта. Также во всех категориях наблюдалось уменьшение количества бактерий. Были затронуты девятнадцать таксонов (в основном принадлежащих к отрядам *Clostridiales* и *Erysipelotrichales*), особенно *Blautia hansenii*, которая известна способностью продуцировать важные для гомеостаза короткоцепочечные жирные кислоты<sup>19</sup>.

**ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ВОСПРИИМЧИВОСТЬ**

На ранней стадии инфекционной диареи на состав бактериальной микрофлоры влияют возраст, нутритивный статус, кормление грудным молоком и этиология. *Streptococcus* чаще бывают у детей раннего возраста (до 2 лет) при бактериальных инфекциях, тогда как *Escherichia* встречается у более старших детей и/или у детей с плохим нутритивным статусом. Эта развернутая характеристика является частью анализа комплексных влияний инфекционной диареи на кишечную микробиоту и дает направление на поиск новых подходов к лечению.



*Streptococcus*

**ДИАРЕЯ В ЦИФРАХ**

**Определение:** дефекация три или более раз в день размягченным или жидким стулом

- острая водянистая диарея продолжается несколько часов или дней;
- водянистая и кровавая диарея, или дизентерия;
- упорная диарея (14 и более дней подряд).

● В мире у детей в год происходит 1,7 миллиарда случаев диареи.

● 2-я причина смертности и основная причина нарушения питания у детей младше 5 лет

● 525 000 смертей в год в мире у детей младше 5 лет

[Источник]: ВОЗ

<sup>18</sup> Pop M, Walker AW, Paulson J, et al. *Diarrhea in young children from low-income countries leads to large-scale alterations in intestinal microbiota composition.* Genome Biol. 2014; 15(6): R76. Опубликовано онлайн: 27 июня 2014 г. doi: 10.1186/gb-2014-15-6-r76

<sup>19</sup> Короткоцепочечные жирные кислоты. Они являются продуктами ферментации углеводов (органические анионы и насыщенные жирные кислоты), выделяемыми анаэробными бактериями в толстом кишечнике

# Вызывает ли кишечный дисбиоз упорную диарею?

Упорная диарея – это основная причина детской смертности, но ее происхождение остается спорным. Много ответов по поводу этого заболевания с неясным патогенезом может дать гипотеза о составе кишечной микробиоты.

## ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ УПОРНАЯ ДИАРЕЯ ИНФЕКЦИОННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ...

Упорная диарея – это особая форма заболевания, которая определяется, если эпизод длится более 14 дней (при продолжительности более 30 дней она называется «хроническая диарея»). Определен коэффициент смертности по причине упорной диареи (54% всех смертей от диареи), но ее патогенез до сих пор недостаточно изучен: является ли она прогрессированием острой диареи или самостоятельным заболеванием? Литературный обзор<sup>20</sup> показал, что большинство авторов считают упорную диарею инфекционным заболеванием, вызванным заселением кишечника патогенными бактериями, за которым следует острый

или иной эпизод. Такому заселению может способствовать недостаточное питание и другие факторы (в особенности воздействие антибиотиков), которые могут вызывать дисбиоз кишечника.

## ...ИЛИ ОНА ВОЗНИКАЕТ ИЗ-ЗА МИКРОБНОГО ДИСБИОЗА?

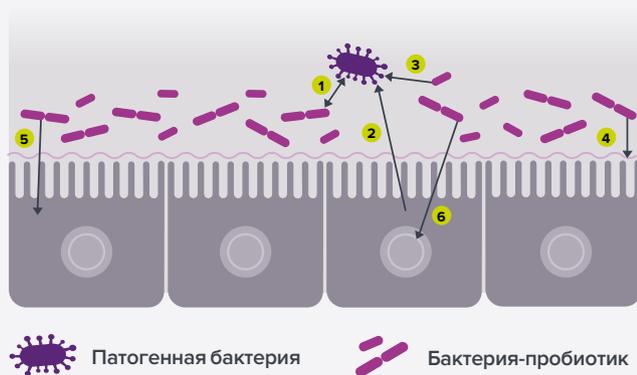
Среди других этиологических гипотез набирает силу гипотеза бактериальной вспышки. Она возникла благодаря наблюдению, что в присутствии повышенного количества комменсальных бактерий, особенно кишечной палочки, нарушается абсорбция лактозы. Связь дисбиоза кишечника, количества *E. coli* и персистирующей диареи может дать некоторые ответы, проясняющие патогенез. Например, некоторые пробиотики оказались

эффективными в снижении продолжительности острой диареи и упорной диареи<sup>21</sup> у детей<sup>22</sup>.

## УСТАНОВЛЕННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Анализ научной литературы дает схематическую модель патогенеза заболевания. Первая группа факторов риска включает очень юный возраст (до 1 г., риск x 3), недостаточное питание (риск x 2) и малый вес при рождении (риск x 1,8). Вторая группа включает инфекции в предыдущем месяце (риск x 2) и упорную диарею в анамнезе (риск x 3–6). Третья группа включает особенности питания (рацион, заменители грудного молока...), которые могут увеличить риск в 4 раза. Были выявлены и другие факторы, в том числе прием антибиотиков. Потенциальные этиологические факторы и подтвержденные факторы риска подчеркивают важность тесного взаимодействия между педиатрами, гастроэнтерологами, диетологами и биологами. Междисциплинарные связи могут помочь лучше узнать связь между инфекцией, пищевыми привычками и патогенными и комменсальными микроорганизмами.

## СХЕМАТИЧЕСКОЕ ИЗОБРАЖЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРОБИОТИКОВ И КИШЕЧНОГО ЭПИТЕЛИЯ<sup>23</sup>



- 1 Конкурентное препятствование адгезии патогенных бактерий
- 2 Стимуляция защитного гуморального иммунного ответа
- 3 Противомикробное действие, например изменение pH путем продуцирования бактериоцинов
- 4 Улучшение барьерной функции слизи путем препятствования ее высыханию
- 5 Синтез полиаминов, обладающих трофическим действием, через стимуляцию пролиферации и дифференциации клеток эпителия
- 6 Подавление воспалительной реакции через действие на сигнальные пути (например, NF-κB или MAP-киназный путь)



Патогенная бактерия



Бактерия-пробиотик

<sup>20</sup> Sarker S, Ahmed T, Brüßow H. *Persistent diarrhea: a persistent infection with enteropathogens or a gut commensal dysbiosis?* Environ Microbiol. 2017 Oct;19(10):3789-3801. doi: 10.1111/1462-2920.13873. Электронная публикация 14 сентября 2017 г.

<sup>21</sup> Dinleyici EC, Kara A, Ozen M, Vandenplas Y. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in different clinical conditions. Expert Opin Biol Ther. 2014;14:1593-609

<sup>22</sup> Basu S, Chatterjee M, Ganguly S, Chandra PK. *Effect of Lactobacillus rhamnosus GG in persistent diarrhea in Indian children: a randomized controlled trial.* J Clin Gastroenterol. 2007 Sep;41(8):756-60

<sup>23</sup> По Girardin M, Frossard JL. *Place des probiotiques dans le traitement des maladies inflammatoires intestinales.* Rev Med Suisse 2012; volume 8. 1674-1678

## ПРОФЕССОР ОЛИВЬЕ ГУЛЕ



Профессор Оливье Гуле – заведующий отделением гастроэнтерологии, гепатологии и питания детской больницы Некер в Париже, Франция. Помимо прочего, в сферу его научных интересов входит становление микробиоты кишечника с рождения. Эта научная область позволяет установить факторы, которые могут изменить или нарушить раннюю колонизацию и изучить ее влияние на возникновение конкретной патологии.

## НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ: НЕОБХОДИМОСТЬ ДЕЙСТВОВАТЬ

# К

акие основные нарушения со стороны ЖКТ, затрагивающие микробиоту, встречаются у детей?

Я насчитал пять. Первые два – это инфекционные (или постинфекционные) заболевания, связанные с инвазией патогенных организмов, и воспалительные заболевания кишечника, которые возникают из-за конфликта иммунной системы и комменсальных бактерий. Но кишечная микробиота также участвует в формировании пищевой аллергии, функциональных расстройств (синдрома раздраженного кишечника, запора), а также ожирения. Является ли кишечный дисбиоз причиной или следствием заболеваний – еще предстоит установить. Любое изменение микробиоты вероятно приводит к функциональным или даже органическим изменениям, и наоборот. Проще говоря, мы считаем, что инфекции могут вызывать дисбиоз и хронические воспалительные заболевания кишечника, а также могут быть вызваны дисбиозом. Механизмы, участвующие в аллергиях, не до конца ясны, но они могут развиваться даже до созревания иммунной системы, тогда как последующие или продолжительные изменения могут приводить к функциональным нарушениям ЖКТ и ожирению...

Данная проблема особенно распространена во Франции?

Эти наблюдения не подлежат сомнению, но они относятся не только к Франции. Встречаемость вышеупомянутых заболеваний выросла за последние 20 лет, и, как мне кажется, это можно назвать «эпидемией». Что изменилось? Количество кесаревых сечений, назначений антибиотиков и антацидов.

**«Нам нужно принять истинную «культуру профилактики», которая включает в себя защиту микробиоты кишечника»**

Также играют роль наши пищевые привычки и состав пищи, которую мы едим, особенно консерванты. Все эти факторы участвуют в повреждении кишечной микробиоты. Не стоит делать слишком простых выводов, но нужно иметь в виду, есть много исследований и аргументов, связывающих эти изменения со значительным ростом числа определенных заболеваний детского возраста. Эта проблема еще более важна для педиатрии, поскольку то, что происходит во время рождения и в раннем детстве имеет длительное влияние на состав микробиоты и отдаленные последствия для здоровья человека.

#### Как мы можем исправить эту ситуацию и улучшить лечение пациентов?

Врачи считают, что необходимо найти более простые и дешевые методы для метагеномного анализа кишечной микрофлоры. Таким методом может быть количественное сравнение состава микробиоты у одного и того же человека в разное время. Определение различий между «базовой микробиотой» и наблюдаемой в разные периоды течения заболевания может помочь установить патофизиологические механизмы и разработать индивидуальную или целевую терапию. Учитывая это, применение пробиотиков, по-видимому, эффективно при определенных кишечных расстройствах и заслуживает более глубокого изучения. Некоторые страны начинают интересоваться этой темой, но и Франция не должна оставаться в стороне, особенно в составе Европейского союза. Более того, нам нужно с поддержкой от органов государственной власти принять истинную «культуру профилактики», которая включает в себя защиту микробиоты кишечника. Это будет способствовать ограничению действия факторов риска, которые могут вызывать дисбиозы (кесарево сечение, антибиотики, антациды, нерациональное питание и т. д.), и уменьшит количество определенных заболеваний детского возраста. ●



Также смотрите  
наш сайт  
[bmi.biocodex.ru](http://bmi.biocodex.ru)





BIOCODEX   
*Microbiota Institute*

[bmi.biocodex.ru](http://bmi.biocodex.ru)