

О.К. Нетребенко

**КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И ХРОНИЧЕСКИЕ
НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**Кафедра госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, РФ

Процесс хронического воспаления лежит в основе большинства хронических неинфекционных болезней (ХНБ), таких как сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, диабет, астма, атопия и др. Именно эти заболевания являются основными причинами смерти людей, как в развитых, так и в развивающихся странах. Истоки процессов хронического воспаления и сопутствующих им ХНБ во многом связаны с состоянием кишечной микробиоты, закладка которой начинается на ранних этапах развития. Понимание механизмов, способствующих развитию процессов хронического воспаления, и поиск возможностей его предотвращения являются реальным способом снижения заболеваемости ХНБ и смертности, а также увеличения продолжительности жизни.

Ключевые слова: кишечная микробиота, хронические неинфекционные заболевания, хроническое воспаление, пробиотики.

Цит.: О.К. Нетребенко. Кишечная микробиота и хронические неинфекционные заболевания. *Педиатрия*. 2019; 98 (6): 147–154.

О.К. Netrebenko

**INTESTINAL MICROBIOTA AND CHRONIC
NONCOMMUNICABLE DISEASES**Hospital Pediatrics Department named after Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical
University, Moscow, Russia

The process of chronic inflammation is the basis of most chronic noncommunicable diseases (CND), such as cardiovascular disease, obesity, diabetes, asthma, atopy and others. These diseases are the main causes of death in both developed and developing countries. The origins of chronic inflammation processes and accompanying CND are largely related to intestinal microbiota state, which is formed in early stages of development. Understanding the mechanisms that affect the processes of chronic inflammation, and the search for ways to prevent it, are a real way to reduce CND incidence and mortality, as well as increase life expectancy.

Keywords: intestinal microbiota, chronic noncommunicable diseases, chronic inflammation, probiotics.

Quote: O.K. Netrebenko. Intestinal microbiota and chronic noncommunicable diseases. *Pediatrics*. 2019; 98 (6): 147–154.

Процесс хронического воспаления лежит в основе большинства хронических неинфекционных болезней (ХНБ), таких как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ожирение, диабет, астма, атопия и др. Именно эти заболевания являются основными причинами смерти людей, как в развитых, так и в развивающихся странах. Понимание механизмов, способствующих раз-

витию процессов хронического воспаления, и поиск возможностей его предотвращения являются реальным способом снижения заболеваемости ХНБ и смертности, а также увеличения продолжительности жизни.

Ожирение – процесс хронического воспаления в жировой ткани, является часто источником других ХНБ – диабета 2-го типа и хрониче-

Контактная информация:

Нетребенко Ольга Константиновна – д.м.н.,
проф. каф. госпитальной педиатрии
им. акад. В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Адрес: Россия, 117997, г. Москва,
ул. Островитянова, 1
Тел.: (916) 293-12-05,
E-mail: netrebenkolga@mail.ru
Статья поступила 17.09.19,
принята к печати 20.11.19.

Contact Information:

Netrebenko Olga Konstantinovna – MD., prof.
of Hospital Pediatrics Department n.a. Acad.
V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research
Medical University
Address: Russia, 117997, Moscow,
Ostrovityanova str., 1
Tel.: (916) 293-12-05,
E-mail: netrebenkolga@mail.ru
Received on Sep. 17, 2019,
submitted for publication on Nov. 20, 2019.

Продукты с противовоспалительным и провоспалительным потенциалом

Продукты с противовоспалительным потенциалом	Продукты с провоспалительным потенциалом
Зеленые листовые овощи, салаты	Животные жиры
Ярко-окрашенные фрукты	Молочные продукты
Авокадо, орехи (ω -3 и ω -9 жиры)	ω -6 жиры (кукурузное, подсолнечное, соевое масло)
Цельные злаки, бобовые	Обработанные продукты (гидрогенизированные масла, кукурузный сироп с высоким содержанием фруктозы)
Рыба холодных морей	Сахара, особенно рафинированные
Травы, специи, свежесваренный чай	«Мусорная» еда (junk food), сладкие газированные напитки, чипсы и др.

ского воспаления сосудистой стенки при ССЗ. Существует много работ, доказывающих развитие процессов воспаления при ожирении. Так, была показана инфильтрация жировой ткани макрофагами, лимфоцитами, гранулоцитами, продуцирующими провоспалительные цитокины, при ожирении у детей [1].

В классическом понимании ожирение развивается в случаях, когда потребление энергии у человека превышает ее расход. В процессе эволюции постепенно развивалась система регуляции энергетического баланса. На ранних этапах эволюции выживаемость человека зависела от возможности накопления энергетических резервов и быстрого восполнения энергии при ее потерях. Ряд механизмов контроля энергетического баланса, необходимых в доисторический период, потерял свою актуальность, но не изменил своего действия. Жир пищи является основным источником энергии, а, кроме того, именно жировой компонент придает пище наиболее приятный для человека вкус и аромат. Избыточное потребление насыщенных жирных кислот является одним из триггеров хронического воспаления.

В литературе появилось понятие «Алиментарный воспалительный индекс» (Dietary inflammatory index – DII), цель которого оценить в баллах общий воспалительный потенциал диеты человека [2], а также понять степень полезности тех или иных продуктов в отношении DII. На основании анализа, проведенного рядом авторов, определены продукты с противовоспалительным и провоспалительным потенциалом (см. таблицу) [3].

Рацион, содержащий высокое количество продуктов 2-й группы, увеличивает количество провоспалительных маркеров в крови, таких как С-реактивный протеин (CRP), фактор некроза опухоли (TNF α), интерлейкины 1 и 2 (IL1, IL2). Высокий DII связан с возрастанием риска ССЗ, метаболического синдрома, смертности [4]. Современные мета-анализы показывают, что для индивидуумов с наиболее высоким DII риск развития ССЗ на 35% выше, по сравнению с теми, кто потребляет рацион с низким DII [4, 5]. Воспаление при ожирении способствует развитию инсулинорезистентности (ИР), увеличивает риск атеросклероза, рака и нейродегенеративных болезней [6].

Пути развития процессов хронического воспаления многообразны и многофакторны, однако одним из наиболее изученных путей является воздействие кишечной микробиоты (КМБ). Метаболические болезни (ожирение, диабет и др.) сопровождаются значимым изменением КМБ [7].

Как же связан высокожировой рацион с процессами воспаления и КМБ? Для ответа на этот вопрос обратимся к ранним работам P. Cani [8]. В его экспериментальных исследованиях одна группа мышей получала стандартный рацион, а вторая – рацион с повышенным содержанием насыщенных жиров. Оценивался уровень бифидобактерий (ББ) в обеих группах до начала исследования и в конце. Оказалось, что при использовании высокожирового рациона быстро увеличивается количество фирмикотов (лат. *Firmicutes*) – бактерий, вызывающих накопление жира в теле человека и животных, и снижается количество ББ, оказывающих на организм прямо противоположный эффект. Одновременно повышается уровень липополисахаридов (LPS), являющихся эндотоксином, который в классическом понимании представляет собой термостабильный компонент лизата грамотрицательных бактерий. Увеличение уровня эндотоксина в крови влечет за собой продукцию провоспалительных цитокинов.

Провоспалительные цитокины, наряду с хемокинами и простагландинами, являются медиаторами воспалительного процесса, вызывающими местный, а при высокой продукции – и системный воспалительный ответ. Было высказано предположение, что LPS являются фактором, вовлеченным в развитие не только процессов воспаления, но и метаболических нарушений [9]. Таким образом, потребление высокожировых продуктов увеличивает количество жирных кислот потенциально провоспалительного воздействия и вызывает дисбиоз с увеличением уровня LPS, что формирует метаболическую эндотоксемию. Поскольку LPS могут влиять на процессы воспаления во всех органах и системах организма, а также на метаболизм и состояние иммунной системы, следует по-новому оценить роль КМБ в отношении ХНБ.

Микробиологические исследования детей с ожирением показали значимое увеличение количества *Firmicutes* и снижение *Bacteroidetes*, с увеличением содержания короткоцепочеч-

ных жирных кислот (КЦЖК) [10]. Выявлена достоверная положительная корреляция избыточной массы тела (ИМТ) у детей и количеством *Firmicutes* (а также *Ruminococcaceae*) и отрицательная корреляция ИМТ с количеством *Bacteroidetes* ($p < 0,0001$). Исследования Skinner показали, что у детей с ИМТ и ожирением повышены показатели процессов воспаления: увеличено содержание CRP, повышено количество нейтрофилов [11]. Оценка риска увеличения CRP выше 1 мг/л показала значимые результаты у детей, начиная с 3-летнего возраста, с максимальными значениями в возрасте 9–14 лет и некоторым снижением в последующие годы жизни. Таким образом, первый путь развития ожирения – это избыточное потребление жиров, которое реализуется через нарушение КМБ.

mTOR (mechanistic target of rapamycin) и процессы хронического воспаления: связь с КМБ

mTOR – эволюционно возникшие сигнальные молекулы, которые, в зависимости от доступности нутриентов, контролируют пролиферацию клеток и гомеостаз. Адаптация клеток и тканей к изменению поступления нутриентов определяется комплексом молекул, регулирующих процессы анаболизма и катаболизма. В центре этой системы располагается комплекс mTOR (серин-треонин протеинкиназа) сигнальных молекул, регулирующих процессы метаболизма. В условиях высокого (достаточного) поступления нутриентов происходит активация mTOR, что является сигналом к активации процессов клеточного роста, пролиферации и дифференциации [12]. Активированные mTOR увеличивают синтез липидов в печени, блокируют β -окисление жирных кислот, увеличивают активность липопротеинлипазы (LPL), что ускоряет доставку липидов к периферическим органам за счет гидролиза VLDL (липопротеины очень низкой плотности) в LDL (липопротеины низкой плотности) и активирует мобилизацию и транспорт липидов. mTOR участвуют во всех этапах адипогенеза – превращении мезенхимных клеток в преадипоциты, созревании преадипоцитов, активации ядерных рецепторов PPAR γ [13].

Другая, очень важная, функция mTOR – сигнальная интеграция и регуляция иммунной системы. Повышение активности mTOR является сигналом к поляризации иммунных клеток в направлении Th1- и Th17-клеток, продуцирующих провоспалительные цитокины, обеспечивая мобилизацию воспалительного ответа, в т.ч. при хроническом воспалении. В то время как снижение активности mTOR вызывает повышение экспрессии генов, продуцирующих фактор транскрипции FOXP3, и поляризацию в направлении T-регуляторных лимфоцитов (Treg) – центральных регуляторов иммунного ответа, обеспечивающих иммунологическую толерантность, контроль силы и продолжительности иммунного ответа через регуляцию функции T-эффекторных клеток [14].

Избыточная активация mTOR аминокислотами и факторами роста увеличивает продукцию эффекторных клеток и снижает продукцию Treg, что повышает риск развития аутоиммунных и аллергических болезней. Считают, что комплекс mTOR является ключевым регулятором и метаболической, и иммунной системы. С этих позиций можно рассматривать провоспалительные цитокины как метаболические гормоны [14]. Такие заболевания, как диабет 2-го типа, ожирение, артериальная гипертензия, рак, связаны с избыточной активацией сигнального комплекса mTOR. КМБ и секретируемые метаболиты могут влиять на активацию mTOR сигнальных путей. Например, пропионат снижает или ингибирует mTOR фосфорилирование (снижение активности и процессов воспаления) [15]. Также был показан прямой эффект влияния mTOR на состояние кишечного барьера и непрямой эффект на профиль иммунокомпетентных клеток, продукцию цитокинов. Развитие ожирения связано с избыточной активацией mTOR и сниженной активностью защитных сигнальных путей, способных снизить эту избыточную активность.

Таким образом, КМБ и высокая активация комплексов mTOR (mTORC1 и mTORC2) на сегодня являются главными инициаторами хронического воспаления. Провоспалительная направленность работы иммунной системы увеличивает риск развития хронического воспаления и связанных с ним метаболических болезней.

Механизмы влияния КМБ на развитие ожирения

1. Повышенная экстракция энергии

Количество энергии, выделяемой микробиомом кишечника при ферментации в толстой кишке, зависит от типа КМБ. По расчетам 10% ежедневных энергетических потребностей человека удовлетворяется за счет КМБ [16]. Считается, что при дисбиозе доминируют бактерии, способные к более высокой экстракции энергии из доступных источников. Ставшие классическими работы G. Livesey показали, что 50% (2 ккал/г) энергии, получаемой из глюкозы, становятся доступными после ферментации [17]. При ожирении в толстой кишке увеличивается общее содержание КЦЖК, повышается экспрессия генов, ответственных за метаболизм полисахаридов [18]. Всасывание повышенного количества КЦЖК в сочетании с избыточным питанием и гиподинамией приводит к избыточному накоплению энергии и ожирению [19]. Предполагают, что КМБ людей с ожирением содержит ферменты, наиболее эффективно расщепляющие остатки пищи, поступающие в толстую кишку. Это предположение активно обсуждается в современной литературе, однако пока окончательного вывода не сделано [18, 19].

2. Липополисахариды (LPS)

Известно, что у людей с ожирением содержание LPS повышается, что способствует развитию хронического воспаления. Однако увеличенное количество *Firmicutes* не должно приводить к

повышению уровня LPS, так как строение их клеточной стенки аналогично строению грамположительных бактерий и характеризуется отсутствием LPS [20]. Механизм повышения LPS при ожирении, вероятно, связан с нарушением проницаемости кишечной стенки, которое может быть обусловлено снижением экспрессии белков, входящих в состав плотных сочленений, обеспечивающих целостность кишечного барьера (окклюдинов, зонулина и клаудинов) [20]. Нарушение целостности кишечного эпителия влечет за собой транслокацию LPS, что многие считают первичным фактором развития воспаления и ИР [9, 21]. Поскольку, как было показано, LPS транспортируются в циркуляцию вместе с хилоломикронами, это частично объясняет, почему высокожировая диета увеличивает присутствие LPS в крови [22].

3. КМБ и индуцируемый голоданием адипозный фактор (FIAF) или ангиопоэтин-подобный белок 4 (ANGPTL4)

FIAF (fasting induced adipocyte factor) или ANGPTL4 (angiopoietin-related protein 4) является целевым геном для белков, активируемых рецептором пероксисомы (PPAR), он вырабатывается эпителиальными клетками толстого кишечника и печенью. FIAF/ANGPTL4 ингибирует LPS, что вызывает аккумуляцию жира в периферических тканях. КМБ способна подавлять FIAF/ANGPTL4 с результирующим увеличением LPL, что может быть одним из механизмов ожирения, вызванного кишечными бактериями [23]. В ряде работ было показано благоприятное действие ряда пробиотиков, способствующих повышению уровня FIAF/ANGPTL-4. Так, включение *L. paracasei* или *B. lactis Bb12* в рацион повышало уровень FIAF/ANGPTL-4 в кишечнике [24].

4. КМБ и 5'AMPK (5'аденозин монофосфат активируемая протеинкиназа)

В нескольких работах 20-летней давности было показано увеличение уровня AMPK в мышечной ткани и печени экспериментальных мышей-гнотобионтов. Повышение уровня AMPK сопровождалось усилением окисления жирных кислот и расхода энергии, что приводило к снижению жировых депо организма [25]. Также в экспериментальных исследованиях было показано, что КМБ снижает уровень AMPK и вносит, таким образом, свой вклад в накопление жира и развитие ожирения.

Из всего вышеизложенного можно заключить, что хроническое подострое воспаление, высокожировой рацион и метаболические нарушения вносят вклад в развитие ожирения. Все они в той или иной степени связаны с состоянием КМБ.

КМБ, хроническое воспаление и ИР

Первые экспериментальные работы, связывающие КМБ с инсулинорезистентным диабетом (Д2), появились в 2004 г. Клинические исследования, подтвердившие верифицированный дисбиоз у больных Д2, были опубликованы в 2010 г. [26]. В дальнейшем дисбиоз у больных Д2 был продемонстрирован в ряде других исследова-

ний. В экспериментальных исследованиях Cani было показано, как дисбиоз приводит к метаболической эндотоксемии, нарушению проницаемости кишечной стенки и процессам воспаления, с последующим развитием ожирения и инсулинорезистентного диабета. Дисбиоз изменяет состав КЦЖК у больных Д2 [8]. Бутират может благоприятно влиять на метаболизм за счет усиления митохондриальной активности, снижения метаболической эндотоксемии и активации кишечного глюконеогенеза [27]. У больных Д2 отмечается снижение бутират-продуцируемых бактерий, что неблагоприятно сказывается на процессах метаболизма, ухудшая течение болезни.

Сигнальные пути инсулина, как главного анаболического гормона, важны для метаболического гомеостаза. Следует отметить, что есть четкая связь воспаления и сигнальных путей инсулина. Провоспалительные цитокины способны ингибировать сигналы от рецепторов инсулина и, помимо этого, ряд нутриентов (например, циркулирующие липиды) способны ингибировать рецепторы инсулина. Снижение экспрессии рецепторов инсулина в адипоцитах уменьшает чувствительность клеток к инсулину, возникает состояние ИР. В ответ на ИР увеличивается функциональная активность β -клеток поджелудочной железы. При ИР β -клетки не могут компенсировать степень резистентности к инсулину, в связи с чем развивается дефицит инсулина, итогом чего становится Д2. Кроме того, сигнальные пути, традиционно считавшиеся метаболическими, могут влиять на иммунный ответ [28]. Например, активация ядерных рецепторов (PPARs), регулирующих углеводный и липидный обмен, может подавлять сигналы развития воспаления. Доказательствами воспалительной природы Д2 является повышение маркеров воспаления: увеличение содержания белков острой фазы воспаления, провоспалительных цитокинов [29].

КМБ, воспаление и риск развития ССЗ

ССЗ являются основной причиной смертности и сокращения продолжительности жизни практически во всех странах. Среди всех причин риска развития ССЗ в последние годы все более четко звучит роль КМБ и ее метаболитов в развитии этих состояний.

Дисбиоз КМБ вносит значительный вклад в развитие атеросклероза по двум направлениям: метаболически-независимый путь и метаболически-зависимый путь [30].

Метаболически-независимый путь – через процессы воспаления. Доказано, что дисбиотическое повышение уровня LPS увеличивает уровень провоспалительных цитокинов и ускоряет образование так называемых «пенных» клеток – основных компонентов атеросклеротических бляшек. Пенные клетки – это макрофаги, нагруженные избыточным количеством LDL. Дисбиоз также повышает проницаемость кишечного барьера, что позволяет еще большему количеству LPS проникать в сосудистое русло, увеличивать процессы

воспаления. Более того, в настоящее время формируется представление о том, что именно хроническое воспаление, а не уровень холестерина является основной причиной развития ССЗ [31].

Метаболически-зависимый путь. Важный путь катаболизма холестерина связан с желчными кислотами (ЖК). В отношении атеросклероза ЖК обладают двумя основными функциями: это главный путь элиминации холестерина и атеропротективное действие ЖК [32]. КМБ регулирует метаболизм ЖК путем активизации бактериальной гидролазы, которая необходима для формирования вторичных ЖК. Дисбиоз снижает активность бактериальной гидролазы, уровень вторичных ЖК, нарушает элиминацию холестерина и ускоряет образование атеросклеротических бляшек.

Образование триметиламина-N-оксида (ТМАО). ТМАО – это метаболит, происходящий из фосфатидилхолина и L-карнитина, поступающими с питанием. Оба предшественника ТМАО обычно содержатся в высокожировой пище. Более высокий базовый уровень ТМАО связан с риском поражения сердечно-сосудистой системы и может служить прогностическим фактором развития ССЗ [33]. КМБ участвует в образовании ТМАО с помощью ферментов, превращающих ТМА (неактивный метаболит) в активную форму – ТМАО. Более высокий уровень ТМАО связан с доминированием *Prevotella* энтеротипа.

Известно, что один из метаболитов КМБ (бутират) обладает атеропротективным и противовоспалительным действием. При дисбиозе наблюдается снижение числа бактерий, продуцирующих бутират. Снижение уровня бутирата и его противовоспалительного действия увеличивает адгезию моноцитов к воспаленному эндотелию сосудов [34].

Артериальная гипертензия. Дисбиоз способствует развитию артериальной гипертензии. В экспериментальных исследованиях показано, что высокая циркуляция эндотоксина увеличивает систолическое и диастолическое артериальное давление [35].

Дополнительным фактором является вклад КМБ в липидный обмен. В ряде исследований показано, что вариабельность состава КМБ влияет на уровень липидов крови. Некоторые виды КМБ (*Eggerthella*, *Pasteurellacea* и др.) связаны с уровнем триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности [36]. Есть данные, что КМБ может механически влиять на уровень липидов посредством изменения ЖК. Небольшая фракция бактериально модифицированных ЖК абсорбируется в кровеносное русло и может модулировать метаболизм липидов и глюкозы.

Таким образом, нарушения КМБ с развитием процессов хронического подострого воспаления лежат в основе патогенеза большинства ХНЗ.

Младенческие истоки развития хронического воспаления

Главными факторами, влияющими на состав и разнообразие КМБ, являются питание и анти-

биотикотерапия (АБТ). Однако в период раннего развития и становления КМБ существует возможность длительного перманентного нарушения состояния КМБ с увеличением риска развития процессов хронического воспаления и иммунозависимых заболеваний. Одна из первых работ в этом направлении показала, что снижение уровня ББ в кишечнике у детей в первые 6 месяцев жизни увеличивает избыточный вес и риск развития ожирения у детей в возрасте 7 лет [38]. В работе М. Azad et al. [39] выявлено, что дети, получавшие АБТ на первом году жизни, в возрасте 9 и 12 лет имели избыточный вес. Важно отметить, что наиболее достоверные данные касались мальчиков, но не девочек [39]. Эти данные повторялись в других исследованиях [40]. Мета-анализ по оценке связи АБТ у детей с риском развития избыточного веса и ожирения показал, что пренатальная АБТ увеличивала риск избыточного веса на 27%, АБТ в возрасте 6–12 мес – на 25%, причем риск появления избыточного веса для мальчиков увеличивался на 48%, для девочек – на 17% [40].

Становление здоровой КМБ у младенцев и детей раннего возраста может снизить риск развития ожирения в последующей жизни. Одним из реальных способов оздоровления КМБ является использование пробиотиков.

Изучение пробиотиков и их действия на организм человека началось сравнительно недавно, хотя первые научные данные о пользе ферментированного молока были представлены еще в начале прошлого века И.И. Мечниковым [41]. В наше время интерес к пробиотикам вызван необходимостью поиска мер борьбы с процессами хронического воспаления и иммуноопосредованными заболеваниями (аллергия, аутоиммунные заболевания, ХНЗ), а также полученными научными данными о влиянии КМБ на развитие иммунитета. Нарушение иммунного ответа, связанное с нарушенной колонизацией кишечника в младенчестве, по-видимому, можно предотвратить использованием пробиотиков.

Современные исследования доказали, что изменения КМБ у младенцев предшествуют развитию атопического дерматита [42]. На протяжении последних 20 лет проведено 25 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований по изучению пробиотических и лечебных свойств пробиотиков. В большинстве исследований в качестве пробиотика использовалась *L. rhamnosus*. Выявлено, что использование *L. rhamnosus* в последнем триместре беременности и после рождения ребенка достоверно снижало частоту случаев атопии у детей [43]. В аналогичном по дизайну исследовании по использованию *L. reuteri* также получен благоприятный результат снижения риска развития атопии у детей [45]. Исследование S. Rautava et al., в котором в период беременности использовалось сочетание *L. rhamnosus* + *B. longum*, показало статистически значимое снижение числа случаев атопии у детей [46]. Следует отметить, что, по данным М. Kalliomaki

et al., превентивный эффект пробиотиков сохранялся на протяжении 7 лет, однако наиболее статистически значимо он был выражен у детей, родившихся путем кесарева сечения [47]. По-видимому, профилактическое действие пробиотиков связано с характером КМБ, что подтверждено также данными других авторов [48].

Можно предположить, что нормализация КМБ, снижение дисбиоза даже на ранних этапах развития могут снизить риск развития хронического воспаления и связанных с ним заболеваний [49].

Представляют большой интерес экспериментальные исследования механизма действия пробиотиков. На культуре клеток кишечника было показано, что пробиотики (*L. rhamnosus*) предотвращают индуцированный провоспалительными цитокинами апоптоз энтероцитов кишечника. Более того, белки, продуцируемые этим пробиотиком (p40 и p75), увеличивают пролиферацию и рост клеток кишечника и обладают выраженным заживляющим действием на кишечную стенку [50].

Обобщая экспериментальные данные, можно отметить значимое влияние пробиотиков на функциональное состояние эпителиальных клеток, ответ Т-клеток, действие дендритных клеток, выделив следующие эффекты их влияния:

1) повышение целостности эпителиального барьера;

2) модуляция сигнальных путей взаимодействия КМБ и клеток кишечника в сторону снижения процессов воспаления;

3) индукция толерогенных дендритных клеток, снижающих уровень продукции IFN γ и повышающих продукцию регуляторного цитокина IL10;

4) индукция активности Т-регуляторных лимфоцитов (Treg) с повышением продукции регуляторных цитокинов лимфоцитами;

5) стимуляция продукции IgA [51, 52].

Механизмы действия пробиотиков связаны с их влиянием на экспрессию генов и процессы программирования. Одним из доказанных медитаторов действия пробиотиков являются КЦЖК, появляющиеся в результате ферментации компонентов рациона в толстой кишке. КЦЖК обладают действенным противовоспалительным эффектом, и их снижение наблюдается при воспалительных заболеваниях. Известно, что бутират повышает целостность эпителиального барьера кишечника за счет модуляции экспрессии белков, формирующих плотные сочленения. Кроме того, бутират известен как «эпигенетическое» лекарство, обладающее противоопухолевым действием, и предполагается, что противовоспалительное действие пробиотиков связано с продукцией КЦЖК [53]. В настоящее время появились данные о благоприятном действии пробиотиков на метаболический синдром у взрослых. По данным L.J. Vernini et al., использование *B. lactis* у больных с метаболическим синдромом позволило значимо снизить индекс массы тела, уровень общего холестерина и LDL [54].

Таким образом, данные многочисленных исследований показывают, что истоки процессов хронического воспаления и ХНЗ относятся к самым ранним этапам развития и связаны с характером питания младенца, нарушением здоровой колонизации кишечника на первом году жизни. Поэтому профилактические меры должны быть направлены на здоровье матери во время беременности, предупреждение дисбиоза и грудное вскармливание.

Финансирование: автор заявляет об отсутствии финансовой поддержки при написании статьи, о которой следует сообщить.

Конфликт интересов: автор подтверждает отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Netrebenko O.K.  0000-0002-3366-6824

Литература

1. Sharbati A, Osculati F, Silvagni D, Benati D, Galie M, Camoglio F, Rigotti G, Maffei C. Obesity and inflammation: evidence for an elementary lesion. *Pediatrics*. 2006; 117: 220–223. doi: 10.1542/peds2004-2854
2. Ruz-Canela M, Bes-Rastrollo M, Martinez-Gonzalez M. The role of dietary inflammatory index in cardiovascular disease, metabolic syndrome and mortality. *Intern. J. of Molecular Sciences*. 2016; 17: 1265–1281. doi: 10.3390/ijms17081265
3. Krieger JP, Cabaset S, Pestoni G, Rohrmann S, Faeh D; Swiss National Cohort Study Group. Dietary Patterns Are Associated with Cardiovascular and Cancer Mortality among Swiss Adults in a Census-Linked Cohort. *Nutrients*. 2018 Mar 7; 10 (3): pii: E313. doi: 10.3390/nu10030313.
4. Namazi N, Laijani B, Azadbakht L. Dietary inflammatory index and its association with the risk of cardiovascular diseases, metabolic syndrome and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Horm. Metab. Res*. 2018; 50 (5): 345–358. doi: 10.1055/a-0596-8204.
5. Shivappa N, Hebert J, Kivimaki M. Tasnime Akbaraly Alternative Healthy Eating Index 2010, Dietary Inflammatory Index and risk of mortality: results from the Whitehall II cohort study and meta-analysis of previous Dietary Inflammatory Index and mortality studies. *British J. of Nutrition*. 2017; 118 (3): 210–221. doi: 10.1017/S0007114517002719
6. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*. 2010; 140: 771–776. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.006
7. Ley R, Turnbaugh P, Klein S, Gordon J. Microbial ecology: human gut microbiota associates with obesity. *Nature*. 2006; 44: 1022–1023. <https://doi.org/10.1038/4441022a>
8. Cani P, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck A, Delzenne N, Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008; 57 (6): 1470–1481. doi: 10.2337/db07-1403.
9. Cani PD, Osto M, Geurts L, Everard A. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes*. 2012; 3 (4): 279–288. <https://doi.org/10.2337/db07-1403>
10. Riva A, Borgo F, Lassandro C, Verduci E, Morace G, Elisa Borghi E, David Berry. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environ Microbiol*. 2017 Jan; 19 (1): 95–105. doi: 10.1111/1462-2920.13463
11. Skinner A, Steiner M, Henderson F, Perrin E. Multiple markers of inflammation and weight status: cross-sectional analysis throughout childhood. *Pediatrics*. 2019; 125 (4): e801–e809. doi: 10.1542/peds.2009-2182
12. Laplante M, Sabatini D. mTOR signaling in growth

- control and disease. *Cell*. 2012; 149 (2): 274–293. doi: 10.1016/j.cell.2012/03.017
13. *Recoult S, Manning B*. The multifaceted role of mTOR in the control of lipid metabolism/ *EMBO Reports*. 2013; 14 (3): 242–251. doi: 10.1038/embor.2013.5
14. *Powell J, Delgoffe G*. The mammalian target of rapamycin (mTOR) provides a critical link between T cell differentiation, function and metabolism. *Immunity*. 2010; 33 (3): 301–311. doi: 10.1016/j.immuni.2010.09.002
15. *Noureldein M, Eid A*. Gut microbiota and mTOR signaling: insight on a new pathophysiological interaction. *Microbial Pathogenesis*. 2018; 118: 98–104. Doi.org/10.1016/j.micpath.2018.03.021
16. *Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI*. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005; 307 (5717): 1915–1920. doi: 10.1126/science.1104816
17. *Livesey G*. Energy values of unavailable carbohydrate and diets: an inquiry and analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1990; 51 (4): 617–637. doi: 10.1093/ajcn/51.4.617
18. *Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI*. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; 444 (7122): 1027–1031. doi: 10.1038/nature05414
19. *Khan M, Gerasimidis K, Edwards C, Guftar-Saikh*. The role of gut microbiota in the aetiology of obesity: proposed mechanism and the review of the literature. *J. of Obesity*. 2016; article ID735642: 27. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/735642>.
20. *Saad M, Santos A, Prada P*. Linking gut microbiota to obesity and insulin resistance. *Physiology*. 2016; 31: 283–293. doi: 10.1152/physiol.0004.2015
21. *Amar J, Chabo C, Waget A, Klopp P, Vachoux C, Bermudez-Humaran LG, Smirnova N, Berge M, Sulpic T, Lahtinen S, Ouwehand A, Langella P, Rautonen N, Sansonetti PJ, Burcelin R*. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of Type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol. Med*. 2011; 3: 559–572. doi: 10.1002/emmm.201100159
22. *Heinao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, Thaiss CA, Kau AL, Eisenbarth SC, Jurczak MJ, Camporez JP, Shulman GI, Gordon JI, Hoffman HM, Flavell RA*. Inflammation-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*. 2012; 482: 179–185. <https://doi.org/10.1038/nature10809>
23. *Kim KA, Gu W, Lee IA, Joh EH, Kim DH*. High fat diet-induced gut microbiota exacerbates inflammation and obesity in mice via the TLR4 signaling pathway. *PLoS One*. 2012; 7: e47713. doi: 10.1371/journal.pone.0047713
24. *Aronsson L, Huang Y, Parini P, Korach-André M, Håkansson J, Gustafsson JÅ, Pettersson S, Arulampalam V, Rafter J*. Decreased fat storage by *Lactobacillus paracasei* is associated with increased levels of angiopoietin-like 4 protein (ANGPTL4). *PLoS ONE*. 2010; 5 (9): 1–7. doi: 10.1371/journal.pone.0013087.e13087
25. *Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI*. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101: 15718–15723. doi: 10.1037/pnas.0407076101
26. *Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreassen AS, Pedersen BK, Al-Soud WA, Sørensen SJ, Hansen LH, Jakobsen M*. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*. 2010 Feb 5; 5 (2): e9085. doi: 10.1371/journal.pone.0009085
27. *Sato J, Kanazawa A, Watada H*. Type 2 diabetes and bacteremia. *Annals of Nutrit. & Metab*. 2017; 71 (Suppl. 1): 17–22. doi: 10.1159/000479919
28. *Hotamisligil G, Erbay E*. Nutrient sensing and inflammation in metabolic disease. *Nat. Rev. Immunol*. 2008; 8 (12): 923–933. doi: 10.1038/nri2449
29. *Donovan M, Shoelson S*. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat. Rev. Immunol*. 2011 Feb; 11 (2): 98–107. doi: 10.1038/nri2925
30. *Lau K, Srivatsav V, Rizwan V, Nashed A, Liu R, Shen R, Akhtar M*. Bridging gap between gut microbial dysbiosis and cardiovascular disease. *Nutrients*. 2017; 9: 859–876. doi: 10.3390/nu9080859
31. *Tsupras A, Lordan R, Zabetakis I*. Inflammation, not a cholesterolol, is a cause of chronic diases. *Nutrients*. 2018; 10: 604–634. doi: 10.3390/nu100506004
32. *Jones ML, Martoni CJ, Parent M, Prakash S*. Cholesterol-lowering efficacy of a microencapsulated bile salt hydrolase—Active *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 yoghurt formulation in hypercholesterolaemic adults. *Br. J. Nutr*. 2012; 107: 1505–1513. doi: 10.1017/S0007114511004703
33. *Tang WHW, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, Wu Y, Hazen SL*. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. *N. Engl. J. Med*. 2013; 368: 1575–1584. doi: 10.1056/NEJMoa1109400
34. *Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, Tremaroli V, Fagerberg B, Petranovic D, Bäckhed F, Nielsen J*. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat. Commun*. 2012; 3: 1245. doi: 10.1038/ncomms2266
35. *Savoia C, Schiffrin EL*. Inflammation in hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2006; 15: 152–158. doi: 10.1097/01.mnh.0000203189.57513.76
36. *Allayee H, Hazen SL*. Contribution of Gut Bacteria to Lipid Levels: Another Metabolic Role for Microbes? *Circ. Res*. 2015; 117: 750–754. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115
37. *Jones ML, Martoni CJ, Ganopoulosky JG, Labbé A, Prakash S*. The human microbiome and bile acid metabolism: Dysbiosis, dysmetabolism, disease and intervention. *Expert. Opin. Biol. Ther*. 2014; 14: 467–482. doi: 10.1517/14712598.2014.880420.307409
38. *Kalliomaki M, Collado C, Salminen S, Isolauri E*. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am. J. Clin. Nutr*. 2008; 87: 534–538. doi: 10.1093/ajcn/87.3.534
39. *Azad M, Bridgman S, Becker A, Kozirsky A*. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int. J. of Obesity*. 2014; 28: 1290–1298. doi: 10.1038/ijo.2014.119
40. *Shao X, Ding X, Wang B, Li L, An X, Yao Q, Song R, Zhang J*. Antibiotic exposure in early life increases risk of childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrin*. 2017; 8: article 170. doi: 10.3389/fendo.2017.00170
41. *Макаров Г.А.* О дієтичеськомъ значеніи «кислаго молока» проф. Мечникова. Клиническія наблюденія изъ Санкт-Петербургскаго Морскаго Госпиталя. С.-Петербургъ: Изданіе К.Л. Риккера. Невскій пр., 14, 1907.
42. *Forno E, Onderdonk A, VcCracken J, Litonjua AA, Laskey D, Delaney ML, Dubois AM, Gold DR, Ryan LM, Weiss ST, Celedón JC*. Diversity of the gut microbiota and eczema in early life. *Clinical and Molecular Allergy*. 2008; 6: 11–20. doi: 10.1186/1476-7961-6-11
43. *Kalliomaki M, Antoine J, Herz U, Rijkers GT, Wells JM, Mercenier A*. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of allergic disease by probiotics. *J. of Nutr*. 2010; 140: 713S–721S. doi: 10.3945/jn.109.113761
44. *Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E*. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J. All. Clin. Immunol*. 2002; 109: 119–121.
45. *Abrahamsson T, Jacobsson T, Bottcher M, Fredrikson M, Jenmalm MC, Björkstén B, Oldaeus G*. Probiotics in prevention IgE-associated eczema: A double-blind randomized, placebo-controlled trial. *J. All. Clin. Immunol*. 2007; 119: 185–191. doi: 10.1016/j.jaci.2007.01.007
46. *Rautava S, Kainonen E, Salminen S, Isolauri E*. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *J. All. Clin. Immunol*. 2012; 130: 1355–1361. doi: 10.1016/j.jaci.2012.09.003
47. *Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E*. Probiotics during the 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J. All. Clin. Immunol*. 2007; 119 (4): 1019–1021. doi: 10.1016/j.jaci.2006.12.608
48. *Kuitunen M, Kukkonen K, Juntene-Backman T, Isolauri E*. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in caesarian-delivered children, but not in the total cohort. *J. All. Clin. Immunol*. 2009; 123: 335–341.
49. *West CE, Renz H, Jenmalm MC, Kozyrskyj AL, Allen KJ, Vuillermin P, Prescott SL*; in-FLAME Microbiome Interest Group. The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2015 Jan; 135 (1): 3–13; quiz 14. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.012
50. *Yan F, Cao H, Cover T, Whitehead R, Washington MK, Polk DB*. Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth. *Gastroenterol*. 2007; 132 (2): 562–575. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.022
51. *Rijkers G, Bengmark S, Enck P, Haller D, Herz U, Kalliomaki M, Kudo S, Lenoir-Wijnkoop I, Mercenier A, Myllyluoma E, Rabot S, Rafter J, Szajewska H, Watzl B, Wells*

J, Wolvers D, Antoine JM. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *J. Nutr.* 2010; 140: 671S–676S. doi: 10.3945/jn.109.113779

52. Licciardi P, Wong S, Tang M, Karagiannis TC. Epigenome targeting by probiotic metabolites. *Gut Pathogens.* 2010; 2: 24–29. doi: 10.1186/1757-4749-2-24.

53. Siato W, Robert W, Weizhong L. Transcriptome characterization by RNA-seq unravel the mechanisms of

butyrate-induced epigenomi regulation in bovine cells. *PLoS One.* 2012; 7 (5): e36940. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036940>

54. Bernini LJ, Simão ANC, de Souza CHB, Alfieri DF, Segura LG, Costa GN, Dichi I. Effect of *Bifidobacterium lactis* HN019 on inflammatory markers and oxidative stress in subjects with and without the metabolic syndrome. *Br. J. Nutr.* 2018 Sep; 120 (6): 645–652. doi: 10.1017/S0007114518001861

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-6-154-160
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-6-154-160>

Ю.С. Сергеев, Ю.И. Староверов, В.Г. Арсентьев, Н.П. Шабалов

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ИНФЕКЦИЮ *HELICOBACTER PYLORI* У ДЕТЕЙ С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, РФ



Роль *Helicobacter pylori* (Hp) в жизнедеятельности ребенка неоднозначна. Известна связь возникновения ряда желудочных (язвенная болезнь) и внежелудочных (идиопатическая тромбоцитопения и рефрактерная железодефицитная анемия) заболеваний с этой инфекцией. Однако у большинства инфицированных детей Hp остается индифферентным комменсалом, а в ряде случаев даже проявляет полезные для ребенка качества — повышает резистентность его организма к развитию иммунопатологических болезней (аллергические заболевания, целиакия, болезнь Крона). В обзоре с позиции доказательной медицины представлены современные рекомендации по диагностике и лечению Hp-инфекции у детей и подростков.

Ключевые слова: *H. pylori*, дети, подростки, польза, вред, диагностика, лечение.

Цит.: Ю.С. Сергеев, Ю.И. Староверов, В.Г. Арсентьев, Н.П. Шабалов. Современный взгляд на инфекцию *Helicobacter pylori* у детей с позиции доказательной медицины. *Педиатрия.* 2019; 98 (6): 154–160.

Yu.S. Sergeev, Yu.I. Staroverov, V.G. Arsentev, N.P. Shabalov

A MODERN VIEW ON *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION IN CHILDREN FROM THE PERSPECTIVE OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

The role of *Helicobacter pylori* (Hp) in child's life is ambiguous. There is a known relationship between a number of gastric (peptic ulcer) and extragastric (idiopathic thrombocytopenia and refractory iron deficiency anemia) diseases with this infection. However, in most infected children, Hp remains an indifferent commensal, and in some cases can be useful for a child – it increases body's resistance to the development of immunopathological diseases (allergic diseases, celiac disease, Crohn's disease). The review presents modern recommendations for the diagnosis and treatment of Hp-infection in children and adolescents from the perspective of evidence-based medicine.

Keywords: *H. pylori*, children, adolescents, benefit, harm, diagnostics, treatment.

Quote: Yu.S. Sergeev, Yu.I. Staroverov, V.G. Arsentev, N.P. Shabalov. A modern view on *Helicobacter pylori* infection in children from the perspective of evidence-based medicine. *Pediatrics.* 2019; 98 (6): 154–160.

Контактная информация:

Арсентьев Вадим Геннадиевич – д.м.н., проф. каф. детских болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ
Адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6А
Тел.: (812) 329-71-64, E-mail: rainman63@mail.ru
Статья поступила 28.12.18, принята к печати 20.11.19.

Contact Information:

Arsentyev Vadim Gennadievich – MD., prof. of Pediatric Diseases Department, S.M. Kirov Military Medical Academy
Address: Russia, 194044, St. Petersburg, Lebedeva str., 6A
Tel.: (812) 329-71-64, E-mail: rainman63@mail.ru
Received on Dec. 28, 2018, submitted for publication on Nov. 20, 2019