

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерство здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ФЕДОТОВА

Галина Викторовна

**КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ И ФАКТОРЫ РИСКА ОТКЛОНЕНИЙ
МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КИШЕЧНОЙ
МИКРОБИОТЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

3.1.21. Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук, профессор
Ирина Вениаминовна ВАХЛОВА

Екатеринбург – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....		4
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....		12
1.1. Современные аспекты роли микробиоты в организме человека.....		12
1.2. Особенности становления микробиоты кишечника у детей...		13
1.3. Факторы риска и клиническое значение нарушения микробиоты кишечника у детей.....		15
1.4. Методы диагностики микробиоты кишечника.....		20
1.5. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот		22
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....		34
2.1. Общая характеристика исследования.....		34
2.2. Методы оценки здоровья детей.....		36
2.3. Методы лабораторного обследования.....		38
Глава 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ ГРУПП НАБЛЮДЕНИЯ.....		42
3.1. Клинико-anamнестическая характеристика детей контрольной группы.....		42
3.2. Клинико-anamнестическая характеристика детей, перенесших резекцию кишечника на первом году жизни.....		47
3.3. Клинико-anamнестическая характеристика детей с аллергическими заболеваниями (основная группа II).....		60
Глава 4. МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И ФЕКАЛЬНЫЙ КАЛЬПРОТЕКТИН У ДЕТЕЙ ГРУПП НАБЛЮДЕНИЯ.....		65

4.1. Метаболическая активность микробиоты кишечника у детей контрольной группы.....	65
4.2. Метаболическая активность микробиоты кишечника у детей, перенесших резекцию кишечника (основная группа I) и детей с атопическим дерматитом (основная группа II).....	78
4.3. Сравнительная характеристика метаболической активности микробиоты кишечника у детей групп наблюдения в возрасте 3-х лет жизни.....	88
4.4. Определение уровня кальпротектина у детей основной группы I.....	92
Глава 5. ОЦЕНКА СВЯЗЕЙ МЕЖДУ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА.....	98
5.1. Перцентильное распределение значений короткоцепочечных жирных кислот в кале у детей групп наблюдения в первые 3 года жизни.....	98
5.2. Оценка взаимосвязи между клинико-анамнестическими показателями и метаболической активностью микробиоты кишечника у детей первого года жизни.....	103
5.3. Связь между показателями физического развития и уровнями короткоцепочечных жирных кислот в кале у детей основной группы I в возрасте 3-х лет.....	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	109
ВЫВОДЫ.....	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	125

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

На современном этапе развития медицины огромное внимание уделяется вопросам изучения микробиоты кишечника [10, 25, 36, 48, 81, 198]. Известно, что формирование микробиоты кишечника происходит еще в периоде внутриутробного развития и на ее становление оказывают влияние множество факторов [12, 24, 44, 53, 65, 106, 183, 194]. Особую роль приобретает знание вопросов становления и клинического значения микробиоты кишечника у детей раннего возраста [117]. Доказана роль микробиоты кишечника в патогенезе болезней кожи, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, эндокринных нарушений у детей и подростков [39, 72, 92, 104, 126, 181, 124]. Актуальным является вопрос диагностики нарушений состояния кишечной микробиоты. Внедрение новых методов исследования микрофлоры позволило получить принципиально новые данные о ее численности, видовом составе и функциональном значении [7]. Исследование активности микробиоты по спектру и уровню КЦЖК в фекалиях представляет собой один из методов диагностики функционального состояния микробиоты кишечника [3, 23]. КЦЖК являются важным фактором колонизационной резистентности, обеспечивая стабильность состава КМБ энергетическим материалом для эпителиоцитов, участвуют в пролиферации и дифференцировке эпителия [17, 35, 179]. Каждая КЦЖК образуется кишечными бактериями определенного вида в результате ферментации пищевых волокон, что позволяет судить о функциональной активности конкретных представителей кишечной микрофлоры [109, 164]. Клиническое значение КЦЖК показано при ФНК у детей раннего возраста [21, 58], при atopическом дерматите у детей [30]; доказано, что высокие уровни пропионата и бутирата в раннем возрасте связаны с защитой от формирования atopического процесса [175, 148]. Актуальным является вопрос оценки состояния КМБ у детей, угрожаемых по развитию дисбиотических нарушений. В свете

последних достижений хирургии новорожденных отмечается рост количества пациентов, перенесших резекцию части кишечника по поводу ВПР и некротического энтероколита. В связи с этим, изучение вопросов становления кишечного биоценоза в послеоперационном периоде и оценка роли метаболической активности КМБ в формировании здоровья на протяжении периода раннего детства должны внести определенный вклад в разработку схем наблюдения за данной категорией пациентов.

Таким образом, вопросы изучения метаболической активности кишечника у детей представляют научный и практический интерес, связанный с определением клинического значения уровней КЦЖК в кале у детей с различными заболеваниями. Все вышесказанное определило цель и задачи настоящего исследования.

Степень разработанности темы

Вопросы клинического значения КЦЖК обсуждаются научным сообществом на протяжении многих лет. Опубликованы данные о значении метаболической активности при патологии желудочно-кишечного тракта во взрослой популяции. Особенности метаболической активности кишечной микрофлоры у детей раннего возраста при отклонениях в состоянии здоровья в современных источниках литературы освещены недостаточно и представлены единичными исследованиями [21, 36]. Отсутствуют систематизированные данные о значениях КЦЖК в кале у здоровых детей в разные возрастные периоды, что затрудняет верификацию полученных результатов исследования функционирования кишечной микробиоты при изменениях в состоянии здоровья. В то же время изучение микробиоты кишечника по спектру и уровню КЦЖК в фекалиях представляет собой современный метод диагностики функционального состояния кишечной микробиоты [7]. Таким образом, изучение метаболической активности микробиоты кишечника у детей раннего возраста требует дальнейшего прицельного исследования.

Все вышесказанное определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

На основании изучения содержания короткоцепочечных жирных кислот в кале дать оценку связи между показателями здоровья и метаболической активности кишечной микробиоты и оптимизировать способ оценки ее отклонений у детей раннего возраста.

Задачи исследования

1. Провести клинико-anamнестический анализ состояния здоровья у детей первых 3-х лет жизни: детей, перенесших резекцию части кишечника на 1-м году жизни, детей с атопическим дерматитом.
2. Исследовать уровень короткоцепочечных жирных кислот в кале у детей групп наблюдения.
3. Определить предикторы нарушения метаболической активности микробиоты кишечника и дать оценку связи между отклонениями содержания короткоцепочечных жирных кислот в кале и показателями здоровья у детей первых 3-х лет жизни.
4. Оценить состояние метаболической активности микробиоты кишечника у детей, перенесших резекцию кишечника в зависимости от уровня кальпротектина.
5. На основании изучения содержания короткоцепочечных жирных кислот в кале разработать способ оценки метаболической активности микробиоты кишечника у детей раннего возраста.

Научная новизна

Определено содержание значений КЦЖК в кале у детей раннего возраста на 1-м, 2-м и 3-м годах жизни. Впервые проведено перцентильное распределение значений КЦЖК в кале у здоровых детей раннего возраста. Впервые показаны темпы физического развития и уровни метаболической активности КМБ у детей, перенесших резекцию кишечника на 1-м году жизни. Установлено, что половина здоровых детей (45-56%) на протяжении 3-х лет имеет средние значения спектра

КЦЖК (25-75‰) в кале, за исключением большего количества детей (73,3%) имевших средние значения пропионовой кислоты на 1-м году. У детей, перенесших резекцию кишечника на 1-м году жизни, более чем в половине случаев (69,6%) суммарное содержание кислот характеризуется повышенными значениями (более 75‰); доля детей со средними значениями (25-75‰) бутирата является значимо более низкой в сравнении со здоровыми детьми. У детей с атопическим дерматитом отмечены более высокая частота случаев (77,8%) нормального (25-75‰) содержания ацетата, тенденция к высокой частоте встречаемости высоких значений бутирата (более 75‰) и тенденцией к пониженному содержанию пропионата в кале в сравнении со здоровыми детьми.

Установлена общая тенденция в становлении метаболической активности кишечной микробиоты, выражающаяся в нарастании маркеров анаэробной флоры (C_3 , C_4), снижении маркеров облигатной флоры (C_2), нарастании анаэробного индекса для здоровых детей и детей, перенесших резекцию кишечника на первом году жизни, в динамике 1, 2 и 3-го года. Отмечен стабильный уровень суммарного содержания КЦЖК в кале на протяжении 3-х лет у здоровых детей. Показано, что дети, перенесшие резекцию кишечника, на протяжении 3-х лет имеют стабильно более высокий средний уровень суммарного содержания КЦЖК (Me) в кале в сравнении со здоровыми детьми.

Установлено, что в возрасте 3-х лет у детей, перенесших резекцию кишечника на 1-м году, отставание в физическом развитии (рост ниже среднего – SD -1 до -2, пониженное питание – SD -1 до -2) ассоциируется с увеличением содержания пропионата (25‰ и выше) и с низкой суммой кислот в кале (<25‰); нормальные референсные значения кальпротектина ассоциируются со средними значениями (25-75‰) ацетата и анаэробного индекса.

Установлена связь между частотой респираторных инфекций, перенесенных беременной женщиной, и суммарным содержанием КЦЖК (ОШ=9,75[1,22-77,73]); между видом родоразрешения и уровнем пропионата (ОШ=6,15[1,60-23,60]), характером вскармливания и ацетатом (AP,%=71,8[57,87-85,71]),

использованием антибактериальной терапии и содержанием бутирата (ОШ=13,89[2,97-68,99]) в кале у детей первого года жизни.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования расширяют теоретические представления о состоянии метаболической активности кишечной микробиоты у человека и пополняют базу данных о содержании КЦЖК в кале у детей раннего возраста. Сравнительная характеристика содержания КЦЖК у здоровых и больных детей подчеркивает клиническое значение метаболической активности кишечной микробиоты в динамике первых трех лет жизни. Перцентильное распределение значений КЦЖК в кале позволили говорить о нормальных уровнях КЦЖК, соответствующих перцентилю 10-90%, или $M \pm 2SD$ для детей 1, 2 и 3 года жизни. Установленные нормативы позволили выявить предикторы нарушения метаболической активности КМБ у детей раннего возраста. Предложенный способ оценки метаболической активности кишечной микробиоты (уведомление о приеме и регистрации заявки № 013469) позволит проводить анализ полученных результатов в соответствии с перцентильным распределением и определять зоны отклонений метаболической активности микробиоты кишечника по каждой КЦЖК, суммарному содержанию кислот и анаэробному индексу как интегральному показателю аэробной и анаэробной кишечной микробиоты. Разработанные оценочные таблицы перцентильного распределения значений КЦЖК дают возможность интерпретировать результаты ГЖХ-анализа как скринингового метода для определения микробиологических нарушений в кишечнике в короткие сроки в учреждениях практического здравоохранения.

Положения, выносимые на защиту

1. Метаболическая активность микробиоты кишечника у детей раннего возраста характеризуется нарастанием маркеров анаэробной флоры – пропионовой, масляной кислот, снижением маркеров облигатной флоры – уксусной кислоты и, соответственно, нарастанием АИ; стабильным уровнем

суммы кислот и изокилот в кале к концу 3-го года жизни. Отличительной особенностью у детей, перенесших резекцию кишечника, является высокий уровень суммы изокилот в кале на 1-м году и стабильно высокий уровень суммарного содержания кислот на протяжении всех 3-х лет; у детей с атопическим дерматитом - тенденция к низким показателям пропионата и к высокой частоте повышенных ($>75\%$), значений бутирата в кале.

2. Установлено, что половина детей в возрасте 1, 2 и 3 года жизни (45,33-73,33%) имеет показатели КЦЖК в пределах средних значений перцентильного распределения [25-75%] по отдельным кислотам, по анаэробному индексу и сумме кислот, что свидетельствует о возможности использования этих значений как нормальных. Уровень кальпротектина в пределах референсных значений ассоциируется со средними значениями ацетата и АИ [25-75%], что позволяет расценивать средние значения ацетата и АИ как маркеры отсутствия воспаления в кишечнике.

3. Предикторами, определяющими отклонения метаболической активности кишечной микробиоты у детей 1-го года жизни, являются острые респираторные инфекции во время беременности у матери, вид родоразрешения (кесарево сечение), характер вскармливания (грудное вскармливание) и использование АБТ у ребенка.

4. В возрасте 3-х лет у детей, перенесших резекцию кишечника, отставание в ФР (рост ниже среднего – SD -1 до -2, пониженное питание – SD -1 до -2) ассоциируется с увеличением содержания пропионовой кислоты [25% и выше] и с низкой суммой кислот в кале [$<25\%$].

Апробация работы

Основные результаты исследования были представлены на научно-практических конференциях (далее НПК) «Перинатальный Екатеринбург: итоги и перспективы» (06 - 07.11. 2015 г.), VII международной (XIV итоговой) НПК молодых ученых ЮУГМУ (г. Челябинск, 28.04.2016 г.), I Международной (71 Всероссийская) НПК молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы

современной медицинской науки и здравоохранения» (г. Екатеринбург, 13-15.04.2016 г.), XXII Объединённой Российской гастроэнтерологической неделе (г. Москва, 03-05.10.2016 г.), Уральском форуме «Современная лабораторная медицина для клинических решений» (г. Екатеринбург, 31.05-01.06.2019 г.), Всероссийской НПК с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» Четвертом конгрессе педиатров Урала (г. Екатеринбург, 23-24.09.2019 г.) , XXI, XXII, XXIII, XXIII Конгресс педиатров России с Международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 2019, 2020, 2021, 2022 гг.), Всероссийской НПК с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» (г. Томск, 01-02.10. 2021), VII Конгресс «Человек и лекарство. Урал – 2021» международном мастер-классе «Современные тренды детской хирургии» (г. Тюмень, 18-19.11.2021 г.), Республиканской НПК «Актуальные вопросы педиатрии» г. Уфа (18-19.11.2021), Онлайн-конференции «Педиатр-педиатру» Регионального отделения Союза педиатров России (г. Екатеринбург, 15.12.2021; 17.03. 2022), Международном круглом столе «Пограничные проблемы детской хирургии в педиатрии» (г. Самарканд, 2022 г.).

По теме диссертации опубликовано 24 печатных работ, из них 5 научных статей в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной комиссией (ВАК) Министерства науки и высшего образования РФ.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику работы ГАУЗ СО «ОДКБ». В соответствии с приказом № 781- п от 17.10.2021 г. на базе ГАУЗ СО «ОДКБ» открыт «Областной детский центр синдрома короткой кишки». Организован прием гастроэнтеролога в кабинете мониторинга за детьми, перенесшими оперативное вмешательство на кишечнике, с целью оценки нутритивного статуса и коррекции энтеральной поддержки на базе «Детского консультативно-диагностического центра» ГАУЗ СО «ОДКБ». Полученные данные используются

в учебном процессе для студентов и ординаторов кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Личный вклад соискателя в разработку темы

Автором самостоятельно проводилось формирование групп наблюдения, осуществлялось клиническое ведение пациентов, проводилась оценка клинико-anamnestических и лабораторных характеристик. Соискателем самостоятельно был организован процесс забора биологического материала и первого этапа исследования (пробоподготовки) к проведению газожидкостного хроматографического анализа. Автором сформирована электронная база данных, самостоятельно проведена статистическая обработка фактического материала с применением методов описательной и аналитической статистики с последующей интерпретацией полученных результатов. Автором подана заявка на получение патента на изобретение «Способ оценки метаболической активности микробиоты кишечника у детей раннего возраста».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 146 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 48 таблицами, 15 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 69 отечественных и 134 зарубежных автора.

Глава 1.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Современные аспекты роли микробиоты в организме человека

Кишечная микробиота человека в настоящее время является предметом пристального изучения ученых всего мира в связи с тем, что обеспечивает биохимическое, метаболическое, иммунологическое равновесие и колонизационную резистентность к инфекционным возбудителям, необходимые для поддержания гомеостаза человеческого организма [10, 25, 44, 30, 48, 192, 198]. На современном этапе развития медицины произошли значительные изменения в представлении о микробиоценозе различных экологических ниш человека [33, 40, 155]. Развитие современных методов диагностики позволило сделать революционные открытия в области изучения микробиома пищеварительного тракта [13]. В настоящее время известно, что КМБ в значительной степени обуславливает здоровье человека: микробные сообщества во многом определяют иммунный ответ и влияют на устойчивость к патогенам, участвуют в обмене практически всех макро- и микронутриентов [33, 114, 191, 195]. Несмотря на то, что на состав кишечной микрофлоры оказывают влияние многие экзогенные и эндогенные факторы, в целом, КМБ остается относительно стабильной по основному видовому разнообразию [4, 73, 98]. Значимым в поддержании КМБ, и в целом, здоровья человека является способность экосистемы восстанавливаться после повреждений [67]. В начале XX века термин «микрофлора» заменили термином «микробиом» для обозначения коллективных геномов микробиоты, включающий в себя грибы, бактерии, археи,

присутствующие на коже, конъюнктиве, в слюне, на слизистой оболочке полости рта и в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [20, 78, 125]. По топографии и видовому составу различают микробиом полости рта, дыхательных путей, кожи, урогенитального тракта и кишечника. Наиболее крупным микробиомом тела человека является кишечный [189]. Результаты исследований показали, что по составу микробиоты людей можно разделить на 3 энтеротипа, каждый из которых включает множество видов бактерий, независимо от места проживания, состояния здоровья или возраста [20, 63]. Популяции бактерий объединили в кластеры и назвали их по доминирующему роду. У первого энтеротипа преобладают *Bacteroides*, у второго - *Prevotella*, у третьего - *Ruminococcus*. Первый энтеротип (*Bacteroides*) отличается активностью в отношении гидролиза белков и углеводов. Приблизительно к 5–7 годам жизни происходит окончательное формирование энтеротипа. По литературным данным лица, относящиеся к первому энтеротипу, реже страдают атеросклерозом. Условно-патогенные бактерии рода *Prevotella* в процессе своей жизнедеятельности разрушают защитный слизистый покров, что может приводить к дефектам слизистой оболочки кишечника. *Ruminococcus* синтезируют фолиевую кислоту и витамин В₁₁, улучшают всасывание углеводов и повышают уровень сахара в крови. Таким образом, знание энтеротипа позволяет прогнозировать особенности обмена веществ и предрасположенность к конкретным заболеваниям [20, 73].

1.2 Особенности становления микробиоты кишечника у детей

Традиционно считалось, что в формировании КМБ ключевым моментом является «первичная колонизация кишечника», и формирование микробиоты происходит на протяжении 1-х месяцев жизни ребенка [33, 84]. Предложенное М. S. Cooperstock и А. J. Zedd, 1983г. деление на фазы подразумевало следующие этапы формирования микробиоты: I фаза — в течение 2-х двух недель от рождения происходит заселение кишечника стрептококками и *Escherichia coli*,

которые готовят среду для заселения на 4–7-й день *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*; II фаза соответствует периоду исключительно грудного вскармливания новорожденного ребенка и характеризуется ростом числа *Bifidobacterium*; III фаза продолжается от начала введения прикорма до полного прекращения кормления грудью; IV фаза продолжается до полного введения прикорма и формирования «взрослого» рациона [33, 84, 152]. В настоящее время термин «первичная колонизация» в отношении постнатального периода не совсем корректен. Многочисленные современные исследования доказали факт колонизации кишечника микроорганизмами околоплодных вод уже во время беременности [168]. Aagaard K. et al. опубликовали данные, свидетельствующие о наличии микроорганизмов в плаценте [196]. После рождения происходит более активное заселение кишечника. Выделяют 4 последовательные фазы становления КМБ: 1-я фаза от момента рождения до 2 недель жизни. В этот период спектр микроорганизмов представлен в основном кишечной палочкой и стрептококками; 2-я фаза зависит от характера вскармливания и длится до введения в рацион прикорма. В этой фазе происходит заселение бифидобактериями и лактобактериями, а также в небольших количествах представителями родов *Clostridium* и *Bacteroides*; 3-я фаза наступает от старта введения прикорма и продолжается до завершения грудного вскармливания и характеризуется увеличением численности представителей рода *Bacteroides*. По мере расширения рациона и уменьшения грудного молока увеличивается количество анаэробных грамположительных кокков (пептококков и пептострептококков) и бактериоидов; после завершения грудного вскармливания начинается 4-я фаза, для которой характерен относительно стабильный микробный состав, сохраняющийся в течение всей жизни человека [152]. Таким образом, состав кишечной микробиоты подвергается существенным изменениям на 1-м году жизни – от периода новорожденности до завершения грудного вскармливания. После рождения в первые несколько дней в КМБ преобладают *B. bifidum* и *Lactobacillus* и, вероятно, отражают микробиоту родовых путей матери [141]. В многочисленных исследованиях показано, что меконий не является стерильным и содержит

специфическую микробиоту с преобладанием бактерий типа Firmicutes [94, 172]. С конца первой недели жизни ребенка в КМБ начинают преобладать строгие анаэробы (бактероиды, клостридии и бифидобактерии), которые подавляют аэробную флору [44]. В российском исследовании [62] в качестве материала бактериологического исследования использовали ткани ЖКТ и брыжеечных лимфатических узлов плодов на 22-й и 24-й неделе гестации. Анализ данных продемонстрировал, что до 22-й недели гестации ткани плода стерильны, а с 24-й недели в желудке и кишечнике появляются бифидобактерии и кишечная палочка. Следовательно, микробиота плода формируется во II половине гестации вследствие бактериальной транслокации. К 2–5 годам состав, разнообразие и функциональные возможности КМБ у детей сходны с микробиотой взрослых [33]. Таким образом, формирование микробиоценоза кишечника происходит преимущественно на протяжении первого года жизни ребенка и зависит от многих факторов, начиная со здоровья матери [33].

1.3 Факторы риска и клиническое значение нарушений микробиоты кишечника у детей

Формирование микробиоты ребенка – мультифакторный процесс, на который оказывают влияние срок гестации, вид родоразрешения, характер вскармливания, факт приема антибактериальной терапии, санитарно-гигиенические условия окружающей среды и многие другие факторы [24, 44, 53, 65, 106, 111, 145, 183, 194]. На первых этапах формирования КМБ огромное значение имеет воздействие таких факторов, как осложненное течение беременности, недоношенность, оперативное родоразрешение, позднее прикладывание к груди или искусственное вскармливание с рождения, антибиотикотерапия [33, 41]. Состояние здоровья матери, ее питание и окружающая среда также оказывают влияние на состав кишечной микробиоты ребенка [160]. В настоящее время, благодаря изучению микробиоценозов плаценты и амниотических вод, учеными из Австралии была выдвинута научная

гипотеза о том, что ряд отклонений в течение беременности и преждевременные роды могут быть обусловлены вялотекущим микробным воспалением в полости матки [33, 168]. В одной из работ продемонстрированы доказательства внутриутробной бактериальной транслокации — проникновения бактерий из кишечника матери к плоду [128]. Немалую роль играет характер родоразрешения [36, 43]. В зависимости от особенностей микробного состава влагалища матери ребенок начинает свою жизнь со «знакомства» с определенным видовым набором микроорганизмов, что подчеркивает важность исследований микробиомов различных групп населения. Доказано, что кесарево сечение значительно изменяются характер и качество первичной микробной колонизации, что приводит к нарушению формирования КМБ и повышает риск развития аллергии у ребенка [38, 57]. Родоразрешение путем кесарева сечения приводит к необратимым изменениям в иммунной системе, поскольку ребенок, не проходя через родовые пути матери, не получает «микробного удара», активизирующего иммунную систему [54]. Естественные роды способствуют физиологической колонизации новорожденного, в то время как кесарево сечение нарушает процесс развития кишечной микрофлоры и приводит к нарушению ее разнообразия [74, 89]. Микробиота грудного молока у женщин, перенесших операцию кесарева сечения, менее разнообразна, чем у женщин после естественных родов, — стафилококки преобладают над бифидобактериями. Родоразрешение путем кесарева сечения не только нарушает микробный состав КМБ младенцев, но и влияет на обеспечение жизненно важного иммунитета детей, находящихся на грудном вскармливании. Доказано, что уровни Ig A в молозиве у женщин после оперативного родоразрешения (кесарева сечения) значительно ниже, чем у женщин после естественных родов [139]. В зарубежных исследованиях наблюдали задержку колонизации *Bifidobacteria* и *Bacteroides fragilis* у детей, рожденных путем кесарева сечения, по сравнению с младенцами, рожденными естественным путем, описана достоверная взаимосвязь между аномальной микробной колонизацией, оперативными родами и повышением частоты астмы, аутоиммунных и других заболеваний [127].

Существенные преимущества в отношении созревания иммунной системы ребенка и в формировании КМБ оказывает раннее прикладывание к груди матери и последующее грудное вскармливание [22, 33, 125]. Грудное молоко обеспечивает энтеральное поступление непосредственно после рождения ребенка не только идеального пищевого субстрата, но и целого комплекса иммунных факторов. Различия состава КМБ у детей, находившихся на естественном и искусственном вскармливании, доказаны как культуральным методом, так и на основании ПЦР-диагностики микробиома кишечника (анализ 16S рРНК) [33, 37, 49, 118, 161]. Известно, что при грудном вскармливании в кишечном биоценозе преобладают *Bacteroides*, а при искусственном — *Verrucomicrobia* и *Firmicutes*. Предполагается, что эти различия во многом обусловлены наличием специфических олигосахаридов в составе грудного молока [184]. Грудное молоко обеспечивает нормальный процесс формирования кишечной микробиоты в условиях транзитной незрелости моторной и секреторной функций, постнатального формирования иммунной системы кишечника [15]. Другим значимым фактором формирования кишечного микробиома является энтеромаммарная ось — система, которая обеспечивает транспорт бактерий из кишечника (будущей) матери в молочные железы. Первичным звеном являются дендритные клетки кишечника, захватывающие бактерии и транспортирующие их в местные лимфоидные фолликулы, где осуществляется выработка специфического Ig A [122]. Клетки эндотелия молочных желез синтезируют молекулы MAdCAM-1 во время беременности, обеспечивающие избирательное поступление в железу «запрограммированных» дендритных клеток, содержащих кишечные бактерии [163]. Существует теория, которая предполагает передачу микроорганизмов из полости рта ребенка в молочную железу матери с последующей выработкой в ее организме специфических антител и их поступлением в желудочно-кишечный тракт младенца [144]. Уменьшение количества грудного молока и переход на твердую пищу также играют важную роль в формировании бактериального разнообразия. После завершения грудного вскармливания в микробиоме кишечника ребенка появляются характерные для

взрослой популяции бактерии — представители типов Firmicutes, Bacteroidetes и класса Clostridia: Clostridium, Faecalibacterium, Ruminococcus, Roseburia, и Anaerostipes [93, 157]. При естественном вскармливании живые бактерии, содержащиеся в грудном молоке, выполняют роль пробиотиков, а неперевариваемые олигосахариды в составе углеводной фракции оказывают пребиотическое действие, являясь особой питательной средой для развития КМБ [156]. Наиболее физиологичный процесс формирования кишечной микробиоты отмечается у доношенных детей, рожденных естественным путем и находящихся на исключительно грудном вскармливании. Следы микроорганизмов, в том числе микробные ДНК и клеточные структуры кишечных бактерий, были обнаружены в плаценте, амниотической жидкости и плодных оболочках при физиологически протекающей доношенной беременности до начала родов при отсутствии разрыва плодных оболочек [77, 130, 169, 173]. В тоже время, недоношенность, оперативные роды, неоднократное применение антибиотиков на первом году жизни, а также искусственное вскармливание могут негативно повлиять на раннюю микробную колонизацию и состояние здоровья ребенка в последующем [66].

Назначение антибактериальной терапии широкого спектра действия в раннем неонатальном периоде оказывает негативное влияние на процессы становления кишечной микробиоты. Доказано, что после применения АБТ у детей отмечается повышенный рост Staphylococcus и снижается колонизация Lactobacillus [33, 98, 193]. В исследовании F. Fouhy и соавт. [121], проведенном у доношенных новорожденных, продемонстрировано, что у детей, получавших ампициллин и гентамицин парентерально в течение первых 48 ч после рождения, в микробиоте кишечника преобладали Proteobacteria (в т. ч. Enterobacteriaceae) на фоне значительного снижения количества Actinobacteria (включая Bifidobacterium) и Firmicutes (в т. ч. Lactobacillus). При этом такие нарушения, как избыточное количество Proteobacteria и снижение микробного разнообразия, сохранялись по крайней мере в течение 8 недель после окончания АБТ. В исследовании E. Vonnemaison и соавт. изучалась микробиота кишечника

доношенных и недоношенных новорожденных, получивших антибактериальную терапию в связи с развитием внутриутробной инфекцией [83]. После курса агрессивной антибактериальной терапии в группе детей, получавших амоксициллин и нетилмицин, были обнаружены *E. Coli* и *Klebsiella oxytoca*, устойчивые к амоксициллину, *Enterococcus faecium*, коагулазонегативные стафилококки. У детей, получавших амоксициллин, цефотаксим и нетилмицин, была отмечена быстрая колонизация грибами рода *Candida* и стафилококками на фоне резкого снижения разнообразия КМБ. В настоящее время доказаны и отдаленные последствия от применения АБТ в неонатальном периоде: назначение 7 дневного курса клиндамицина в периоде новорожденности приводило к снижению разнообразия бактерий рода *Bacteroides* на протяжении последующих 2-х лет жизни [133]. В одном из современных исследований продемонстрирована связь между использованием антибактериальной терапии в детском возрасте и развитием синдрома раздраженного кишечника [70]. В исследовании российских ученых [11] установлено развитие барьерной дисфункции кишечной стенки на фоне 10-дневной антибактериальной терапии. Проведенный курс АБТ привел к уменьшению количества энтерококков, бифидо- и лактобактерий на 2–3 порядка и росту условно-патогенной микрофлоры. Изменения гистологической структуры кишечной стенки сопровождались изменениями качественного и количественного состава КМБ. Установлено, что на 20-е сутки после отмены антибиотика происходит увеличение условно-патогенной микробиоты, что приводит к развитию воспалительного повреждения эпителия кишечника, тем самым формируя развитие барьерной дисфункции кишечной стенки и насыщение организма токсинами внутрикишечного происхождения. Установлено наличие высокой тесноты корреляционной связи ($r=0,74$, $p<0,05$) между деструктивными процессами в кишечной стенке и эндогенной интоксикацией.

1.4 Методы диагностики микробиоты кишечника

В настоящее время методы диагностики кишечной микробиоты можно разделить на прямые и косвенные. В основе прямых методов лежит выделение живой культуры микроорганизмов. К ним относятся культуральный метод - посев кала, тонкокишечного аспирата или биоптата. Косвенные методы - дыхательные тесты, биохимический анализ кала, газожидкостная хроматография фекалий основаны на выявлении продуктов жизнедеятельности бактерий. В мировой практике «золотым стандартом» диагностики синдрома избыточного бактериального роста является посев аспирата тонкокишечного содержимого (для оценки просветной флоры) или биоптата (для оценки пристеночной микрофлоры). Наиболее распространенным методом изучения КМБ в отечественной практике является культуральный метод, имеющий существенные недостатки. Посев кала демонстрирует только состав просветной микробиоты толстой кишки, состояние которой зависит от многих внешних факторов, в толстой кишке преобладают анаэробные микроорганизмы, из которых культивируются только 7–50%, правильный сбор кала является трудоемким для пациентов [1]. Результаты мета-геномных исследований показали, что большинство кишечных микробов, населяющих кишечник, не культивируются или плохо культивируются [141]. Доказано, что на настоящий момент четко категорировать состав микробиоты культуральным методом невозможно [85]. Молекулярно-генетический метод определения видового состава микробных сообществ путем анализа размеров терминальных рестрикционных фрагментов области гена 16S рибосомальной РНК бактерий (рРНК) направлен на определение видового состава доминирующей микрофлоры кишечной микробиоты. В основе метода — комбинированный анализ, сочетающий полимеразную цепную реакцию (ПЦР), эндонуклеазную рестрикцию (Т-ПДРФ — полиморфизм длин терминальных рестрикционных фрагментов) и электрофоретическую детекцию высокой степени разрешения в условиях денатурирующего полиакриламидного геля [85]. Для правильной организации высококачественных молекулярно-генетических исследований

необходимо строгое соблюдение правил на всех этапах работы, что затрудняет его внедрение как скринингового метода.

В настоящее время в клиническую практику внедряются химические методы: масс–спектрометрия и газожидкостная хроматография, основанные на выявлении специфических бактериальных метаболитов в содержимом тощей кишки или в кале. С помощью данных методов можно косвенно определить состав и количество микроорганизмов соответствующих биотопов и изучить метаболическую активность кишечной микрофлоры по спектру и уровню короткоцепочечных жирных кислот, обнаруживаемых в фекалиях [31, 90, 159]. Современный подход к изучению кишечной микробиоты, направленный в первую очередь на изучение метаболической активности бактерий, позволил создать концепцию филонметаболического (филофункционального) ядра, объединившего эволюционно стабильные виды микроорганизмов, выполняющие основные функции: метаболические, защитные, антитоксические, антимуtagenные, иммунные, антиканцерогенные [3, 55]. В состав филонметаболического ядра вошли бактерии, продуцирующие C_4 , C_3 , C_2 (короткоцепочечные жирные кислоты — КЦЖК), утилизирующие водород, метаболизирующие желчные кислоты, холин, витамины и некоторые противовоспалительные, антимикробные, иммуностимулирующие соединения [3, 55, 91, 200]. Метаболомика изучает низкомолекулярные метаболические профили, представляющие собой совокупность всех метаболитов, являющихся конечным продуктом обмена веществ в клетке, ткани, органе или организме. Метаболомный анализ в настоящее время рассматривается как один из самых перспективных направлений развития молекулярных методов в области системной биологии. Биохимическое состояние системы, описываемое метаболитным профилем, вполне может выступать в роли альтернативного взгляда на биологический объект. Анализируя полученные метаболические профили, можно получить «отпечатки», отражающие метаболическое состояние организма, а также проследить динамику развития ответной реакции [3]. Одним из самых перспективных методов метаболомики в оценке состояния микробиоценоза различных биотопов человеческого организма

считается определение короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), являющихся продуктами жизнедеятельности различных родов микроорганизмов, методом газожидкостного хроматографического (ГЖХ) анализа [2]. ГЖХ-анализ проводится по методике, предложенной Ардатской М.Д., Иконниковым Н.С., Минушкиным О.Н. [52]. Способ определения КЦЖК (C_2 - C_6 с изомерами) в биологических субстратах состоит из 2 этапов: процесса пробоподготовки (1) и непосредственно газожидкостного хроматографического анализа (2). Содержание каждой кислоты определяется автоматически в результате обработки полученных хроматограмм с помощью программы «Хромос» (ЗАО «Химаналитсервис», Россия). Определяются продукты микробного метаболизма (маркеры): C_2 – уксусная кислота; C_3 – пропионовая кислота; iC_4 – изомасляная кислота; C_4 – масляная кислота; iC_5 – изовалериановая кислота; C_5 – валериановая кислота; iC_6 – изокапроновая кислота; C_6 – капроновая кислота, Σ (E) – сумма кислот (показатель активности и видового разнообразия КМБ), EiC_n – сумма изокилот (отражение протеолитической активности КМБ), АИ – анаэробный индекс (интегральный показатель, отражающий анаэробно-аэробное соотношение КМБ).

Оценку полученных на хроматограммах пиков проводят путем сравнения времени удерживания аналитического стандарта и исследуемых проб с использованием программного обеспечения «Хромос».

1.5 Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот

В 1878 году в фекалиях человека впервые были обнаружены короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). В начале XX века активно изучался вопрос об увеличении секреторной активности и сократительной способности толстой кишки под воздействием КЦЖК [32]. В 1944 году было начато изучение всасывания КЦЖК из кишечника животных, но только во второй половине XX века были изучены процессы всасывания и метаболизма КЦЖК у человека [87, 88]. В настоящее время КЦЖК относят к биохимическим маркерам симбиоза микробиоты, населяющей толстую кишку, и организма человека [59,

137]. КЦЖК являются одним из продуктов расщепления ферментами микробов жиров, белков и углеводов. Вырабатываются КЦЖК преимущественно анаэробными микроорганизмами, что позволяет рассматривать их как биохимические маркеры изменений микроэкологии кишечника. Основными КЦЖК являются уксусная (ацетат), пропионовая (пропионат), масляная (бутират) и изоформы (изомасляная и изовалериановая) [108, 174]. Неразветвленные КЦЖК (C_2 , C_3 , C_4) образуются в результате анаэробного брожения углеводов, ферментация белков и продуктов их расщепления приводит к образованию уже разветвленных кислот — изовалериановой, изомасляной. Их определение позволяет проводить скрининговую оценку состояния и деятельности микробиоты и назначать лечебную коррекцию с использованием пробиотиков и других биологических препаратов [6, 61]. Синтез КЦЖК — важнейший фактор колонизационной устойчивости, обеспечивающий постоянство состава микрофлоры кишечника. При увеличении количества КЦЖК происходит понижение осмотического давления в просвете толстого кишечника в результате ферментации полисахаридов [14]. Образование конкретного типа КЦЖК зависит от того, ферментами каких бактерий будет осуществляться расщепление субстрата, и это дает возможность оценить функциональную активность определенных представителей кишечной микробиоты. В продукции масляной кислоты основная роль принадлежит анаэробным бактериям видов *Eubacterium rectale*, *Eubacterium ramulus*, *Eubacterium hallii*, *Roseburia cecicola*, *Roseburia faecis*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Coprococcus*, а также фузобактериям и непатогенным видам клостридий. Основными в продукции уксусной кислоты являются бактерии родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* [35]. КЦЖК являются главным источником ацетилкоэнзима А и дыхательного субстрата для колоноцитов слизистой оболочки кишечника, активно участвуют в пролиферации клеток, в секреции слизи и усилении кровотока в слизистой. Механизм, с помощью которого КЦЖК реализуют свое влияние на пролиферацию клеток, до настоящего времени еще не изучен. Возможно, таким механизмом является влияние их на кровоток в слизистой [6, 56, 60]. КЦЖК поддерживают слабокислую среду, что позволяет

бутиратпродуцирующим грамположительным бактериям конкурировать с грам-отрицательными и тем самым сохранять равновесие в КМБ. При нормальном уровне содержания КЦЖК замедляется увеличение и развитие количества патогенных энтеробактерий, которые преимущественно питаются белковыми компонентами, что создает благоприятные условия для снижения образования сульфидов, аммиака, эндогенных канцерогенов, а также ароматических аминов и подавляет процессы гниения. Снижение содержания КЦЖК способствует увеличению числа грамотрицательных микробов [60, 140]. Нормальная микробиота толстой кишки, перерабатывая непереваренные в тонкой кишке углеводы, производит перечисленные кислоты с минимальным количеством их изоформ. В то же время, при нарушении микробиоты кишечника и увеличении доли протеолитической микрофлоры указанные жирные кислоты начинают синтезироваться из белков преимущественно в виде изоформ, что отрицательным образом сказывается на состоянии толстой кишки, с одной стороны, и может быть диагностическим маркером, с другой. Из-за высокого уровня легкодоступных субстратов слепая и восходящая ободочная кишка являются участками самого интенсивного бактериального метаболизма и здесь образуется максимальная концентрация КЦЖК, хотя количество бактерий здесь ниже, чем в дистальных отделах [34, 60, 151]. В толстой кишке максимальное содержание КЦЖК в проксимальных отделах, т.е. там, где идет наиболее интенсивный их синтез, и снижается к дистальным отделам. У новорожденного ребенка КЦЖК в толстой кишке в виду отсутствия микробиоты практически отсутствуют. Их количество у здорового ребенка резко нарастает к 20–30 дню жизни, что совпадает с периодом нормального становления кишечной микрофлоры и далее достигает «взрослых» значений к 2-м годам жизни [34, 158]. В просвете толстой кишки самая высокая концентрация приходится на ацетат (60%), в меньшей степени на пропионат (25%) и бутират (15%) [8, 38, 105]. Остальные КЦЖК присутствуют в незначительных количествах. Уксусная кислота является преобладающей во всех возрастных группах. У детей первых месяцев жизни, находящихся на грудном вскармливании, концентрация проптоновой и масляной кислот очень невелики, а

основную часть метаболитов микробной микробиоты составляют ацетат и лактат. При искусственном вскармливании доля лактата уменьшается, а бутирата и пропионата увеличивается, что объясняется изменением состава микробиоты и может иметь отрицательные последствия для состояния кишечника [167]. Значимым является, что каждая из КЦЖК образуется при ферментации субстрата бактериями определенного вида, что позволяет судить о функциональной активности конкретных представителей кишечной микробиоты. Регуляция кишечного транзита органическими кислотами связана не только с изменением осмотического давления в результате их синтеза. В проксимальных отделах толстой кишки КЦЖК стимулируют рецепторы L-клеток, вырабатывающие регуляторный пептид PYY, который, в свою очередь, замедляет моторику как толстой, так и тонкой кишки. Известно, что выработка PYY лежит в основе «илеоцекального тормоза», замедляющего моторику кишечника при попадании в толстую кишку недопереваренных жиров [185]. В дистальных отделах толстой кишки эффект КЦЖК противоположный, так как они стимулируют рецепторы Ecl-клеток, вырабатывающих гистамин, который действуя на 5-HT₄-рецепторы афферентных волокон блуждающего нерва инициирует рефлекторное ускорение моторики [34, 186]. В настоящее время достаточно хорошо изучен противовоспалительный эффект бутирата, осуществляемый преимущественно за счет уменьшения активности гистоновой ацетилазы и подавления активации связанного с ней ядерного фактора (NF-κB) клеток толстой кишки. Масляная кислота ингибирует активность фактора NF-κB, который контролирует экспрессию генов иммунного ответа, отвечает за продукцию цитокинов. В результате происходит снижение выработки провоспалительных цитокинов, что приводит к снижению пролиферации и активности T-клеток [154]. Бутират в основном продуцируют представители грамположительной группы Firmicutes, например, *E. rectale*, *Roseburia* spp. и *F. prausnitzii* [60, 140, 102]. До 95% КЦЖК, выделяемых в толстой кишке, подвергается обратному всасыванию за счет активных транспортных систем клеток кишечника [8]. Помимо этого, КЦЖК способствуют всасыванию магния и кальция. Уже доказанный факт, что именно

масляной кислоте принадлежит основная роль в энергообеспечении колоноцитов, необходимом для улучшения метаболизма, нормального развития клетки и выполнения защитной роли в предотвращении заболеваний толстого кишечника. Показано, что КЦЖК являются также регуляторами апоптоза и обладают антиканцерогенным эффектом. Поступившие в колоноцит уксусная и пропионовая кислоты на уровне толстой кишки участвуют в регуляции ее кровотока, улучшая кровоснабжение в слизистой оболочке, и тем самым проявляют антиишемический эффект. Печень задерживает около половины КЦЖК, поступивших через колоноцит, а еще одну четверть элиминируют периферические ткани. В периферических тканях большая часть ацетата и пропионата используется для синтеза глюкозы и лишь небольшая часть (не более 10%) идет на энергообеспечение [8, 60]. Анаэробный индекс (АИ) рассматривается как отношение концентраций всех КЦЖК, кроме уксусной, к концентрации уксусной кислоты. Определение АИ позволяет судить об инфраструктуре микробиоценоза кишечника, степени анаэробноза (отношении строгих анаэробов к аэробам и факультативно анаэробным популяциям). Его повышение свидетельствует об угнетении популяций строго анаэробной микробиоты и активации УПФ [68, 138].

Таким образом, показано, что КЦЖК оказывают широкое мультифакторное влияние на многие физиологические и патофизиологические процессы в организме. Нормальный метаболизм КЦЖК можно рассматривать как одно из главных условий сохранения гомеостаза макроорганизма в целом. КЦЖК могут играть значительную роль в развитии нарушения микробиоты кишечника, метаболического синдрома, хронических патологий ЖКТ, а также оказывать влияние на нервную систему. Все эти эффекты неразрывно связаны с количеством и разнообразием КЦЖК в организме человека [6, 60, 110].

Фекальный кальпротектин – лабораторный маркер воспаления в кишечнике

В последние годы актуальным для диагностики воспалительных заболеваний кишечника и оценки степени их активности является фекальный

кальпротектин (ФК) [199]. Фекальный кальпротектин — это важный провоспалительный посредник в реакциях острого и хронического воспаления [162, 187, 188]. В современных исследованиях доказана его высокая специфичность, чувствительность и прогностическая ценность при воспалительных заболеваниях ЖКТ [201]. В мировой практике определение ФК является рутинным тестом, который выполняется многим пациентам с патологией желудочно-кишечного тракта на ранних этапах диагностического поиска [166]. Кальпротектин представляет собой белок активной фазы, который называется MRP 8/14 или S100A8/A9 (Roseth, 2004). ФК — основной белок цитозола, связывающий цинк и кальций, с молекулярной массой 36 кДа, который продуцируется полиморфноядерными нейтрофилами, моноцитами и плоским эпителием, кроме эпителия кожи [71, 129]. Его уровень в синовиальной жидкости, моче, крови и кале отражает активность воспаления и распространенность поражения [96, 103]. По уровню ФК можно судить о степени выраженности воспалительного процесса [16, 29, 170]. Выявлена связь между экскрецией нейтрофилов и концентрацией кальпротектина в кале, что подтверждает прямую зависимость его уровня от активности воспалительного процесса в толстой кишке, так как является результатом усиленной миграции нейтрофилов через воспаленную слизистую оболочку кишечника [86]. Изменения содержания ФК у детей и взрослых обусловлены клинической активностью воспалительных заболеваний кишечника и тесно связаны с объемом поражения толстой кишки. Максимальных значений концентрация ФК достигает у пациентов с тотальным поражением желудочно-кишечного тракта. Интенсивность воспаления коррелирует с тяжестью процесса. Фекальный кальпротектин выделяется в больших количествах с калом при повреждении слизистой оболочки кишечника и является маркером активности лейкоцитов [176]. Нормализация уровня фекального кальпротектина отражает восстановление слизистой оболочки кишечника [171].

В норме у детей старше 1 года уровень фекального кальпротектина составляет менее 50 мкг/г, но у детей первого года жизни его содержание может

быть более чем в 10 раз выше по сравнению с детьми старшего возраста, что обусловлено их анатомо-физиологическими особенностями, высокой проницаемостью слизистой, большим поступлением в организм через ЖКТ различных антигенов, незрелостью гастроинтестинального тракта и иммунной системы, особенностями становления кишечной микробиоты, которые сопровождаются процессами воспаления [99, 100, 119, 120, 165, 178].

Установлено, что фекальный кальпротектин может давать ценную информацию о состоянии слизистой кишечника пациента в случае наличия кишечной инфекции. Концентрация кальпротектина в кале у пациентов на фоне острых кишечных инфекций выше в 5—7 раз, чем у здоровых людей даже после непродолжительного лечения противовоспалительными средствами. У детей со среднетяжелой формой острых кишечных инфекций отмечаются более высокие значения ФК относительно пациентов с легкой формой течения заболевания [101].

По мнению ряда авторов, определение содержания ФК может быть использовано с диагностической и прогностической целью у детей с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии [69]. Аллергические и эозинофильные поражения кишечника сопровождаются незначительным повышением уровня ФК – в 2-3 раза [29]. Определение содержания фекального кальпротектина в образцах стула является неинвазивным методом диагностики структурно-функционального повреждения кишечника у детей при гастроинтестинальных проявлениях пищевой аллергии и позволяет оценивать эффективность диетотерапии. Отсутствие противопоказаний позволяет использовать определение содержания кальпротектина в кале как в острый период, так и в период ремиссии, а также может быть рекомендован в качестве метода контроля над эффективностью терапии гастроинтестинальных проявлений пищевой гиперчувствительности у детей [69].

Оценки связи между уровнем ФК и КЦЖК в кале в доступной литературе нам не встретилось.

Особенности микробиоты кишечника у детей, перенесших резекцию кишечника

На современном этапе оказания медицинской помощи улучшение качества выхаживания хирургических больных с пороками развития желудочно-кишечного тракта и осложнениями некротического энтероколита позволяет снизить послеоперационную летальность [9, 26]. В связи с этим актуальными становятся вопросы по дальнейшей тактике ведения таких пациентов. По мнению Ra S. C. и коллег, одним из последствий перенесенной резекции части кишечника у детей является нарушение микробиоты с дефицитом *Bifidobacteria* и *Bacteroides*, повышенной распространенностью *Escherichia*, *Shigella* и *Pseudomonas*, а также низкий уровень КЦЖК в кале в сравнении со здоровыми детьми [9, 116]. Это может способствовать нарушениям функционирования системы органов пищеварения, ассимиляции питательных веществ, оптимальных процессов роста и развития ребенка в целом. Факт оперативного вмешательства с резекцией кишечника изменяет не только функциональное взаимодействие органов желудочно-кишечного тракта, но и нутритивный статус, приводя к серьезным последствиям для всего организма [76, 79, 80, 113, 131, 132, 136, 177]. В результате хирургического вмешательства у детей нарушаются процессы всасывания, что требует использования современных технологий организации нутритивной поддержки оперированным пациентам [18, 19].

Дети, перенесшие резекцию кишечника на первом году жизни, являются угрожаемыми по развитию дисбиотических нарушений, так как лишены грудного молока в первые часы жизни, не имеют адекватного контакта «кожа — мать», длительно находятся на парентеральном питании и получают многократные курсы антибактериальных препаратов [75, 97, 149]. Нормальной кишечной микробиоте отводится существенная роль в становлении собственного иммунитета и обеспечении колонизационной резистентности организма к различным возбудителям [42]. С этих позиций важными для клинической практики являются своевременная диагностика нарушения микробиоты кишечника и ее коррекция у данной категории пациентов. В современной доступной отечественной и зарубежной литературе имеются немногочисленные

данные, посвященные изучению метаболической активности кишечника у новорожденных детей, у детей раннего возраста при функциональных нарушениях кишечника в зависимости от вида вскармливания, но данных о метаболической активности у детей, перенесших резекцию кишечника на первом году жизни, в динамике первых 3-х лет жизни нам не встретилось [9, 45, 58, 116]. В настоящее время недостаточно изучена активность кишечной микробиоты и ее влияние на усвоение питательных веществ у детей, перенесших резекцию кишечника. Важным аспектом является развитие клинических проявлений нутритивной недостаточности и изменение КМБ после перенесенной резекции кишечника [78, 113]. Нарушения микробиоты кишечника, возникающие после оперативного вмешательства, способствуют росту микробного компонента, продуцирующего токсины и продукты воспаления на мембранах энтероцитов [113, 202], что может нарушать транспорт электролитов через стенку кишки [51]. Как показано в экспериментальных работах (исследование у поросят) Lapthorne S. et al. (2013, 2015) [142, 143], даже незначительная резекция тонкой кишки (2 см) приводит к длительному изменению микробного пейзажа толстой кишки и стойкому воспалению желудочно-кишечного тракта. По мнению отечественных ученых (Кузьмина Т.Н., 2020 г.) проведение нутритивной поддержки как важного компонента лечения после обширной резекции кишечника невозможно без учета состояния кишечной микробиоты, обеспечивающей микробное пищеварение, конечный обмен нутриентов (синтез витаминов, биологически активных веществ и др.) и формирования иммунной защиты.

Особенности микробиоты кишечника у детей с атопическим дерматитом

В последние годы проводятся исследования, направленные на изучение роли кишечной микрофлоры в развитии аллергических заболеваний, в первую очередь, атопического дерматита (АД) [28, 82, 115]. Полученные данные указывают на функциональную взаимосвязь между микробиотой ЖКТ и процессами, протекающими в коже, что позволило говорить о существовании функциональной оси «кишечник — кожа» [28, 64]. Наиболее ранним и частым

клиническим проявлением аллергии у детей, является АД. На темпы развития АД оказывают влияние не только генетические дефекты иммунного ответа, неблагоприятные воздействия окружающей среды [82, 115, 153], но и нарушение микробиоты кишечника, которая играет существенную роль в становлении иммунной системы ребенка и обладает протективным действием в формировании атопии [147, 197]. В ряде исследований была продемонстрирована связь между нарушением состава кишечной микрофлоры (кишечным дисбиозом) и АД [28, 134]. Роль микробиоты кишечника активно изучается в патогенезе многих заболеваний в течение трех последних десятилетий [8, 99]. Начиная с 2008 г. актуальность этому направлению, придавал проект национальных институтов здравоохранения США «Микробиом человека» (Human Microbiome Project) [95], нацеленный на секвенирование генома различных микробных сообществ.

Проведенные исследования доказывают изменения в микробиоте кишечника у детей раннего возраста с текущим атопическим процессом в виде снижения количества и разнообразия, так и появления необычных микробионтов [146]. Известно, что многочисленные бактерии, населяющие кишечник, в частности, *Bacteroides fragilis*, *Faecalibacterium prausnitzii* и бактерии, принадлежащие к кластерам *Clostridium* IV и XI, через различные механизмы оказывают модулирующее влияние на иммунокомпетентные клетки, продуцирующие про- и противовоспалительные цитокины, в различных органах и тканях, включая кожу [28, 107]. Нарушения состава КМБ у детей с аллергическими заболеваниями являются следствием развивающегося иммунопатологического процесса [135] и пусковым фактором атопии [46, 112]. Установлено, что состав кишечной микробиоты у детей первых месяцев жизни, у которых впоследствии манифестировали атопические состояния, подтвержденные положительными кожными пробами, существенно отличался от такового у детей контрольной группы: дети с атопией имели в 3 раза более высокое содержание клостридий и почти в 3 раза более низкое содержание бифидобактерий [46, 112]. Показано, что продуцируемые кишечными бактериями КЦЖК, особенно масляная кислота, подавляют иммунные реакции, снижая пролиферацию клеток,

синтезирующих провоспалительные цитокины, их миграцию и адгезию [154]. За счет торможения гистондеацетилазы и инактивации передачи сигналов NF-κB КЦЖК регулируют как активацию, так и апоптоз иммунных клеток. С другой стороны, ингибирование гистондеацетилазы способствует пролиферации регуляторных клеток, участвующих в различных физиологических процессах в коже, включая регуляцию роста волосяного фолликула, дифференцировку клеток и заживление ран [28, 150, 180]. Кишечный микробиоценоз может определять физиологические и патологические процессы в коже, регулируя иммунный ответ через транслокацию кишечных бактерий и их метаболитов непосредственно в кожу. В случае повышения проницаемости кишечных барьеров находящиеся там бактерии, а также их метаболиты, попадают в кровоток, достигают кожи и могут влиять на ее гомеостаз [180, 190].

В литературе описаны случаи выделения ДНК кишечных бактерии из крови больных псориазом [190]. Следовательно, микробиом кишечника существенно влияет на микробиом кожи. КЦЖК как продукты метаболизма кишечной микрофлоры, в частности, пропионат, ацетат и бутират, играют ключевую роль в определении микробиомного профиля кожи, влияя на механизмы иммунной защиты. Так, известно, что микроорганизмы рода *Propionibacterium* способны в значительных количествах продуцировать КЦЖК, преимущественно ацетат и пропионат, обладающие антимикробным эффектом в коже в отношении наиболее распространенных штаммов *Staphylococcus aureus*. В то же время, *Staphylococcus epidermidis* и *Propionibacterium acnes*, хорошо изученные кожные комменсальные микроорганизмы, в меньшей степени подвержены влиянию КЦЖК по сравнению с другими представителями кожной микрофлоры [28, 105, 182].

Исследование, проведенное российскими учеными, продемонстрировало нарушение метаболической активности кишечной микрофлоры у детей с атопическим дерматитом, характеризующееся повышением продукции микроорганизмами кишечника ацетата, пропионата, бутирата и валериановой кислоты при достоверном повышении доли изокислот. Полученные данные указывают на увеличение активности сахаролитической флоры,

сопровожающееся нарастанием активности не характерных для нормального микробиоценоза кишечника протеолитических микроорганизмов при увеличении доли анаэробов [28].

Также была продемонстрирована связь проявлений АД с изменениями метаболической активности КМБ: показана достоверная положительная корреляционная связь средних значений индекса SCORAD с парциальным содержанием уксусной кислоты (C_2), положительная корреляционная связь продукции изокапроновой кислоты с площадью кожного процесса и выраженностью эксфолиаций, а также парциальным содержанием ацетата и выраженностью мокнутия [28, 30].

Резюме. Таким образом, микробиота кишечника играют ключевую роль в формировании здоровья. Влияние множества факторов приводит к отклонениям в составе микробиоты кишечника. Использование скрининговых методов диагностики изменений метаболической активности позволит проводить коррекцию на ранних этапах и предотвращать развитие патологических процессов.

Глава 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

Работа выполнена на кафедре госпитальной педиатрии (зав. кафедрой, д.м.н., проф. И.В. Вахлова) ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Набор клинического материала проводился на базе ГАУЗ СО «ОДКБ» г. Екатеринбурга (главный врач – О.Ю. Аверьянов) в хирургическом отделении № 3 (заведующий отделением Чудаков В.Б.), детском клинко-диагностическом центре (заведующий отделением – Подоляк Е.В.); в контрольную группу включали детей, наблюдавшихся в Детской городской клинической больнице № 11 г. Екатеринбурга, поликлиническом отделении № 6 (главный врач – к.м.н. Соколова А. С.). Лабораторные исследования проведены на базе кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России под руководством д.м.н. Борониной Л.Г. (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Цвиренко С.В.).

В период 2015-2020 гг. было проведено проспективное исследование, включавшее 235 детей первых трех лет жизни. Работа выполнялась в несколько этапов: на I этапе методом сплошной выборки с учетом критериев включения и исключения формировалась контрольная группа наблюдения детей в возрасте от 0 до 3 лет жизни. На II этапе проведено комплексное клинко-anamнестическое и лабораторное исследование у детей с отклонениями в состоянии здоровья: детей, перенесших оперативное лечение с резекцией части кишечника и детей с atopическим дерматитом в периоде обострения кожного процесса. На III этапе осуществлялся поиск связей между клинко-anamнестическими показателями, ФР и метаболической активностью КМБ у детей. Разработан способ оценки метаболической активности кишечной микробиоты у детей раннего возраста.

В контрольную группу исследования вошел 171 ребенок. Критериями включения в контрольную группу исследования являлись:

- дети в возрасте от 0 до 2-х лет 11 месяцев 29 дней;
- группа здоровья I и II;
- отсутствие органической патологии и генетических синдромов;
- отсутствие жалоб со стороны ЖКТ на момент исследования;
- отсутствие антибактериальной терапии (АБТ) за 3 месяца до начала исследования;
- письменное согласие родителей на исследования.

Критериями невключения в контрольную группу исследования являлись:

- возраст старше 3-х лет;
- наличие III, IV, V групп здоровья (хронические заболевания органов и систем);
- отказ родителей от участия в исследовании.

Основную группу исследования I составили 46 детей, перенесших оперативное лечение с резекцией части кишечника в первые месяцы жизни. Критериями включения в основную группу I являлись: хирургическая резекция части кишечника в первые 4 месяца жизни, возраст от 0 до 3 лет жизни, отмена АБТ не менее чем за 1 мес. до начала забора материала на исследование КЦЖК, согласие родителей пациента на участие в исследовании. Критерием невключения в основную группу I являлся синдром короткой кишки, развившийся у пациентов после оперативного лечения. Основную группу исследования II составили 18 детей третьего года жизни с клиническими проявлениями атопического дерматита (АД) в периоде обострения. Критериями включения в основную группу II являлись: возраст 3-й год жизни, диагноз: L20. Атопический дерматит, письменное согласие родителей на участие в исследовании. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

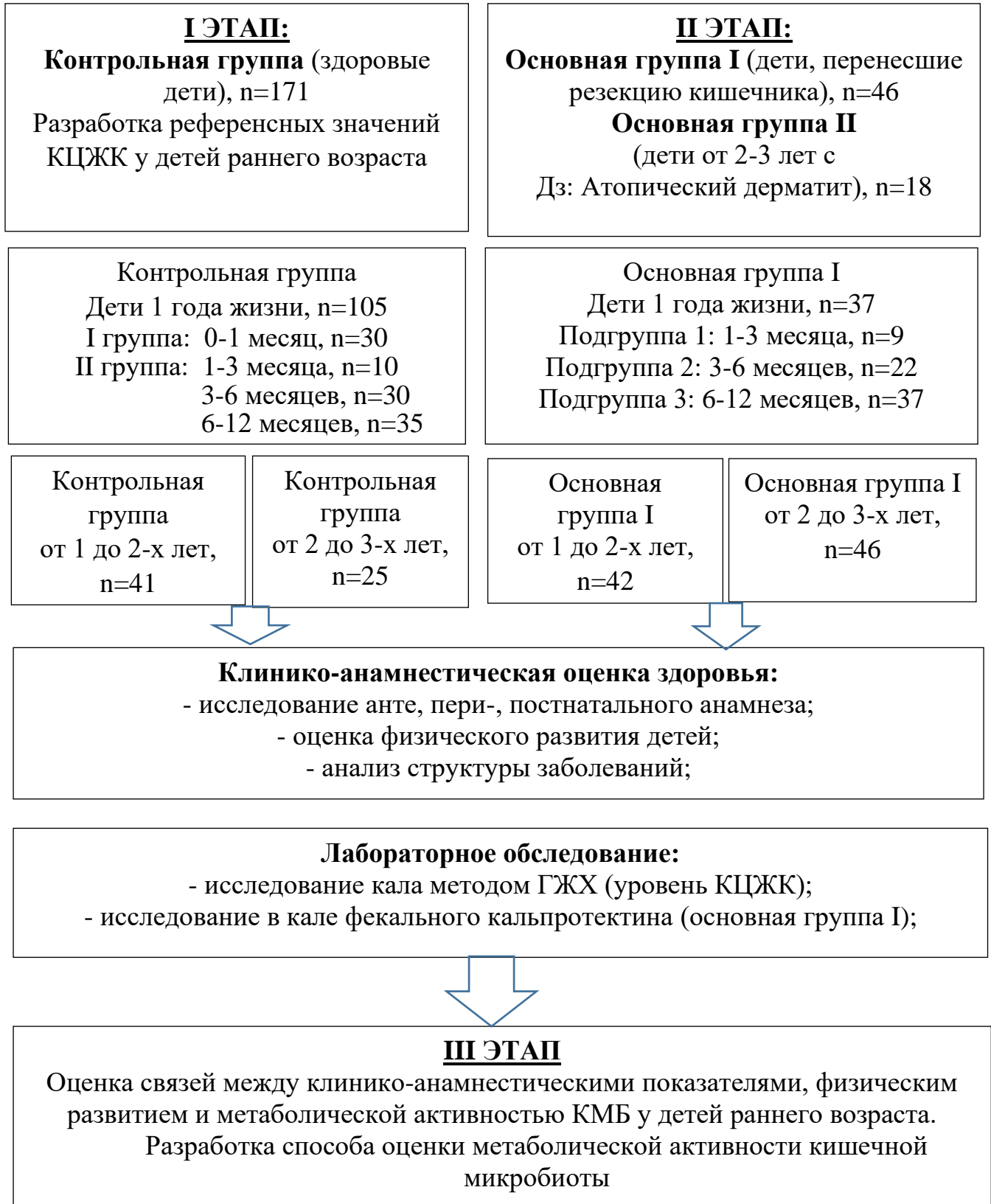


Рисунок 1 — Дизайн исследования

2.2 Методы оценки здоровья детей

Клинико-анамнестическая оценка здоровья детей проводилась на основании анализа первичной медицинской документации (выписки из родильного дома, истории развития ребенка форма 112-у, выписные документы из хирургических и педиатрических отделений стационара). Работа с медицинской документацией, пациентами и их законными представителями, забор биологического материала для исследования обсуждены и одобрены этическим комитетом организации, где проводилось исследование (ГАУЗ СО «ОДКБ» г. Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 32, протокол № 42 от 13.09.16 г.) и локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 10 от 20.12.2019 г.). Проводилась оценка течения ante-, peri-, неонатального и постнеонатального периодов жизни в группах наблюдения, оценивались причины и сроки оперативного лечения у детей основной группы I.

Клинические осмотры детей групп наблюдения проводились с применением объективного исследования по органам и системам, оценки физического развития (ФР) (измерение длины и массы тела), оценки структуры заболеваний. Кратность осмотров и забора материала для исследования составляла на первом году: 1-3 месяца, 4-6 месяцев, 7-12 месяцев; на втором и третьем годах 1 раз в 6 месяцев.

Оценка ФР ребёнка базировалась на измерении массы тела, длины тела (или роста) ребёнка и сравнении измеренных показателей с нормативно-методическими и справочными материалами «Оценка физического развития детей и подростков», разработанные в соответствии с рекомендациями ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, 2017 г. (Таблица 1) [50].

Таблица 1 — Показатели физического развития
(ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, 2017 г.)

Рост	Масса тела
Низкорослость, SD: < -2	Недостаточность питания SD: < -2
Ниже среднего, SD: от -1 до -2	Пониженное питание SD: от -1 до -2
Средний, SD: от -1 до +1	Средняя SD: от -1 до +1
Выше среднего, SD: от +1 до +2	Повышенное питание SD: от +1 до +2
Высокорослость, SD: > +2	Ожирение SD: > +2

2.3 Методы лабораторного обследования

Метаболическую активность микробиоты кишечника оценивали на основании изучения КЦЖК в кале. Исследование КЦЖК в кале проводили методом газожидкостной хроматографии. Газожидкостный хроматографический анализ проводили по методике, предложенной Ардатской М.Д., Иконниковым Н.С, Минушкиным О.Н. [52]. Способ определения КЦЖК (C₂-C₆ с изомерами) в биосубстратах складывался из 2 этапов: процесса пробоподготовки и непосредственно газожидкостного хроматографического анализа. На 1 этапе к 1 мл исследуемого образца (кал) в эппендорф добавляли 0,1 мл 1 N HCL и 0,1 мл α-диметилмасляной кислоты (в качестве «внутреннего стандарта» – для количественного определения содержания КЦЖК). Микрошприцем в испаритель хроматографа вводили 2 мкл надосадочной жидкости, полученной после центрифугирования исследуемого образца. Время хроматографирования составляло 4,5 мин. Все подготовленные по описанной методике пробы проанализированы на газовом хроматографе модели 6890 фирмы Hewlett Packard (США) с пламенно-ионизационным детектором, с использованием кварцевой капиллярной колонки длиной 30 м, внутренним диаметром 0,25 мм, с неподвижной фазой типа FFAP (сополимер полиэтиленгликоля с тринитротерефталевой кислотой) толщиной 0,25 мкм. Режим хроматографического анализа – изотермический с температурой термостата 145 °С, испарителя 230 °С, детектора 250 °С. Газ-носитель – азот.

Содержание отдельных кислот (K_{сп}, мкг/г образца) определялось автоматически в результате обработки полученных хроматограмм с помощью программы «Хромос» (ЗАО «Химаналитсервис», Россия) по следующей формуле: $K_{сп} = P' \cdot S_{сп} \cdot K_{сп} / S' \cdot P_0$, где P' – вес «внутреннего стандарта» (α-диметилмасляной кислоты) в анализируемом образце, мкг; S_{сп} – площадь пика анализируемой кислоты, условные единицы (условные единицы (усл. ед.)); K_{сп} – весовые поправочные коэффициенты для количественного анализа КЖК: K₂ (уксусная кислота) = 2,54 (± 0,01); K₃ (пропионовая кислота) = 1,55 (± 0,01); K₄

(масляная и изомаляная) = 1,19 (\pm 0,01); К5 (валериановая и изовалериановая) = 1,08 (\pm 0,01); К6 (капроновая и изокапроновая) = 1,00 (\pm 0,01); S' – площадь пика внутреннего стандарта, усл. ед.; P₀ – вес анализируемого образца, г.

Определяли продукты микробного метаболизма (маркеры): С₂ – уксусная кислота; С₃ – пропионовая кислота; iС₄ – изомаляная кислота; С₄ – масляная кислота; iС₅ – изовалериановая кислота; С₅ – валериановая кислота; iС₆ – изокапроновая кислота; С₆ – капроновая кислота. Идентификацию пиков на полученных хроматограммах проводили путем сравнения времен удерживания аналитического стандарта и исследуемых проб с использованием программного обеспечения «Хромос».

Основными маркерами, выделяемыми аэробными микроорганизмами (аэробными и факультативно-анаэробными), являются уксусная (С₂), а анаэробными – пропионовая (С₃) и масляная (С₄) кислоты. Качество используемого способа разделения смеси жирных кислот фракции С₂-С₆ методом ГЖХ оценивалось по нескольким категориям контролей.

Относительные содержания уксусной, пропионовой и масляной кислот (О_{С₂₋₄}, усл. ед.) и анаэробный индекс (АИ, усл. ед.) рассчитывали по формулам: $O_{C_2} = K_{C_2} / (K_{C_2} + K_{C_3} + K_{C_4})$, где К_{С₂} – концентрация уксусной кислоты (С₂), мкг/г; $O_{C_3} = K_{C_3} / (K_{C_2} + K_{C_3} + K_{C_4})$, где К_{С₃} – концентрация пропионовой кислоты (С₃), мкг/г; $O_{C_4} = K_{C_4} / (K_{C_2} + K_{C_3} + K_{C_4})$, К_{С₄} – концентрация масляной кислоты (С₄), мкг/г; $AI = (O_{C_3} + O_{C_4}) / O_{C_2}$.

Исследование уровня фекального кальпротектина было проведено у 20 детей основной группы I в возрасте от 1-3 лет: забор материала для анализа осуществлялся при отсутствии активных жалоб со стороны ЖКТ и АБТ за 1 месяц до начала исследования. Распределение детей по возрасту в целом выглядело следующим образом: от 1-2 лет – 50% (n= 10); 2-3 лет – 50% (n=10). Мальчики составили 65% (n=13), девочки – 35% (n=7). В исследование не были включены дети первого года жизни в связи с коротким промежутком времени после проведенного оперативного лечения, систематическим приемом антибактериальных и пробиотических препаратов, особенностями питания (дети

получали лечебное питание на основе полностью гидролизованных белков молочной сыворотки со среднецепочечными триглицеридами и нуклеотидами). Определение кальпротектина в кале проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы [CALP0170] Calprotectin ELISA (ALP). Использовался принцип сэндвич-метода (ELISA). Оценка результатов проводилась в соответствии с референсными значениями данной тест-системы. В норме концентрация фекального кальпротектина составляет менее 50 мкг/г стула. Диапазон измерения: 25 - 2500 мкг/г кала.

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel, «Статистика 10» (Statistica 10.0, США). Использовали методы описательной статистики для анализа переменных с нормальным распределением (среднее значение M , стандартное отклонение SD , минимальное и максимальное значения) и непараметрических переменных (медиана Me [25%-75%]). Нормальность распределения определяли при помощи критерия Шапиро-Уилка. Проводилось перцентильное распределение значений КЖК (3%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90%, 97%). Сравнительный анализ для параметрических переменных проводили с использованием критерия Стьюдента, непараметрических переменных — Манна-Уитни; для качественных данных — критерия χ^2 Пирсона (если ожидаемая частота, соответствующая нулевой гипотезе более 5), точного двустороннего критерия Фишера (если ожидаемое явление принимает значение менее 5). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Оценка связи проводилась с использованием показателей ассоциации: рассчитывались атрибутивный риск (АР,%), показатель отношения шансов (ОШ) с расчетом 95% ДИ, атрибутивная пропорция (АП,%). Атрибутивную пропорцию рассчитывали по формуле $АП = [(ОШ-1)/ОШ] \times 100\%$, применимой для исследований «случай-контроль» [27].

Общий объем и перечень проведенных исследований представлен в таблице (Таблица 2). В работе было проанализировано 945 единиц информации.

Таблица 2 — Виды и количество выполненных исследований

Виды исследований	Количество исследований (единиц информации) *			
	Основная группа, I n=46	Основная группа, II n=18	Контрольная группа, n=171	Всего
Оценка данных медицинской документации	46	18	171	235
Клинический осмотр детей	156	18	171	345
Исследование кала методом ГЖХ	156	18	171	345
Определение уровня кальпротектина	20	-	-	20
Итого	378	54	513	945

Примечание: * — в общее число входят исследования, проведенные в динамике.

Глава 3.

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ ГРУПП НАБЛЮДЕНИЯ

3.1 Клинико-анамнестическая характеристика детей контрольной группы

Дети первого года жизни (контрольная группа)

Дети первого года были разделены на две группы. Первую группу (I) наблюдения составили новорожденные дети в возрасте от 2 до 28 дней жизни в количестве 30 человек; из них 11 человек (36,6%) были доношенными, 19 человек (63,4%) – недоношенными. Вторую группу (II) наблюдения составили дети в возрасте 1-12 месяцев жизни (n=75). Оценка клинико-анамнестических данных в возрастных группах проводилась отдельно, так как объединение детей в одну группу являлось некорректным.

Анализ ante- и перинатального анамнеза выявил, что от 1 беременности родилось 37,3% (n=39) детей: в I группе – 30% (n=9), во II – 40% (n=30); от 2 беременности – 27,6% (n=29): в I группе – 33% (n=10), во II – 25,3% (n=19). Дети, родившиеся от 3 и более беременностей, составили 35,2 % (n=37); соответственно в I и II группах 36,7% и 34,7%. При анализе антенатального периода выявлена высокая частота встречаемости преэклампсии - 74,3% (n=78): в I группе – 56,7% (n=17), во II группе - 81,3% (n=61), $p \leq 0,001$; патологии урогенитального тракта - 46,8% (n=51): в I группе – 33,3% (n=10), во II группе – 54,7% (n=41), $p \leq 0,05$, ОРИ во время беременности - у 38% женщин (n=40): в I группе у 20% (n=6), во II группе – 45,3% (n=34), $p \leq 0,05$. Таким образом, беременность, протекавшая на фоне преэклампсии, ОРИ и патологии урогенитального тракта, достоверно чаще встречалась у матерей II группы. Остальные патологические состояния – анемия (44,8%), угроза прерывания (26,7%), патология ЖКТ (29,5%), хроническая фетоплацентарная недостаточность (18%) протекали без различий в группах. Путем кесарева сечения было рождено 42,9% детей: достоверно чаще в I группе –

80% (n=24), чем во II - 28% (n=21), $p \leq 0,001$. При анализе антропометрических данных выявлено, что у детей I группы средняя масса при рождении составила $2462,8 \pm 215,04$ г (min - 770, max - 4530 г), у детей II группы - $3292,3 \pm 51,19$ г (min - 2540, max - 4480) ($p \leq 0,001$); средняя длина тела в I группе - $45,7 \pm 1,4$ см, во II группе - $52,4 \pm 0,25$ см ($p \leq 0,001$); индекс Кетле 1 - $51,01 \pm 3,3$ в I группе, во II группе - $62,6 \pm 0,78$ ($p \leq 0,005$). Таким образом, дети I группы имели более низкие антропометрические показатели при рождении, что было обусловлено высокой долей среди них недоношенных детей (63,3%) [12].

Анализ вскармливания выявил, что на грудном вскармливании находились 37,1% человек (n=39): в I группе - 26,7% (n=8), во II группе - 41,3% (n=31) детей. Смешанное вскармливание в целом получали 32,4 % (n=34): в I группе - 56,7% (n=17), во II группе - 22,7% (n=17). Искусственное вскармливание получала треть детей - 30,5 % (n=32): в I группе 16,7% (n=5), во II группе - 36% (n=27).

Оценка физического развития. Во II группе средние антропометрические показатели - средний рост SD: от - 1 до + 1 и среднюю массу SD: от -1 до + 1 имели соответственно 85,3% (n=64) и 68% (n=51) детей. Дети с низкорослостью, высокорослостью, недостаточностью питания и ожирением в данной группе отсутствовали (Таблица 3).

Таблица 3 — Физическое развитие детей II группы (1 до 12 месяцев)

Рост, см									
Низкорослость SD: < -2		Ниже среднего SD: от -1 до -2		Средний SD: от -1 до +1		Выше среднего SD: от +1 до +2		Высокорослость SD: < +2	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
-	-	5	6,67	64	85,33	6	8	-	-
Масса тела, кг									
Недостаточность питания SD: < -2		Пониженное питание SD: от -1 до -2,		Средняя SD: от -1 до +1		Повышенное питание SD: от +1 до +2		Ожирение SD: < +2	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
-	-	5	6,67	51	68	19	25,33	-	-

Анализ заболеваемости. При анализе состояния здоровья в структуре диагнозов у детей I группы лидировала недоношенность (P 07.3) – 63,3% (n=19). Также дети наблюдались с такими состояниями как внутриутробная инфекция (P 35.35) - 33,3% (n=10), респираторный дистресс-синдром (P 22.9) - 20% (n=6), бронхо-легочная дисплазия (P 27.1) - 10% (n=3), нахождение на ИВЛ в раннем неонатальном периоде (30%). Антибактериальную терапию в данной группе получали 50,0% (n=15). Во II группе у большинства детей – 64% (n=48) был установлен диагноз перинатального поражения центральной нервной системы (ППЦНС) различного генеза (G 93.4). Также встречались такие состояния как малые аномалии развития - дополнительная хорда левого желудочка (Q20.8) - 16% (n=12), дисплазия тазобедренных суставов (Q 65.8) – 9,3% (n=7), пиелозктазия (Q 64.8) - 6,6% (n=5); аллергические реакции (L27.2) – 4% (n=3), анемия легкой степени (D 50.9) – 9,3% (n=7), нейтропения (D70) – 2,6% (n=2), гипербилирубинемия (E 80.7) – 10,6% (n=8), БЭН I степени (E 44.1) – 2,6% (n=2).

Дети второго года жизни (контрольная группа)

Исследование проведено у 41 ребенка в возрасте от 1 до 2 лет. Мальчиков было 60,9% (n=25), девочек – 39,1% (n=16). Дети родились доношенными в 100% (n=41) случаев. Средний срок гестации составил $39,29 \pm 0,13$ недель, минимальный срок – 38 недель, максимальный – 41 неделя. У всех обследуемых детей средняя масса тела при рождении составила $3309,5 \pm 61,1$ г.; средняя длина тела $51,3 \pm 0,3$ см. На момент проведения исследования средняя масса тела – $11,65 \pm 0,16$ кг, средняя длина тела составила $81,02 \pm 0,73$ см. Средние показатели развития – средний рост SD: от – 1 до +1 и среднюю массу SD: от -1 до + 1 имели равное количество детей - 70,73% (n=29). Как и среди детей первого года жизни, детей с низкорослостью, высокорослостью, недостаточностью питания в данной группе не было (Таблица 4). В структуре диагнозов лидировали заболевания ЦНС (ППЦНС, РЦОН, синдром вегето-висцеральной дисфункции) отмечались у 29,3% (n=12) детей. У 24,4% (n=10) детей зафиксирован эпизод аллергической реакции (аллергический дерматит, пищевая аллергия). Анемия отмечалась у 12,2% (n=5)

наблюдаемых детей. При оценке инфекционного фактора более 2 эпизодов ОРВИ перенесли 12,2% (n=5) детей, ИМВП – 7,3% (n=3).

Таблица 4 — Физическое развитие детей второго года жизни группы контроля

Рост, см									
Низкорослость SD: < -2		Ниже среднего SD: от -1до -2		Средний SD: от -1до +1		Выше среднего SD: от +1до+2		Высоко- рослость SD: < +2	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
-	-	5	12,19	29	70,73	7	17,07	-	-
Масса тела, кг									
Недостаточность питания SD: < -2		Пониженное питание SD: от -1до -2,		Средняя SD: от -1до +1		Повышенное питание SD: от +1до+2		Ожирение SD: < +2	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
-	-	-	-	29	70,73	12	29,27	-	-

Дети третьего года жизни (контрольная группа)

В данную группу наблюдения вошли 25 детей в возрасте от 2-3 лет жизни. По гендерному признаку 52% (n=13) составили мальчики, 48% (n=12) – девочки. Средний срок гестации при рождении в данной группе составил $39,12 \pm 0,15$ недель; минимальный – 38 недель, максимальный – 40 недель. Средняя масса тела при рождении составляла $3233,0 \pm 77,7$ г., средняя длина тела – $52,2 \pm 0,35$ см. На момент проведения исследования средняя масса тела у наблюдаемых детей составила $13,54 \pm 0,26$ кг, средняя длина тела – $90,86 \pm 0,67$ см.

При оценке физического развития выявлено, что средний рост SD: от - 1 до +1 определен у 72% (n=18) детей, среднюю массу SD: от - 1до +1 тела имели 80% (n=20) детей. Также, как и у детей 1-го и 2-го года наблюдения, детей с низкорослостью, высокорослостью, недостаточностью питания в данной группе не было (Таблица 5).

В структуре диагнозов у 28% (n=7) детей в анамнезе отмечались аллергические реакции, анемия – 12% (n=3), РЦОН – у 16% (n=4) детей. Уровень

резистентности в среднем составил $0,20 \pm 0,02$, что можно расценить как хорошую резистентность организма.

Таблица 5 — Физическое развитие детей третьего года жизни группы контроля

Рост, см									
Низкорослость SD: < -2		Ниже среднего SD: от -1 до -2		Средний SD: от -1 до +1		Выше среднего SD: от +1 до +2		Высокорослость SD: < +2	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
-	-	3	12	18	72	4	16	-	-
Масса тела, кг									
Недостаточность питания SD: < -2		Пониженное питание SD: от -1 до -2,		Средняя SD: от -1 до +1		Повышенное питание SD: от +1 до +2		Ожирение SD: < +2	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
-	-	2	8	20	80	3	12	-	-

Анализ заболеваемости в целом по группам у детей в возрасте 1-го, 2-го и 3-го года жизни выявил закономерную динамику частоты встречаемости отдельных нозологических состояний на протяжении периода раннего возраста: на 1-м году жизни достоверно чаще встречалось ППЦНС в сравнении с детьми 3-го года, и, напротив, инфекции верхних и нижних дыхательных путей, аллергические реакции значительно чаще встречались у детей 2-го и 3-го года жизни. Другие отклонения в состоянии здоровья (ДХЛЖ, анемия, иммунологические нарушения) встречались с одинаковой частотой в группах наблюдения (Таблица 6).

Резюме. Большинство детей всех возрастных периодов имели средние показатели физического развития по росту (от 70 до 85%) и массе тела (68 - 80%). Детей с низкорослостью, высокорослостью, недостаточностью питания в наблюдаемых группах не было. При оценке состояния здоровья все дети относились к I, II группам здоровья, что соответствовало критериям включения в исследование.

Таблица 6 — Структура заболеваемости детей контрольной группы
в возрасте от 0-3 лет жизни

Признак (МКБ-10)	1 год, (n=105)	2 год, (n=41)	3 год, (n=25)	p
	1	2	3	
n (%)				
Недоношенность P 07.3	19 (63,3)	-	-	p_{1,2}=0,008 p_{1,3}=0,039 p _{2,3} =0,439
Поражение ЦНС: перинатальное поражение ЦНС (G 93.4); РЦОН (G 93.8)	48 (64)	12 (29,3)	4 (16)	p _{1,2} =0,235 p_{1,3}=0,024 p _{2,3} =0,228
ДХЛЖ Q24. 8	12 (16)	3 (7,3)	2 (8)	p _{1,2} =0,622 p _{1,3} =0,768 p _{2,3} =0,921
Иммунологические нарушения (D. 70)	2 (2,6)	3 (7,3)	1 (4)	p _{1,2} =0,071 p _{1,3} =0,454 p _{2,3} =0,591
Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (J00-J06, J20-J22, J18)	4 (5,3)	5 (12,2)	7 (28)	p_{1,2}=0,001 p_{1,3}=0,031 p _{2,3} =0,109
Анемия (D 50.9)	7 (9,3)	5 (12,2)	3 (12)	p _{1,2} =0,177 p _{1,3} =0,265 p _{2,3} =0,981
Аллергические реакции (L 27.2; L20.9)	3 (4)	10 (24,4)	7 (28)	p_{1,2}=0,005 p_{1,3}=0,002 p _{2,3} =0,749

3.2 Клинико-anamнестическая характеристика детей, перенесших резекцию кишечника на первом году жизни

Дети первого года жизни (основная группа I)

Основную группу I составили дети, перенесшие резекцию кишечника в первые месяцы жизни (n=37). Группа была разделена на 3 подгруппы: первую подгруппу (1) составили дети в возрасте от 1 до 3 месяцев (n=9), которые

наблюдались в динамике всего периода наблюдения; вторую подгруппу (2) – дети в возрасте 3-6 месяцев (n=22), третью подгруппу (3) – дети 6-12 месяцев жизни (n=37). По признаку гендерной принадлежности мальчиков было 64,9% (n= 24), девочек – 35,1% (n=13).

Анализ данных анамнеза. Анализ ante- и перинатального анамнеза выявил, что от 1 беременности родилось 35,1% (n=13) детей; от 2 беременности – 37,8% (n=14) наблюдаемых. Дети, родившиеся от III и более беременностей, составили 27% (n=10) обследуемых. Практически половина обследуемых родились от I родов – 48,7% (n=18).

Анализ антенатального периода выявил высокую частоту встречаемости преэклампсии – 97,3% (n=36), треть матерей во время беременности перенесли ХФПН (37,8%). Также отмечались анемия (43,2%), гестационный сахарный диабет (13,5%), патология урогенитального тракта (45,9%). Путем кесарева сечения было рождено 72,9% (n=27) детей.

При сравнительной оценке ante- и перинатального анамнеза между детьми основной и контрольной группами выявлено отсутствие достоверных различий по паритету количества беременностей у матерей: так от 1 беременности в основной группе I - 35,1% (n=13), в контрольной – 40% (n=30); от 2 беременности в основной группе I – 37,8% (n=14), в контрольной – 25,3% (n=19); от 3 и более беременностей, соответственно в основной I и контрольной группах 27,0% (n=10) и 34,7% (n=26). По количественной характеристике родов достоверных различий в группах также не отмечалось: от 1 родов в основной группе I родилось 48,7% (n=18), в контрольной – 58,7 (n=44), от 2 – 37,8% (n=14) и 36% (n=27) соответственно во основной I и контрольной группах. У матерей детей, перенесших оперативное лечение на кишечнике, в сравнении с матерями детей контрольной группы достоверно чаще беременность протекала на фоне преэклампсии (97,3% и 81,3%, $p \leq 0,02$) и ХФПН (37,8% и 17,3%, $p \leq 0,001$). Остальные патологические состояния у беременных женщин – анемия, патология урогенитального тракта (кольпит, пиелонефрит), гестационный сахарный диабет,

ОРВИ встречались практически с одинаковой частотой. Путем кесарева сечения достоверно чаще были рождены дети основной группы ($p \leq 0,01$) (Таблица 7).

Таблица 7 — Характеристика течения анте- и интранатального периода у детей групп наблюдения на первом году жизни

Признак	Основная группа I, n=37	Контрольная группа, n=75	p=
	1	2	
	n (%)	n (%)	
Преэклампсия	36 (97,3)	61 (81,3)	0,020
ХФПН	14 (37,8)	13 (17,3)	0,001
ОРВИ	18 (48,6)	34 (45,3)	0,333
Гестационный СД	5 (13,5)	13 (17,3)	0,619
Анемия	16 (43,2)	34 (45,3)	0,823
Тромбоцитопения	4 (13,3)	4 (5,3)	0,062
Патология уrogenитального тракта	17 (45,9)	41 (54,7)	0,412
Кесарево сечение	27 (72,9)	21 (28)	0,010

Средний срок гестации у детей, перенесших резекцию кишечника, был достоверно ниже, чем у здоровых детей ($p \leq 0,005$), масса и длина тела при рождении также были достоверно ниже, чем в группе контроля ($p \leq 0,01$, $p \leq 0,01$). Полученные данные объяснимы высоким процентом недоношенных детей (37,8%, n=14) в основной группе (Таблица 8).

Таблица 8 — Срок гестации и антропометрические показатели при рождении у детей групп наблюдения

Показатель	M±m		p=
	Основная группа I, n=37	Контрольная группа, n=75	
Срок гестации при рождении, недели	35,9±0,6 (min - 25, max - 40)	38,4±0,1 (min - 37, max - 40)	0,005
Масса при рождении, г	2606,59±156,39 (min - 820, max 4100)	3292,3±51,19 (min - 2540, max 4480)	0,01
Длина тела при рождении, см	47,13±1,05 (min - 32, max - 57)	52,4±0,25 (min - 32, max - 57)	0,01

При анализе уровня оперативного вмешательства определено, что резекция части тонкого кишечника проведена у половины детей – 59,5% (n=22), резекция участка толстой кишки у 40,5% (n=15). Причиной оперативного лечения на тонкой кишке у 68,2% (n=15) явился ВПР ЖКТ, у 31,8% (n=7) – НЭК. В структуре ВПР были выделены следующие пороки: атрезия тощей кишки – 26,7% (n=4), гастрошизис – 13,3% (n=2), заворот участка подвздошной кишки – 20% (n=3), эмбриональная грыжа пупочного канатика – 6,7% (n=1), атрезия подвздошной кишки – 13,3% (n=2), множественные атрезии тонкой кишки – 26,7% (n=4). В 86,6% (n=13) случаев ВПР ЖКТ был выявлен пренатально. Причиной резекции толстого кишечника в 100% случаев явилась болезнь Гиршпрунга. В целом средний срок оперативного лечения у детей основной группы составил $17,7 \pm 4,4$ дней (Таблица 9).

Таблица 9 — Причины и сроки оперативного лечения детей основной группы I

Причины	Основная группа I, n=37	
	n(%)	Средний срок оперативного лечения, $M \pm m$, дни
Резекция тонкой кишки: - ВПР - НЭК	22 (59,5)	$4,0 \pm 1,5$ (min - 1, max - 30)
	15 (40,5)	$1,1 \pm 0,1$ (min - 1, max - 2)
	7 (19,0)	$8,6 \pm 3,9$ (min - 1, max - 30)
Резекция толстой кишки (болезнь Гиршпрунга)	15 (40,5)	$31,9 \pm 8,8$ (min - 2, max - 120)

Оценка физического развития. Динамическая оценка ФР на протяжении 1 года выявила, что количество детей со средним ростом SD: от -1 до +1 увеличивалось и к концу года достигало 56,8% (n=21), что было обусловлено «переходом» детей из группы рост ниже среднего SD: от -1 до -2, которая снизилась с 55,6% (n=5) до 32,4% (n=12), и из группы рост выше среднего SD: от +1 до +2, в которой отмечалось значимое снижение с 27,3% (n=6) в 6 мес. до 2,7% (n=1) в 12 мес. ($p \leq 0,005$). Данная динамика отражает «выравнивание» роста у наблюдаемых детей к концу первого года жизни.

Количество детей со средней массой SD: от -1 до +1 имело тенденцию к увеличению к концу 1 года (до 67,6%); количество детей с недостаточностью

питания SD: < - 2 являлось стабильным на протяжении наблюдения и составляло в 3, 6 и 12 мес. соответственно, 11,1% (n=1), 13,6% (n=3), 10,8% (n=4); количество детей с пониженным питанием SD: от - 1 до - 2 имело тенденцию к снижению к 6 мес. и достоверно снижалось к 12 мес. (соответственно 18,2% и 18,9%). Интересен факт, что в возрасте 6 мес. 18,2% (n=4) детей имели повышенное питание и к 12 мес. отмечалась лишь тенденция к их уменьшению (Таблица 10).

Таблица 10 — Физическое развитие детей первого года жизни основной группы I

Физическое развитие	3 мес., n=9	6 мес., n=22	12 мес., n=37	p (χ^2)	Точный кр. Фишера
	n (%)	n (%)	n (%)		
	1	2	3		
Рост, см					
Низкорослость SD: < -2	-	-	3 (8,1)	1,3=0,377 2,3=0,171	1,3=1,00 2,3=0,29
Рост ниже среднего SD: от -1 до -2	5 (55,6)	11 (50)	12 (32,4)	1,2=0,779 1,3=0,19 2,3=0,181	1,2=1,00 1,3=0,25 -
Средний рост SD: от -1 до +1	4 (44,4)	5 (22,7)	21 (56,8)	1,2=0,227 1,3=0,501 2,3= 0,011	1,2=0,38 1,3=0,71 2,3= 0,01
Рост выше среднего SD: от +1 до +2	-	6 (27,3)	1 (2,7)	1,2=0,082 1,3=0,619 2,3= 0,005	1,2=0,14 1,3=1,00 2,3= 0,01
Высокорослость SD: < +2	-	-	-	-	-
Масса тела, кг					
Недостаточность питания SD: < -2	1 (11,1)	3 (13,6)	4 (10,8)	1,2=0,850 1,3=0,980 2,3=0,746	1,2=1,00 1,3=1,00 2,3=1,00
Пониженное питание SD: от -1 до -2,	5 (55,6)	4 (18,2)	7 (18,9)	1,2= 0,038 1,3= 0,025 2,3=0,944	1,2=0,08 1,3=0,04 2,3=1,00
Средняя масса SD: от -1 до +1	3 (33,3)	11 (50)	25 (67,6)	1,2=0,398 1,3=0,060 2,3=0,181	1,2=0,46 1,3=0,12 -
Повышенное питание SD: от +1 до +2	-	4 (18,2)	1 (2,7)	1,2=0,171 1,3=0,619 2,3= 0,039	1,2=0,29 1,3=1,00 2,3=0,06
Ожирение SD: < +2	-	-	-	-	-

В возрасте 1-3 месяцев по росту дети наблюдаемых групп были сопоставимы (Таблица 11). Средний рост SD: от -1 до +1 в основной I и контрольной группах не имел различий (соответственно 44,4% и 60%). Более половины детей основной группы I – 55,9% (n=5), имели рост ниже среднего SD: от -1 до +1, в контроле этот показатель составил лишь 20% (n=2). Рост выше среднего SD: от +1 до +2 был зафиксирован только в группе контроля (20%). В 4-6 месяцев отмечалось достоверное преобладание детей среднего роста SD: от -1 до +1 в группе контроля, чем в основной – 86,7% (n=26) и 22,7% (n=5) ($p \leq 0,001$). Заслуживает внимания тот факт, что практически треть детей, перенесших резекцию кишечника – 27,3% (n=6), - имела рост выше среднего SD: от +1 до +2, что было статистически выше, чем в контроле ($p \leq 0,042$). Но при этом сохранялось значимое преобладание детей основной группы I с ростом ниже среднего SD: от -1 до -2 (соответственно 50% и 6,7%, $p \leq 0,001$). К концу первого года жизни сохранялась та же закономерность: дети со средним ростом SD: от -1 до +1 преобладали в группе контроля ($p \leq 0,001$), дети с ростом ниже среднего SD: от -1 до -2 – в основной группе ($p \leq 0,002$). Дети с ростом выше среднего SD: от +1 до +2 были сопоставимы в группах наблюдения.

Среднюю массу SD: от -1 до +1 в возрасте 1-3 месяца имела лишь треть детей основной группы I – 33,3% (n=3), в группе контроля – 50% (n=5), но статистических различий не наблюдалось. При этом половина детей основной группы I имела пониженное питание SD: от -1 до -2, что было существенно выше, чем в контроле (55,6% и 10%, $p \leq 0,033$). Следует отметить, что 11,1% (n=1) детей, перенесших оперативное лечение, имели недостаточность питания SD: ≤ -2 , а дети с повышенным питанием достоверно чаще присутствовали среди здоровых детей. В возрасте 4-6 месяцев группы различались только по показателю недостаточности питания SD: ≤ -2 , которая значимо чаще встречалась у прооперированных детей ($p \leq 0,038$). К концу первого года жизни по показателю средняя масса SD: от -1 до +1 основная и контрольная группы были сопоставимы (67,6%; 68,6%). Одновременно с этим отмечалось достоверное преобладание детей с недостаточностью питания SD: ≤ -2 и с пониженным питанием SD: от -1 до -2 в основной группе.

Таблица 11 — Физическое развитие детей основной (I) и контрольной (II) групп на первом году жизни

Физическое развитие		1-3 мес, n (%)		4-6 мес, n (%)		7-12 мес, n(%)		p
		I	II	I	II	I	II	
		1	2	3	4	5	6	
Рост, см	Низкорослость SD: < -2	-	-	-	-	3 (8,1)	0 (0)	$_{5,6}=0,086$
	Рост ниже среднего SD: от -1 до -2	5 (55,9)	2 (20)	11 (50)	2 (6,7)	12 (32,4)	1 (2,9)	$_{1,2}=0,109, \text{ }_{3,4}=\mathbf{0,001}$ $_{5,6}=\mathbf{0,002}$
	Средний рост SD: от -1 до +1	4 (44,4)	6 (60)	5 (22,7)	26 (86,7)	21 (56,8)	32 (91,4)	$_{1,2}=0,498, \text{ }_{3,4}=\mathbf{0,001}$ $_{5,6}=\mathbf{0,001}$
	Рост выше среднего SD: от +1 до +2	-	2 (20)	6 (27,3)	2 (6,7)	1(2,7)	2 (5,7)	$_{1,2}=0,157, \text{ }_{3,4}=\mathbf{0,042}$ $_{5,6}=0,523$
	Высокорослость SD: <+2	-	-	-	-	-	-	-
Масса, кг	Недостаточность питания SD: < -2	1 (11,1)	-	3 (13,6)	-	4 (10,8)	-	$_{1,2}=0,279, \text{ }_{3,4}=\mathbf{0,038}$, $_{5,6}=\mathbf{0,046}$
	Пониженное питание SD: от -1 до -2	5 (55,6)	1 (10)	4 (18,2)	3 (10)	7 (18,9)	1 (2,9)	$_{1,2}=\mathbf{0,033}, \text{ }_{3,4}=0,394$, $_{5,6}=\mathbf{0,031}$
	Средняя масса SD: от -1 до +1	3(33,3)	5 (50)	11(50)	22 (73,3)	2 5(67,6)	24 (68,6)	$_{1,2}=0,463, \text{ }_{3,4}=0,085$, $_{5,6}=0,928$
	Повышенное питание SD: от +1 до +2	-	4 (40)	4 (18,2)	5 (16,7)	1 (2,7)	10 (28,5)	$_{1,2}=\mathbf{0,033}, \text{ }_{3,4}=0,887$ $_{5,6}=\mathbf{0,003}$
	Ожирение SD: <+2	-	-	-	-	-	-	-

Дети с повышенным питанием SD: от + 1 до + 2 встречались чаще в группе контроля ($p \leq 0,003$) (табл. 11). Сопоставление показателей роста – длины и массы тела между основной и контрольной группами в динамике первого года демонстрировали отсутствие достоверных различий по длине тела: в 3 месяца – $59,4 \pm 3,4$ см и $60,7 \pm 2,8$ см, в 6 мес. – $64,7 \pm 5,3$ см и $66,2 \pm 2,5$ см, в 12 мес. $73,6 \pm 0,6$ см и $74,9 \pm 2,7$ см соответственно (Таблица 12). При этом показатели массы тела обнаруживали достоверно более низкие прибавки в 3 и 12 мес. жизни в основной группе: в 3 мес. $5190 \pm 887,4$ и $6220 \pm 897,7$ ($p \leq 0,02$), в 6 мес. $7107,1 \pm 1939,6$ и $7803,7 \pm 8050,2$ ($p \leq 0,08$), в 12 мес. $9950 \pm 1348,3$ и $10228,1 \pm 438,32$ ($p \leq 0,01$) (Рисунок 2, 3).

Таким образом, несмотря на достоверные различия при рождении, дети, перенесшие оперативное лечение, к концу первого года жизни имели сопоставимые со здоровыми детьми значения длины тела, что может свидетельствовать об адекватном процессе ассимиляции питательных веществ в кишечнике.

Таблица 12 — Динамика ФР у детей групп наблюдения на 1-году жизни

Физическое развитие		Основная группа I	Контрольная группа	p
Рост, см	При рождении	$47,1 \pm 1,05$	$52,4 \pm 0,25$	0,01
	3 мес.	$59,4 \pm 1,1$	$60,7 \pm 0,9$	0,39
	6 мес.	$64,7 \pm 1,1$	$66,2 \pm 2,5$	0,18
	12 мес.	$73,6 \pm 0,6$	$74,9 \pm 0,4$	0,09
Масса тела, кг	При рождении	$2606,6 \pm 156,3$	$3292,3 \pm 51,19$	0,01
	3 мес.	$5190 \pm 295,8$	$6220 \pm 283,9$	0,02
	6 мес.	$7107,1 \pm 413,5$	$7803,7 \pm 146,9$	0,08
	12 мес.	$9250 \pm 221,7$	$10228,1 \pm 74,1$	0,01

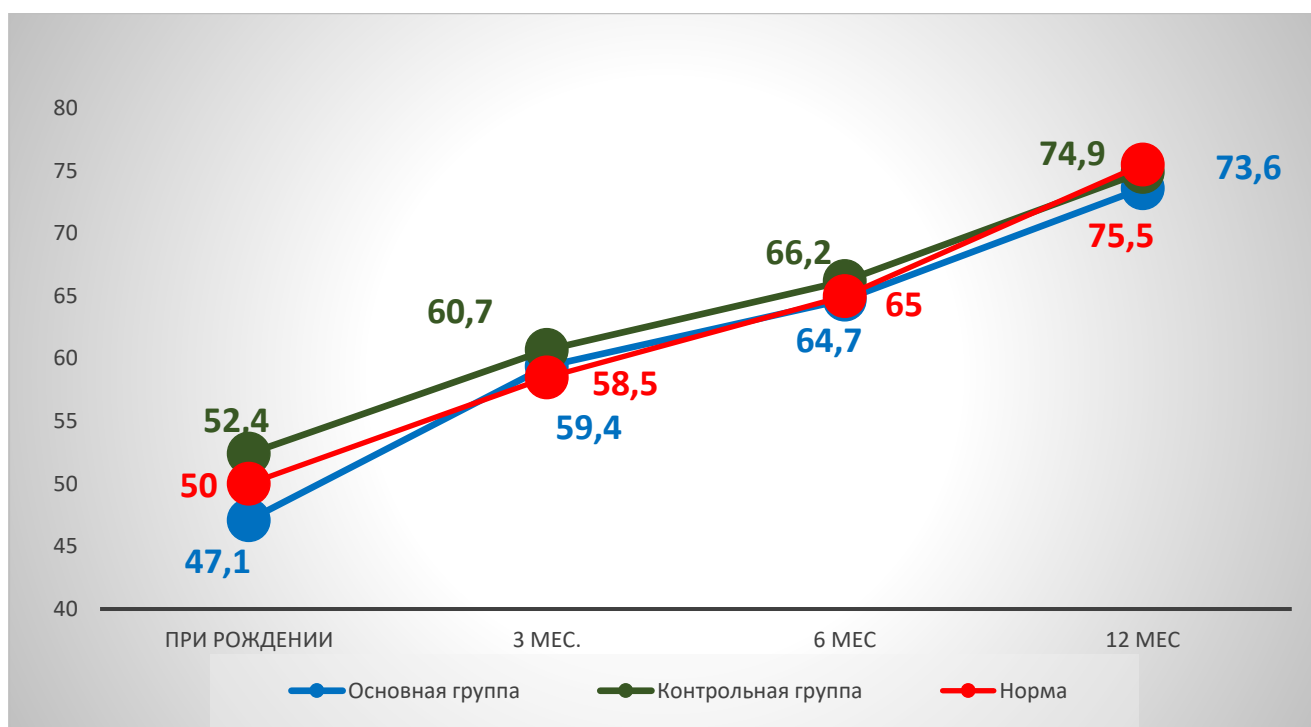


Рисунок 2 — Динамика роста на протяжении первого года жизни. Примечание: p (при рождении) $\leq 0,01$; p (3 мес.) $\leq 0,39$; p (6 мес.) $\leq 0,18$; p (12 мес.) $\leq 0,09$

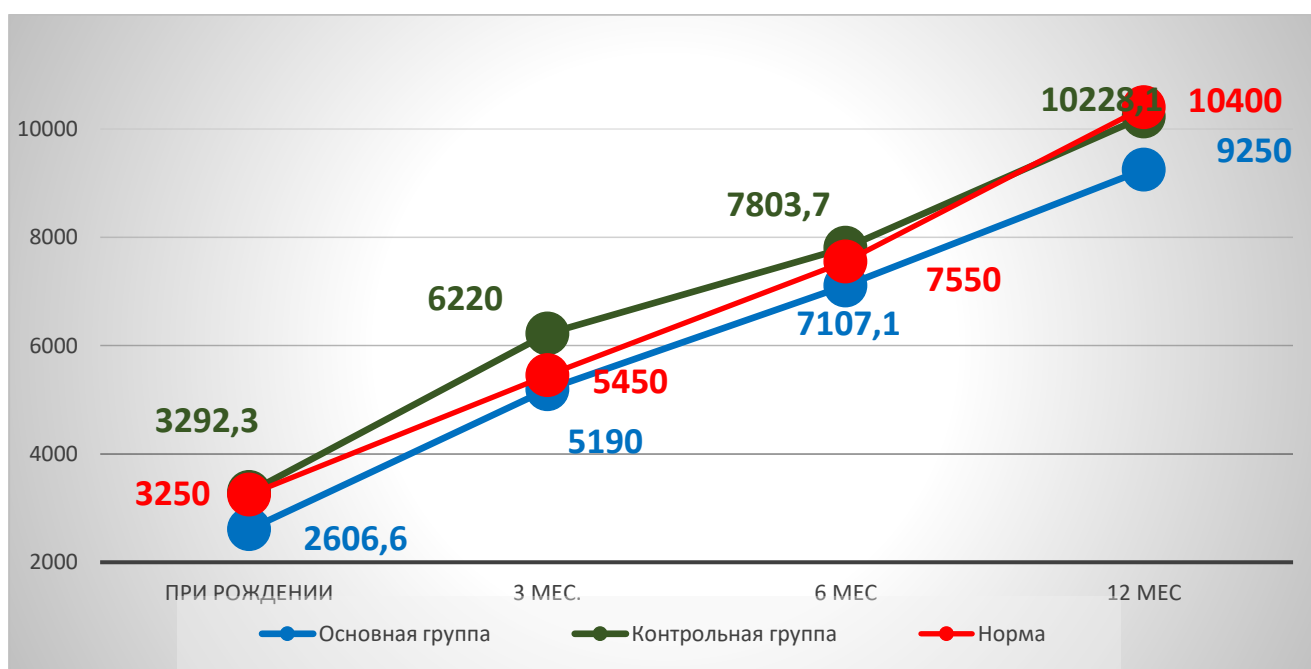


Рисунок 3 — Динамика веса на протяжении периода наблюдения. Примечание: p (при рождении) $\leq 0,01$; p (3 мес.) $\leq 0,02$; p (6 мес.) $\leq 0,08$; p (12 мес.) $\leq 0,01$

В целом к концу года дети основной группы I чаще имели низкорослость ($p \leq 0,034$), рост ниже среднего ($p \leq 0,001$), недостаточность питания ($p \leq 0,010$), пониженное питание ($p \leq 0,058$), чем дети I, II групп здоровья (Таблица 13).

Таблица 13 — Физическое развитие детей основной (I) и контрольной (II) групп

Физическое развитие	I, n=37		II, n=75		p (χ^2); P(F)
	n	%	n	%	
Рост, см					
Низкорослость SD: < -2	3	8,1	-	-	0,034, p<0,05
Ниже среднего SD: от -1 до -2	12	32,4	5	6,68	0,001, p<0,05
Средний SD: от -1 до +1	21	56,8	64	85,3	0,002, p<0,05
Выше среднего SD: от +1 до +2	1	2,7	6	8	0,422, p \geq 0,05
Высокорослость SD: <+2	-	-	-	-	-
Масса тела, кг					
Недостаточность питания SD: < -2	4	10,8	0	0	0,010, p<0,05
Пониженное питание SD: от -1 до -2	7	18,9	5	6,67	0,058, p\geq0,05
Средняя SD: от -1 до +1	25	67,6	51	68	1,000, p \geq 0,05
Повышенное питание SD: от +1 до +2	1	2,7	19	25,3	0,003, p<0,05
Ожирение SD: <+2	-	-	-	-	-

Оценка заболеваемости. При оценке заболеваемости у детей, перенесших оперативное лечение на кишечнике в 100% (n=37) отмечались функциональные нарушения кишечника, у 81,1% (n=30) детей выявлены аллергические реакции; 97,3% (n=36) обследуемых в течение всего года наблюдения имели диагноз ППЦНС различной степени тяжести (Таблица 14).

Резюме: Дети, перенесшие резекцию кишечника, достоверно чаще имели отягощенное течение антенатального периода (преэклампсию и ХФПН у матерей); чаще рождались путем кесарева сечения; имели более низкий гестационный срок при рождении и, соответственно, достоверно более низкие показатели массы и длины тела при рождении, чем здоровые дети. Наиболее частой причиной оперативного вмешательства на тонкой кишке явился ВПР (40,5%). Дети, перенесшие оперативное лечение, к концу первого года жизни

имели сопоставимые показатели физического развития (по длине тела) с детьми I и II групп здоровья.

При этом количество детей с пониженным питанием значительно снижалось к концу года, а в возрасте 6 месяцев появлялись дети с повышенным питанием (18,2%). Данная динамика физического развития является отражением адекватного нутритивного обеспечения на фоне восстановления функциональной способности кишечника к всасыванию и усвоению питательных веществ. Но, не смотря на это, дети основной группы I к концу первого года жизни достоверно чаще имели низкорослость ($p \leq 0,034$), рост ниже среднего ($p \leq 0,001$), недостаточность питания ($p \leq 0,010$), пониженное питание ($p \leq 0,058$), чем дети I, II групп здоровья. Дети с повышенным питанием SD: от +1 до +2 достоверно чаще встречались в группе контроля ($p \leq 0,003$).

Таблица 14 — Структура заболеваемости детей первого года жизни

Признак (МКБ-10)	Основная группа I, n=37, n (%)
Недоношенность P 07.3	14 (37,8)
Заболевания пищеварительной системы (K 52.9, K30.0, K59.0)	37 (100)
Поражение ЦНС: перинатальное поражение ЦНС (G 93.4); РЦОН (G 93.8)	36 (97,3)
Иммунологические нарушения (D. 70)	16 (43,2)
Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (J00-J06, J20-J22, J18)	35 (94,6)
Анемия (D 50.9)	25 (67,5)
Аллергические реакции (L 27.2; L20.9)	30 (81,1)

Дети второго года жизни (основная группа I)

На втором году жизни наблюдалось 42 ребенка, перенесших резекцию кишечника. На 2-м году жизни 66,7% (n=28) детей имели средний рост SD: от – 1 до +1. Детей с ростом ниже среднего SD: от – 1 до -2 было 28,6% (n=12), детей с

ростом выше среднего SD: от + 1 до + 2 - 4,8% (n=2). Недостаточность питания SD: < - 2 сохраняется у 2,4% (n=1) детей, дети пониженного питания SD: от - 1 до - 2 составили 28,6% (n=12), детей с повышенным питанием SD: от + 1 до + 2 в данной возрастной группе не было. Большая часть детей (69,1%) имели среднюю массу тела SD: от - 1 до + 1 (Таблица 15).

Таблица 15 — Физическое развитие детей основной группы I второго года жизни

Рост, см									
Низкорослость SD: < -2		Ниже среднего SD: от -1 до -2		Средний SD: от -1 до +1		Выше среднего SD: от +1 до +2		Высоко- рослость SD: < +2	
п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
-	-	12	28,6	28	66,7	2	4,8	-	-
Масса тела, кг									
Недостаточность питания SD: < -2		Пониженное питание SD: от -1 до -2,		Средняя SD: от -1 до +1		Повышенное питание SD: от +1 до +2		Ожирение SD: < +2	
п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
1	2,4	12	28,6	29	69,1	-	-	-	-

В структуре диагнозов лидировали ФНК (90,5%) разной степени выраженности (функциональные запоры, диспепсия, функциональная диарея). Аллергические реакции отмечались у 59,5% (n=25) детей, 76,2% (n=32) детей, перенесшие резекцию кишечника, перенесли более 3 эпизодов ОРВИ в течение года наблюдения. Поражения ЦНС было выявлено у 50% (n=21) наблюдаемых. У практически половины наблюдаемых (45,2%) выявлена анемия разной степени тяжести (Таблица 16).

Таблица 16 — Структура заболеваемости детей второго года жизни

Признак (МКБ-10)	Основная группа I, (n=42), n (%)
Недоношенность P 07.3	16 (38,1)
Заболевания пищеварительной системы (K 52.9, K30.0, K59.0)	38 (90,5)
Поражение ЦНС: перинатальное поражение ЦНС (G 93.4); РЦОН (G 93.8)	21 (50)
Иммунологические нарушения (D. 70)	9 (21,4)
Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (J00-J06, J20-J22, J18)	32 (76,2)
Анемия (D 50.9)	19 (45,2)
Аллергические реакции (L 27.2; L20.9)	25 (59,5)

Дети третьего года жизни (основная группа I)

На 3-м году жизни наблюдалось 46 детей. При оценке ФР большая половина детей имели средний рост SD: от -1 до +1 (67,4%) и среднюю массу тела SD: от -1 до +1 (65,2%). У 6,5% (n=3) наблюдаемых сохранялась недостаточность питания SD: < -2 и у 4,3% (n=2) – низкорослость SD: < -2. Практически треть детей сохраняли пониженное питание SD: от -1 до -2 (28,3%) и имели рост ниже среднего SD: от -1 до -2 (26,1%) (Таблица 17).

Таблица 17 — Физическое развитие детей основной группы I третьего года жизни

Рост, см									
Низкорослость SD: < -2		Ниже среднего SD: от -1 до -2		Средний SD: от -1 до +1		Выше среднего SD: от +1 до +2		Высоко- рослость SD: < +2	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2	4,3	12	26,1	31	67,4	1	2,2	-	-
Масса тела, кг									
Недостаточность питания SD: < -2		Пониженное питание SD: от -1 до -2,		Средняя SD: от -1 до +1		Повышенное питание SD: от +1 до +2		Ожирение SD: < +2	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
3	6,5	13	28,3	30	65,2	-	-	-	-

Большинство детей имели заболевания пищеварительной системы (73,9%). У 60,9% (n=28) детей отмечались ОРВИ более 3 эпизодов в год. Заболевания ЦНС выявлены у 45,7% (n=21). Практически половина детей (43,5%) страдали аллергическими реакциями разной степени выраженности. У 26,1% (n=27) детей была выявлена анемия (Таблица 18).

Таблица 18 — Структура заболеваемости детей третьего года жизни

Признак (МКБ-10)	Основная группа I (n=46), n (%)
Недоношенность P 07.3	16 (34,7)
Заболевания пищеварительной системы (K 52.9, K30.0, K59.0)	34 (73,9)
Поражение ЦНС: перинатальное поражение ЦНС (G 93.4); РЦОН (G 93.8)	21 (45,7)
Иммунологические нарушения (D. 70)	6 (13)
Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (J00-J06, J20-J22, J18)	28 (60,9)
Анемия (D 50.9)	12 (26,1)
Аллергические реакции (L 27.2; L20.9)	20 (43,5)

3.3 Клинико-anamnestическая характеристика детей с аллергическими заболеваниями (основная группа II)

В основную группу II вошли дети с аллергическими заболеваниями кожи (эритематозно-сквамозная форма с лихенизацией: значительная гиперемия кожи, выраженная сухость и подчеркнутый рисунок, утолщение складок и гиперкератоз, складчатый характер поражений кожи) (n=18) [64]. Мальчики составили 38,9 (n=7), девочки – 61,1% (n=11). Дети обследовались однократно в возрасте 32,2±0,63 месяцев жизни. На момент обследования все дети имели жалобы на кожные высыпания. Анализ ante- и перинатального анамнеза детей выявил, что от 1 беременности родилось 33,3% (n=6) детей, от 2 беременности - 27,7% (n=5). Дети, родившиеся от 3 и более беременностей, составили 38,8% (n=7).

Большинство детей родились от II родов – 44,4% (n=8), от I родов – 38,9% (n=7), от III – 16,7% (n=3).

При анализе антенатального периода выявлена высокая частота встречаемости анемии 61,1% (n=11), кольпита – 50,1% (n=9). На фоне преэклампсии беременность протекала у 27,8% (n=5) матерей. Также встречались такие патологические состояния – миопия (33,3%), патология ЖКТ (22,2%), герпетическая инфекция (16,7%), гестационный сахарный диабет (16,7%). Путем кесарева сечения было рождено 33,3%% (n=6) детей.

Средний срок гестации составил $39,11 \pm 0,07$ недель. Средняя масса тела при рождении составляла $3403,3 \pm 177,7$ г., средняя длина тела – $51,5 \pm 0,57$ см. На момент проведения исследования средняя масса тела у наблюдаемых детей составила $13,25 \pm 0,26$ кг, средняя длина тела – $92,75 \pm 0,57$ см.

При оценке ФР подавляющее большинство - 83,3% (n=15) детей имели средний рост SD: от - 1 до + 1 и среднюю массу SD: от - 1 до +1. Пониженное питание SD: от -1 до - 2 отмечалось у 1 обследуемого (5,6%), рост ниже среднего SD: от -1 до -2 имели 2 ребенка (11,1%). У 11,1% (n=2) детей масса тела относилась к повышенному питанию SD: от +1 до +2, у 5,6% (n=1) рост был выше среднего SD: от +1 до +2 (Таблица 19).

Таблица 19 — Физическое развитие детей с основной группы II

Рост, см									
Низкорослость SD: < -2		Ниже среднего SD: от -1 до -2		Средний SD: от -1 до +1		Выше среднего SD: от +1 до +2		Высоко- рослость SD: < +2	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
-	-	2	11,1	15	83,3	1	5,6	-	-
Масса тела, кг									
Недостаточность питания SD: < -2		Пониженное питание SD: от -1 до -2,		Средняя SD: от -1 до +1		Повышенное питание SD: от +1 до +2		Ожирение SD: < +2	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
-	-	1	5,6	15	83,3	2	11,1	-	-

В структуре заболеваемости у 66,7% (n=12) детей выявлены ФНК, анемия отмечается у 16,7% (n=3), иммунологические нарушения – 11,2 (n=2) (Таблица 20).

Таблица 20 — Структура заболеваемости детей третьего года жизни с аллергодерматозами

Признак (МКБ-10)	Основная группа II, (n=18), n(%)
Заболевания пищеварительной системы (K 52.9, K30.0, K59.0)	12 (66,6)
Поражение ЦНС: перинатальное поражение ЦНС (G 93.4); РЦОН (G 93.8)	3 (16,6)
Иммунологические нарушения (D. 70)	2 (11,1)
Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (J00-J06, J20-J22, J18)	9 (50)
Анемия (D 50.9)	4 (22,2)

Таким образом, установлено, что у детей всех групп наблюдения в возрасте 3 лет жизни рост выше среднего SD: от + 1 до + 2 чаще отмечался в группе контроля, в сравнении с детьми, перенесшими резекцию кишечника ($p \leq 0,030$). При этом, несмотря на низкие антропометрические показатели при рождении, обусловленные недоношенностью, факт оперативного вмешательства на кишечнике, длительность послеоперационного периода неизбежно сопровождаются процессами нарушенного всасывания и усвоения нутриентов, антибактериальную терапию, зачастую комбинированную, дети основной группы I к 3 годам жизни имели сопоставимые с детьми контрольной группы показатели ФР по показателю средний рост SD: от – 1 до + 1 и средняя масса тела SD: от – 1 до + 1. Но, отмечалось, что дети с пониженным питанием достоверно чаще встречались в основной группе ($p \leq 0,046$; $p \leq 0,049$), чем в контрольной группе и среди детей с аллергодерматозами. И наоборот, дети с повышенным питанием значимо чаще встречались в группе контроля ($p \leq 0,017$) (Таблица 21).

Таблица 21 — Физическое развитие у наблюдаемых детей 3 лет жизни

Физическое развитие	Контрольная группа, n=25	Основная группа I, n=46	Основная группа II, n=18	p
	1	2	3	
	n (%)	n (%)	n (%)	
	Рост, см			
	n(%)	n(%)	n(%)	
Низкорослость SD: < -2	-	2 (4,3)	-	$p_{1,2}=0,291$ $p_{2,3}=0,369$
Ниже среднего SD: от -1 до -2	3 (12)	12 (26,1)	2 (11,1)	$p_{1,2}=0,161$ $p_{1,3}=0,902$ $p_{2,3}=0,308$
Средний SD: от -1 до +1	18 (72)	31 (67,4)	15 (83,3)	$p_{1,2}=0,689$ $p_{1,3}=0,386$ $p_{2,3}=0,203$
Выше среднего SD: от +1 до +2	4 (16)	1 (2,2)	1 (5,6)	$p_{1,2}=0,030$ $p_{1,3}=0,824$ $p_{2,3}=0,746$
	Масса тела, кг			
Недостаточность питания SD: < -2	-	3 (6,5)	-	$p_{1,2}=0,192$ $p_{2,3}=0,268$
Пониженное питание SD: от -1 до -2,	2 (8)	13 (28,3)	1 (5,6)	$p_{1,2}=0,046$ $p_{1,3}=0,757$ $p_{2,3}=0,049$
Средняя SD: от -1 до +1	20 (80)	30 (65,2)	15 (83,3)	$p_{1,2}=0,193$ $p_{1,3}=0,782$ $p_{2,3}=0,154$
Повышенное питание SD: от +1 до +2	3 (12)	-	2 (11,1)	$p_{1,2}=0,017$ $p_{1,3}=0,929$ $p_{2,3}=0,022$

При оценке структуры заболеваемости детей в возрасте 3 лет жизни у детей, перенесших оперативное лечение на первом году жизни, достоверно чаще отмечались функциональные заболевания пищеварительной системы ($p \leq 0,001$), заболевания центральной нервной системы ($p \leq 0,018$; $p \leq 0,044$), более частые эпизоды инфекций верхних и нижних дыхательных путей ($p \leq 0,012$) (табл. 22).

Таблица 22 — Структура заболеваемости детей групп наблюдения
в возрасте 3 лет

Признак (МКБ-10)	Группы наблюдения			p (χ^2); P(F)
	I n=25	II n=46	III n=18	
	1	2	3	
n (%)				
Недоношенность P 07.3	-	16 (34,7)	-	1,2= 0,006, p<0,05 2,3= 0,002, p<0,05
Функциональные нарушения кишечника (K 52.9, K30.0, K59.0)	-	34 (73,9)	12 (66,6)	1,2= 0,001, p<0,05 1,3= 0,001, p<0,05 2,3= 0,55, p \geq 0,05
Поражение ЦНС: перинатальное поражение ЦНС(G 93.4); РЦОН (G 93.8)	4 (16)	21 (45,7)	3 (16,6)	1,2= 0,018, p<0,05 1,3= 1,00, p \geq 0,05 2,3= 0,044, p<0,05
Иммунологические нарушения (D. 70)	1 (4)	6 (13)	2 (11,1)	1,2= 0,703, p \geq 0,05 1,3=1,00, p \geq 0,05 2,3= 1,00, p \geq 0,05
Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (J00-J06, J20-J22, J18)	7 (28)	28 (60,9)	9 (50)	1,2= 0,012, p<0,05 1,3=0,203, p \geq 0,05 2,3=0,574, p \geq 0,05
Анемия (D 50.9)	3 (12)	12 (26,1)	4 (22,2)	1,2= 0,228, p \geq 0,05 1,3=0,427, p \geq 0,05 2,3=1.00, p \geq 0,05
Аллергические реакции (L 27.2; L20.9)	7 (28)	20 (43,5)	18 (100)	1,2= 0,306, p \geq 0,05 1,3= 0,000, p<0,05 2,3= 0,0001,p<0,05

Глава 4.**МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И ФЕКАЛЬНЫЙ
КАЛЬПРОТЕКТИН У ДЕТЕЙ ГРУПП НАБЛЮДЕНИЯ****4.1 Метаболическая активность микробиоты кишечника
у детей контрольной группы**

*Метаболическая активность микробиоты кишечника
у детей первого года жизни (контрольная группа)*

Изучение метаболической активности микробиоты кишечника проводилось у детей группы контроля на протяжении первого года жизни в возрасте: 0-1 месяц, 1-3 месяца, 4-6 месяцев, 7-12 месяцев; на 2-ом и 3-м годах жизни.

У новорожденных детей отмечались более высокие значения маркеров облигатной флоры – C_2 и более низкие значения маркеров анаэробной флоры – C_4 , в сравнении с детьми второго полугодия – соответственно в возрасте 0-1 мес. и 7-12 мес., $p \leq 0,003$ и $p \leq 0,005$ (Таблица 23). Остальные показатели метаболической активности микробиоты кишечника у новорожденных детей – C_3 , сумма кислот, сумма изокилот, АИ – имели сопоставимые значения с детьми всех периодов первого года жизни (Таблица 23). Дети в возрасте 1-3 мес. также имели более высокие значения C_2 ($p \leq 0,012$) и более низкие значения C_4 ($p \leq 0,038$), в сравнении с детьми 7-12 месяцев. Кроме того, у детей этого периода отмечались значимо более низкие значения АИ в сравнении с детьми второго полугодия ($p \leq 0,016$). У детей 4-6 мес. отмечены те же закономерности в различиях уровней C_2 , C_3 и АИ, что у детей 1-3 мес. в сравнении с детьми 7-12 мес.

Таблица 23 — Сравнительное содержание КЦЖК в кале у детей I, II групп здоровья в возрасте от 0-12 мес. жизни,
Me [25‰–75‰]

КЦЖК	В целом, n=105	0-1 мес., n=30	1–3 мес, n = 10	4–6 мес, n = 30	7–12 мес., n = 35	p
		1	2	3	4	
C ₂ , мг/г	0,795 [0,703-0,919]	0,910 [0,739-0,978]	0,878 [0,777–0,936]	0,837 [0,710–0,935]	0,728 [0,655–0,809]	1,2≤0,633; 1,3≤0,536; 1,4≤0,003 2,3 ≤ 0,926; 2,4 ≤ 0,012, 3,4 ≤ 0,005
C ₃ , мг/г	0,122 [0,032-0,173]	0,043 [0,001-0,132]	0,076 [0,019–0,123]	0,094 [0,043–0,158]	0,139 [0,079–0,190]	1,2≤0,922; 1,3≤0,812; 1,4≤0,285, 2,3 ≤ 0,888; 2,4 ≤ 0,187, 3,4 ≤ 0,063
C ₄ , мг/г	0,083 [0,015-0,111]	0,007 [0,028-0,123]	0,033 [0,015–0,071]	0,049 [0,014–0,149]	0,089 [0,050–0,157]	1,2≤0,408; 1,3≤0,221; 1,4≤0,005 2,3 ≤ 0,766; 2,4 ≤ 0,038, 3,4 ≤ 0,071
E , мг/г	12,608 [2,834-15,436]	7,776 [2,932-12,902]	7,179 [2,868–14,686]	3,197 [1,394–11,557]	8,732 [3,433–18,717]	1,2≤0,733; 1,3≤0,406; 1,4≤0,209, 2,3 ≤ 0,407; 2,4 ≤ 0,265, 3,4 ≤ 0,890
EiCn, мг/г	0,022 [0,008-0,046]	0,023 [0,006-0,057]	0,021 [0,008-0,049]	0,016 [0,007-0,042]	0,026 [0,011-0,044]	1,2≤0,527; 1,3≤0,942; 1,4≤0,704, 2,3 ≤ 0,741; 2,4 ≤ 0,869, 3,4 ≤ 0,829
АИ (-)	0,307 [0,088-0,423]	0,099 [0,022-0,354]	0,138 [0,067–0,286]	0,195 [0,068–0,406]	0,374 [0,235–0,502]	1,2≤0,643; 1,3≤0,679; 1,4≤0,243, 2,3 ≤ 0,982; 2,4 ≤ 0,016, 3,4 ≤ 0,015

Таким образом, при анализе метаболической активности микробиоты кишечника на первом году установлено достоверное снижение уровня C_2 на протяжении года с максимальным значением маркера у новорожденных детей. Уровень C_3 имел тенденцию к увеличению с 4-6 мес. к концу года; уровень C_4 статистически значимо нарастал от периода новорожденности и достигал максимума во втором полугодии. Следовательно, и АИ – отражающий отношение строгих анаэробов к аэробам, достоверно увеличивался к 7-12 мес. жизни в сравнении с детьми 1-3 мес. ($p \leq 0,016$) и 4-6 мес. ($p \leq 0,015$). Сумма кислот в кале на протяжении всего года была стабильна и не различалась в разные возрастные периоды.

Резюме. Изучение метаболической активности микробиоты кишечника здоровых детей на 1 году жизни выявило нарастание маркеров анаэробной флоры к концу года, при одновременном снижении показателей облигатной флоры. Сумма кислот и изокилот во все наблюдаемые возрастные периоды не различалась (Рисунок 4-9).

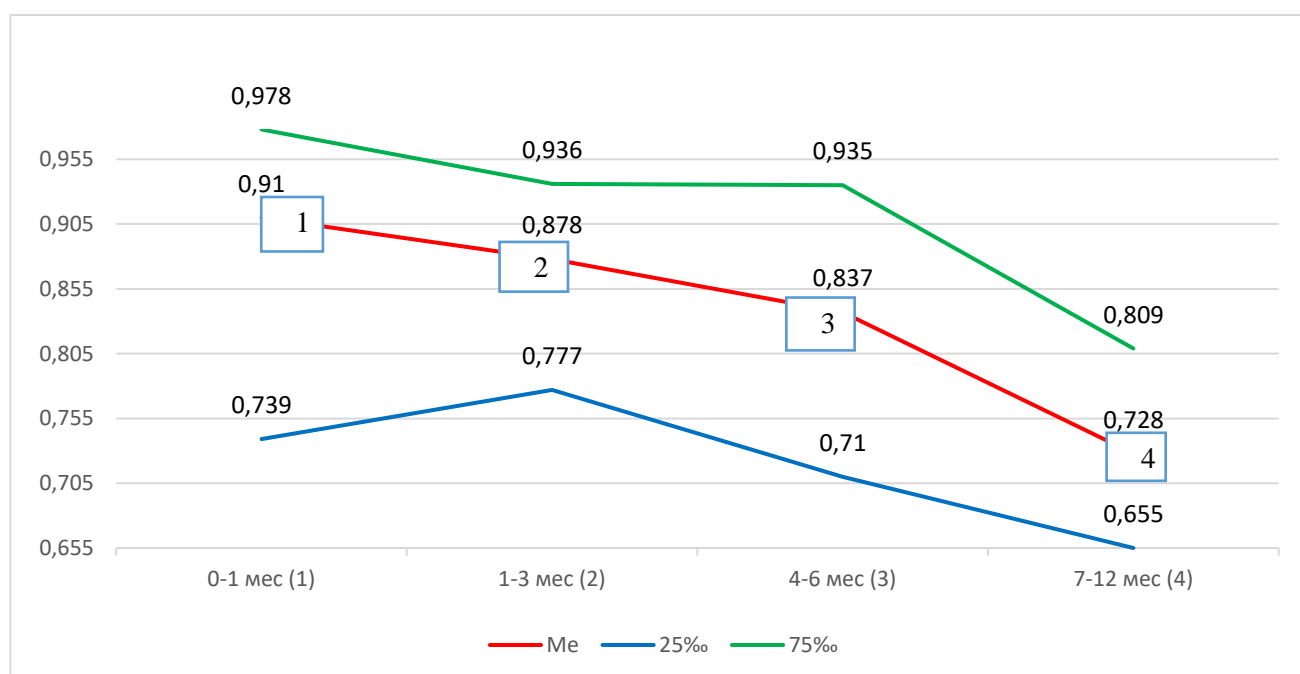


Рисунок 4 — Содержание C_2 в кале у здоровых детей в возрасте 0-12 мес.

Me [25%–75%] ($p_{1,4} \leq 0,003$; $p_{2,4} \leq 0,012$; $p_{3,4} \leq 0,005$)

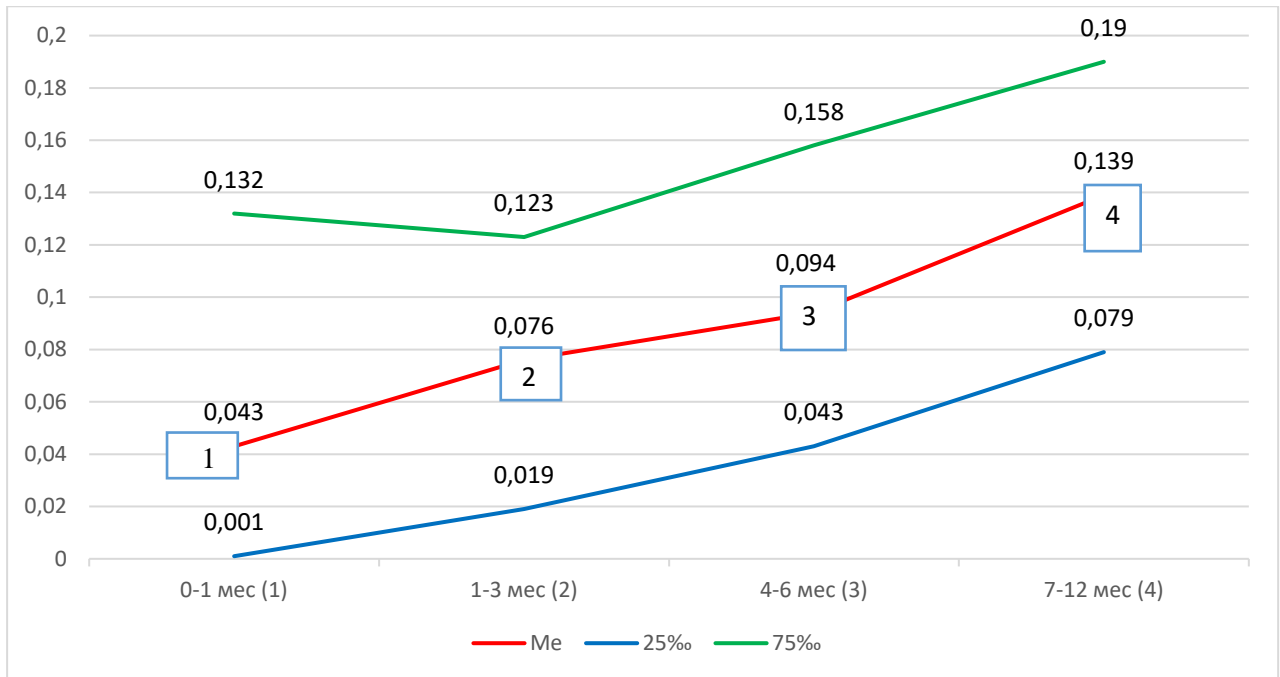


Рисунок 5 — Содержание С3 в кале у здоровых детей в возрасте 0-12 мес.
Me [25‰–75‰] ($p_{3,4} \leq 0,063$)

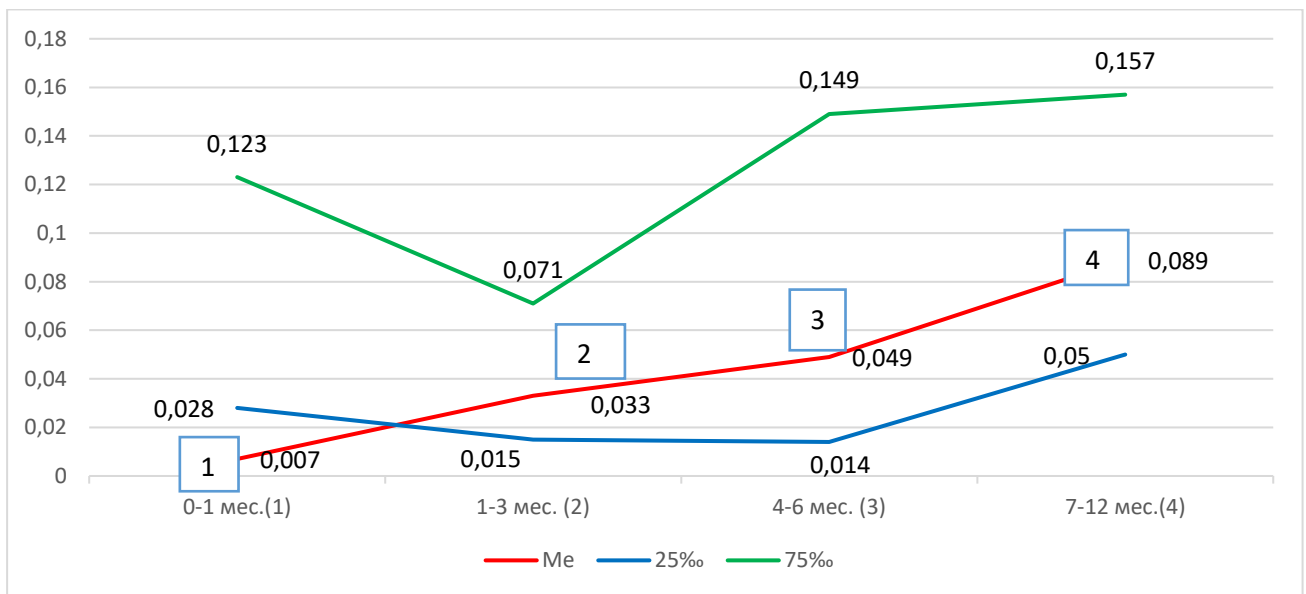


Рисунок 6 — Содержание С4 в кале у здоровых детей в возрасте 0-12 мес.
Me [25‰–75‰] ($p_{1,4} \leq 0,005$; $p_{2,4} \leq 0,038$)

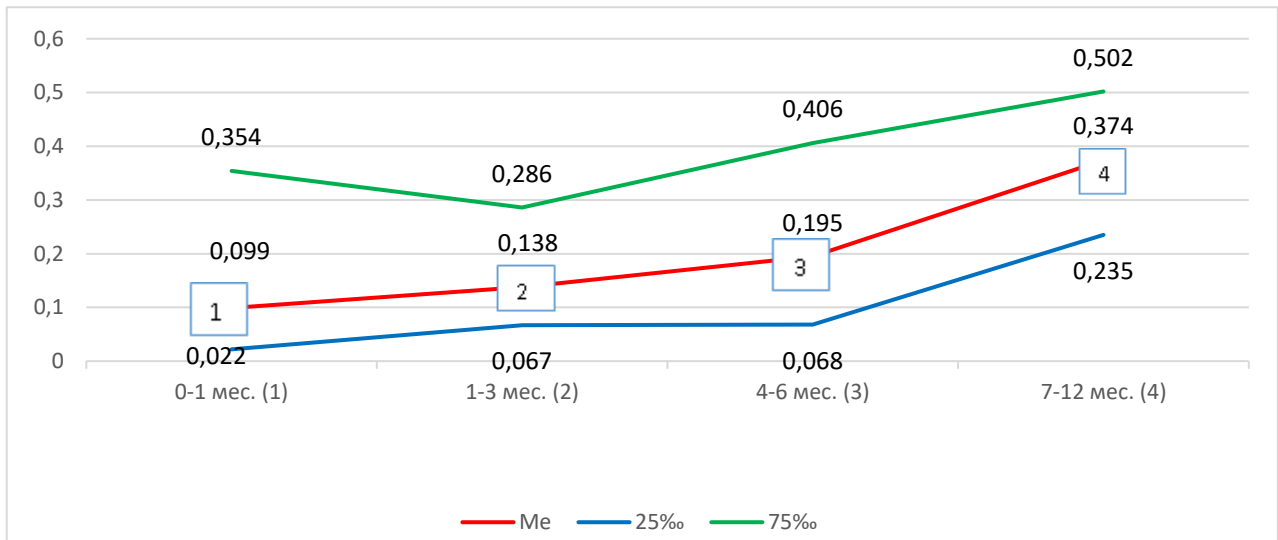


Рисунок 7 — АИ у здоровых детей в возрасте 0-12 мес. Ме [25%–75%]
($p_{2,4} \leq 0,016$; $p_{3,4} \leq 0,015$)

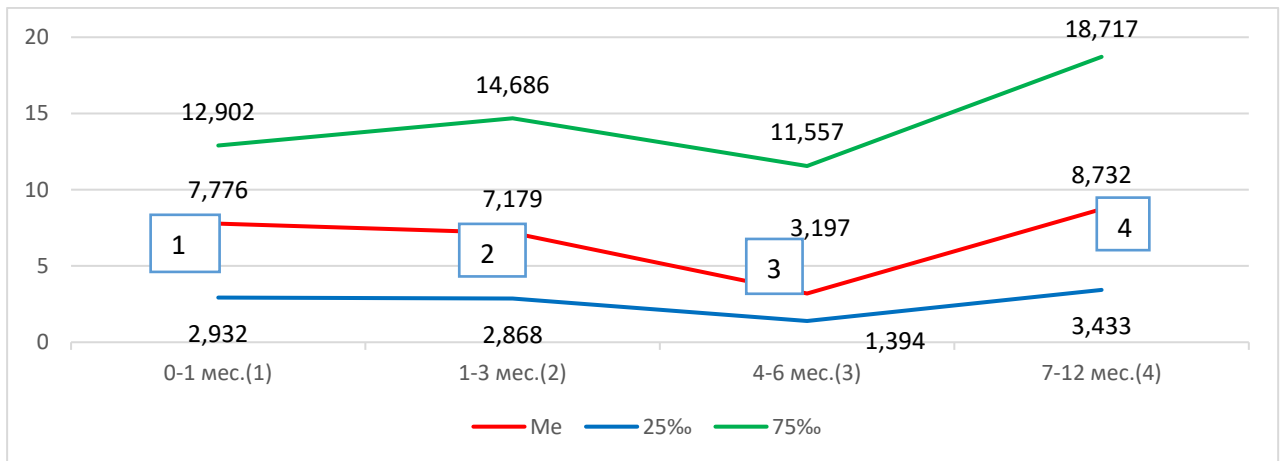


Рисунок 8 — Сумма кислот в кале у здоровых детей в возрасте 0-12 мес.
Ме [25%–75%]

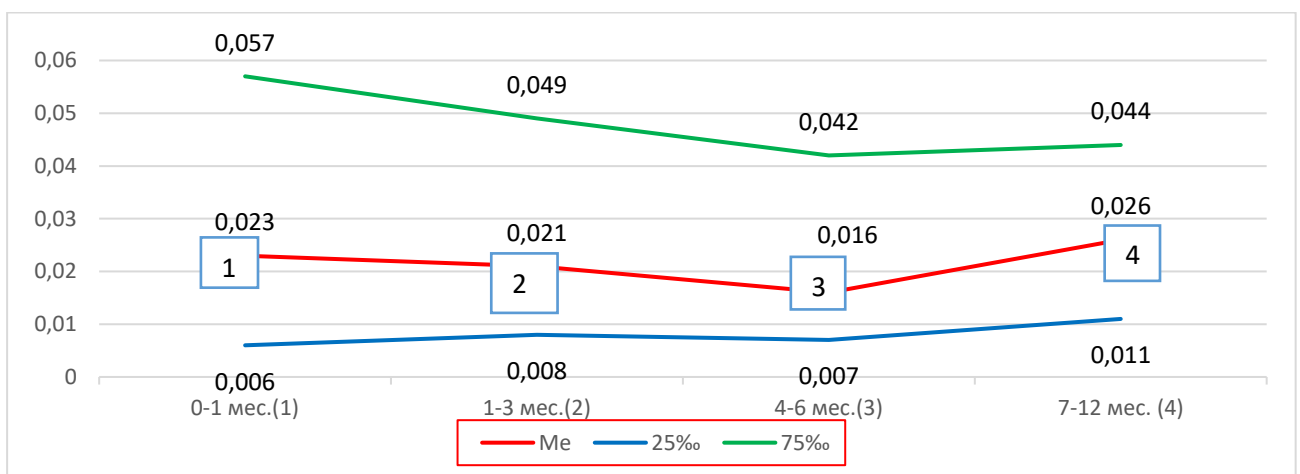


Рисунок 9 — Сумма изокилот в кале у здоровых детей в возрасте 0-12 мес.
Ме [25%–75%]

Метаболическая активность микробиоты кишечника у детей контрольной группы второго и третьего года жизни

Исследование уровня КЦЖК в кале у детей 2-го года жизни выявило значимое снижение уровня С₂ в сравнении с детьми 1-го года, $p \leq 0,002$ (Таблица 24).

Таблица 24 — Сравнительное содержание КЦЖК в кале у здоровых детей в зависимости от возраста Ме [25%–75%]

КЦЖК	1-12 мес., n=75	1-2 года, n=41	2-3 года, n=25	p
	1	2	3	
С ₂ , мг/г	0,809 [0,701-0,906]	0,705 [0,640–0,747]	0,635 [0,549–0,711]	1,2≤0,002 1,3≤0,003 2,3≤ 0,020
С ₃ , мг/г	0,097 [0,044-0,174]	0,165 [0,121–0,191]	0,192 [0,162–0,242]	1,2≤0,056 1,3≤0,001 2,3≤ 0,018
С ₄ , мг/г	0,058 [0,021-0,125]	0,138 [0,107–0,172]	0,149 [0,111–0,182]	1,2≤0,002 1,3≤0,002 2,3≤0,409
Сумма кислот, мг/г	7,325 [0,2,752-16,441]	6,691 [3,475–10,611]	10,434 [7,408–14,170]	1,2≤0,327 1,3≤0,998 2,3≤ 0,337
ЕiСn, мг/г	0,022 [0,008 - 0,044]	0,041 [0,023–0,067]	0,039 [0,018-0,061]	1,2≤0,029 1,3≤0,253 2,3≤ 0,526
АИ (–)	0,235 [0,103-0,427]	0,418 [0,338–0,562]	0,576 [0,407–0,820]	1,2≤0,001 1,3≤0,002 2,3≤ 0,044

Отмечалось достоверное увеличение C_3 , C_4 , соответственно и АИ, суммы изокилот у детей 2 года в сравнении с детьми 1 года жизни ($p \leq 0,056$, $p \leq 0,002$, $p \leq 0,029$, $p \leq 0,001$). Сумма кислот оставалась стабильной на протяжении всего периода наблюдения.

Показано, что у детей 3 года жизни уровень C_2 продолжал значимо снижаться, как в сравнении с уровнем C_2 детей первого года, так и второго года жизни ($p \leq 0,003$, $p \leq 0,020$). Показатель C_3 достоверно увеличивался в сравнении с 1 и 2 годом жизни ($p \leq 0,001$, $p \leq 0,018$). Уровень C_4 был достоверно выше у детей 3 года в сравнении с детьми 1 года жизни ($p \leq 0,002$), но сопоставим с детьми 2-го года. Соответственно, и АИ достигал максимальных значений в возрасте 3 лет в сравнении, как с 1-м, так и со 2-м годом жизни ($p \leq 0,002$, $p \leq 0,044$). Сумма кислот на 3 году жизни оставалась стабильной. Таким образом, дети 3-го года жизни имели более высокие значения метаболической активности анаэробной флоры и более низкие маркеры облигатной флоры кишечника.

Определение КЦЖК в кале позволило изучить метаболическую активность микробиоты кишечника и на основании этого разработать оценочные таблицы значений КЦЖК с использованием перцентильного метода для детей в возрасте от 1 месяца до 3-х лет. Определены нормативные значения для уровня КЦЖК в кале у здоровых детей данной возрастной популяции - $Me [10\%-90\%]$, что соответствует $M (\text{среднее}) \pm 2SD$. Полученные данные были распределены с выделением интервалов значений: средних, ниже среднего, выше среднего, низких, высоких. Приведены значения медианы, или 50-го перцентиля, свойственные половине здоровых детей данного возраста. Значения в интервале 25–75% ($M \pm 1SD$) показывают количественные границы признака у 68,8% детей данного возраста. Значения, которые находятся в интервалах 25-10% (значения ниже среднего) и 75-90% (значения выше среднего), отражают незначительные отклонения метаболической активности микробиоты кишечника, требующие коррекции при наличии клинических проявлений. Значения, находящиеся в интервале (10-90% или $M \pm 2SD$) показывают количественные интервалы признака у 95,4% детей данного возраста, что условно соответствует нормативным

значениям изучаемого показателя – КЦЖК. Значения, которые находятся в интервалах 10-3‰ (значения низкие) и 90-97‰ (значения высокие) – отражают более выраженные отклонения в состоянии кишечной микробиоты, требующие динамического наблюдения и коррекции при наличии соответствующих клинических проявлений. Значения КЦЖК, располагающиеся в интервалах ниже 3‰ или выше 97‰, что встречается у 6% (3% и 3%) детей данной возрастной группы, свидетельствуют о выраженных нарушениях метаболической активности кишечной микробиоты. Это значения повышенного внимания, требующие дополнительного обследования с целью выявления патологических состояний со стороны кишечника у детей (Таблица 25, 26).

Таблица 25 — Оценочная таблица значений КЦЖК в кале
у детей раннего возраста

КЖК, мг/г	3‰	10‰	25‰	Ме	75‰	90‰	97‰
1 год							
C ₂	0,448	0,629	0,701	0,809	0,906	0,961	0,991
C ₃	0,001	0,008	0,044	0,097	0,174	0,264	0,353
C ₄	0,002	0,009	0,021	0,058	0,125	0,199	0,340
EiCn	0,001	0,005	0,008	0,022	0,044	0,065	0,105
Сумма кислот	0,916	1,517	2,752	7,325	16,441	32,365	56,357
АИ (-)	0,009	0,041	0,103	0,235	0,427	0,591	0,983
2 год							
C ₂	0,512	0,558	0,640	0,705	0,747	0,781	0,804
C ₃	0,066	0,079	0,121	0,165	0,191	0,229	0,318
C ₄	0,065	0,085	0,107	0,138	0,172	0,226	0,332
EiCn	0,001	0,005	0,023	0,041	0,067	0,099	0,115
Сумма кислот	1,367	2,444	3,475	6,691	10,611	21,838	42,330
АИ (-)	0,244	0,281	0,338	0,418	0,562	0,792	0,953
3 год							
C ₂	0,149	0,482	0,549	0,643	0,711	0,746	0,898
C ₃	0,022	0,106	0,162	0,192	0,242	0,307	0,509
C ₄	0,028	0,072	0,111	0,148	0,182	0,356	0,363
EiCn	0,001	0,004	0,018	0,039	0,061	0,080	0,128
Сумма кислот	2,407	4,307	7,407	10,434	14,169	30,390	41,867
АИ (-)	0,113	0,338	0,406	0,575	0,819	1,074	5,706

Таблица 26 — Интерпретация результатов оценочной таблицы

№	%	Интерпретация результатов
1	$\leq 3\%$	Очень низкие
2	$> 3\% \leq 10\%$	Низкие
3	$> 10\% \leq 25\%$	Ниже среднего
4	25%-75%	Средние
5	$\geq 75\% < 90\%$	Выше среднего
6	$\geq 90\% < 97\%$	Высокие
7	$\geq 97\%$	Очень высокие

Была проведена оценка частоты встречаемости значений КЦЖК в кале в интервале 25%–75% у здоровых детей. Установлено, что практически половина обследуемых детей (45,33% - 73,33%), имели показатели КЦЖК в пределах данного интервала, как по отдельным кислотам, так и по сумме кислот, и значению АИ, что свидетельствует о возможности использования этих значений как нормативных (Таблица 27). Исследование показало стабильность частоты встречаемости средних значений КЦЖК в кале на 1, 2 и 3 годах жизни по всем показателям метаболической активности, кроме уровня С₃. Данный маркер имел средние значения у большего количества наблюдаемых детей в возрасте 1-го года (73,33%), в сравнении с 2-м (51,22%) и 3-м (52%) годами (соответственно $p \leq 0,017$ и $p \leq 0,048$).

Таким образом, оценка нарушений метаболической активности кишечной микробиоты с помощью определения концентрации низкомолекулярных КЦЖК в кале, и сопоставлении этих значений с разработанными оценочными таблицами перцентильного распределения значений КЦЖК в кале у детей возрастной группы 1-3 года позволяет определять отклонения в состоянии кишечной микробиоты у детей данного возраста и принимать решения по дальнейшей тактике наблюдения.

Таблица 27 — Частота встречаемости значений КЦЖК у здоровых детей
в динамике 3-х лет

КЦЖК мг/г	Значения в интервале 25‰–75‰			p (χ^2) ≤
	1 год, n=75	2 год, n=41	3 год, n=25	
	1	2	3	
	n(%)			
C ₂	34 (45,33)	19 (46,34)	12 (48)	1,2≤0,918; 1,3≤0,817; 2,3≤0,896
C ₃	55 (73,33)	21 (51,22)	13 (52)	1,2≤0,017; 1,3≤0,048; 2,3≤0,951
C ₄	37 (49,33)	21 (51,22)	13 (52)	1,2≤0,846; 1,3≤0,818; 2,3≤0,951
EiCn	40 (53,33)	21 (51,22)	13 (52)	1,2≤0,828; 1,3≤0,908; 2,3≤0,951
E	41 (54,67)	21 (51,22)	14 (56)	1,2≤0,722; 1,3≤0,943; 2,3≤0,706
АИ (–)	34 (45,33)	19 (46,34)	13 (52)	1,2≤0,918; 1,3≤0,563; 2,3≤0,656

Резюме. При проведении сравнительного анализа метаболической активности микробиоты кишечника у здоровых детей на протяжении трех лет жизни отмечается достоверное снижение маркеров облигатной флоры начиная с 1-го года к 3-м годам (0,809 мг/г – 0,705 мг/г – 0,635 мг/г), маркеры анаэробной флоры - C₃ в кале повышалось на протяжении всего периода наблюдения; C₄ тоже достоверно увеличивался с увеличением возраста ребенка, только в период 2-го и 3-го года данный показатель не имел различий. АИ нарастал и достигал максимальных значений у детей 3-го года жизни. Сумма кислот на протяжении всех трех лет оставалась статистически стабильна. Динамика показателей маркеров анаэробной флоры и стабильного содержания суммы кислот соответствует закономерностям развития микробиоты подтвержденные другими исследователями. Нарастание маркеров анаэробной флоры отражает естественное заселение кишечника, связанное ростом и развитием ребенка: расширение

рациона питания, возможно перенесенными респираторными инфекциями, в тоже время стабильные показатели суммы кислот свидетельствуют о стабильности видового разнообразия кишечной микробиоты. Данная закономерность продолжается на 2-м и 3-м годах жизни: сохраняется стабильный уровень суммы кислот, при активном нарастании маркеров анаэробной флоры. Изокислоты, продукты микробного переваривания аминокислот, являющиеся маркерами протеолитической флоры, у детей первого года жизни имели статистически значимо более низкие значения, что возможно является отражением особенностей питания детей 1-го года жизни. Следует отметить, что сумма изокислот существенно выросла на 2-м году жизни, что может свидетельствовать о высокой активности протеолитической флоры. Данный факт можно связать с расширением рациона питания, связанное с увеличением квот продуктов – носителей животного белка (мясо, яйцо, молочные и кисломолочные продукты) (Рисунок 10-15).

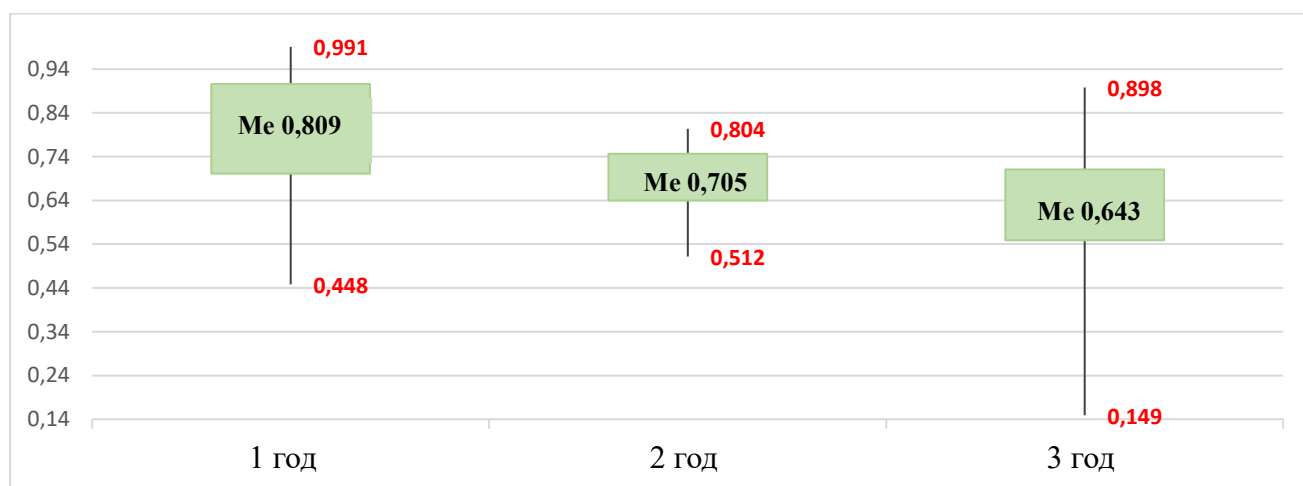


Рисунок 10 — Перцентильное распределение (3%- 97%) значений C_2 в кале у здоровых детей

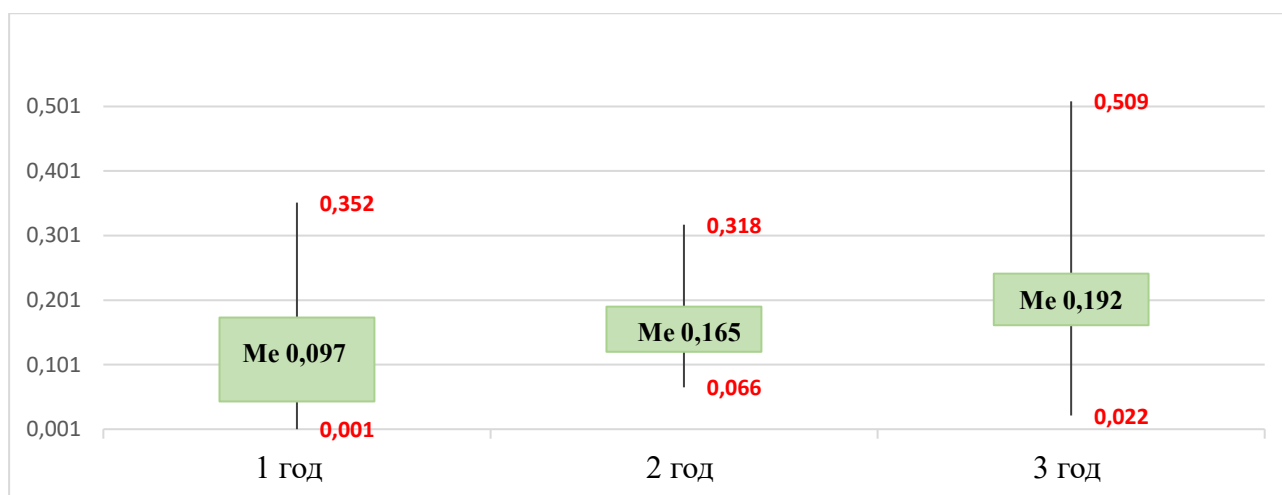


Рисунок 11 — Перцентильное распределение (3%- 97%) значений C_3 в кале у здоровых детей

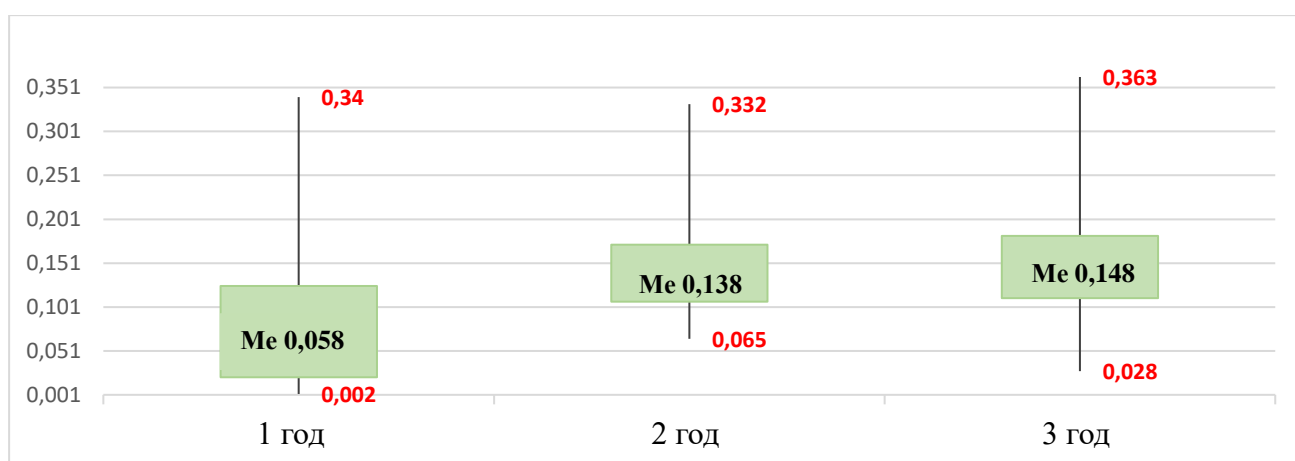


Рисунок 12 — Перцентильное распределение (3%- 97%) значений C_4 в кале у здоровых детей

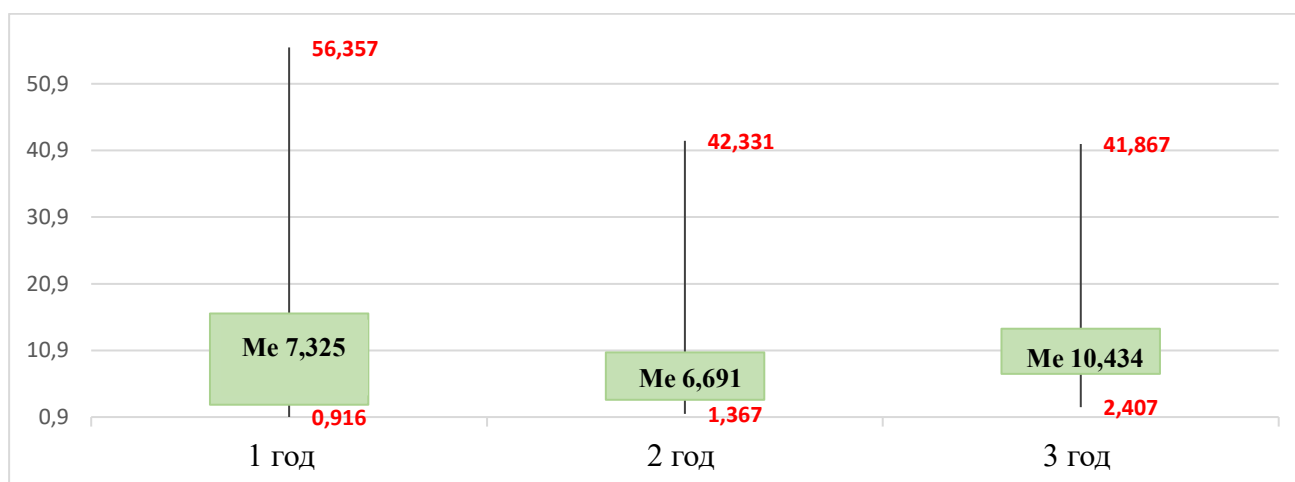


Рисунок 13 — Перцентильное распределение (3%-97%) значений суммы кислот в кале у здоровых детей

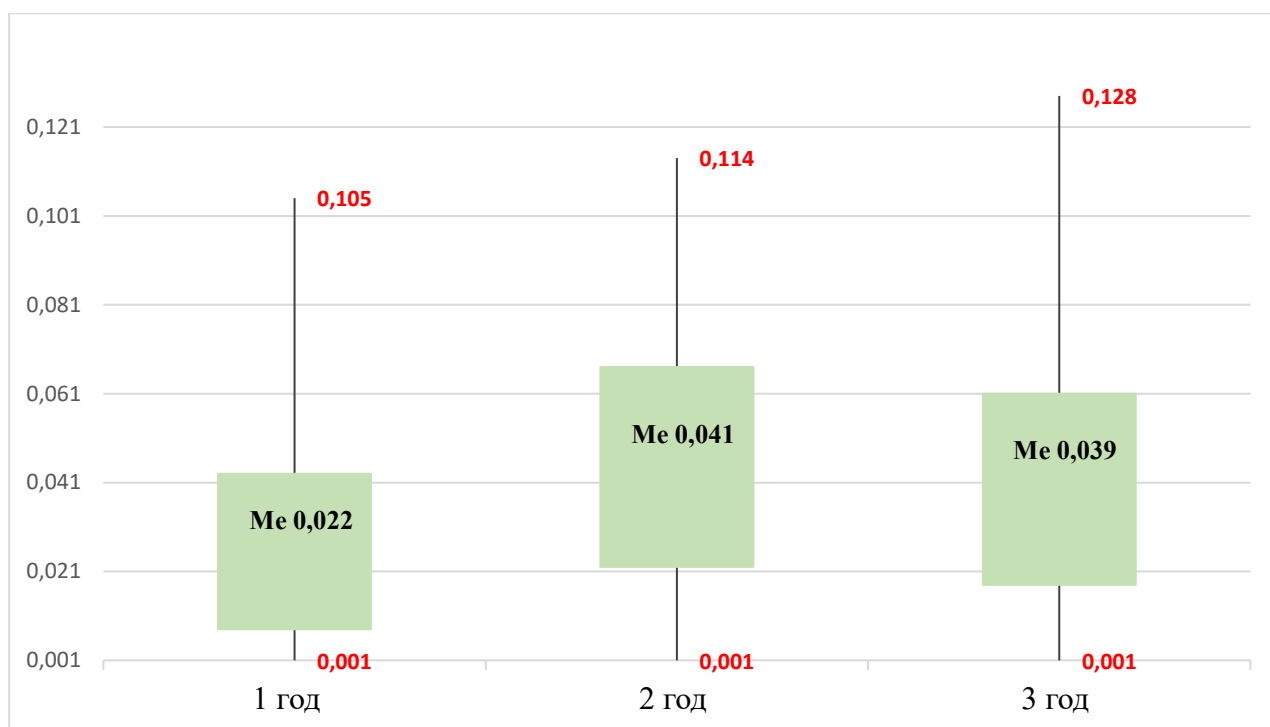


Рисунок 14 — Перцентильное распределение (3%-97%) значений суммы изокислот в кале у здоровых детей

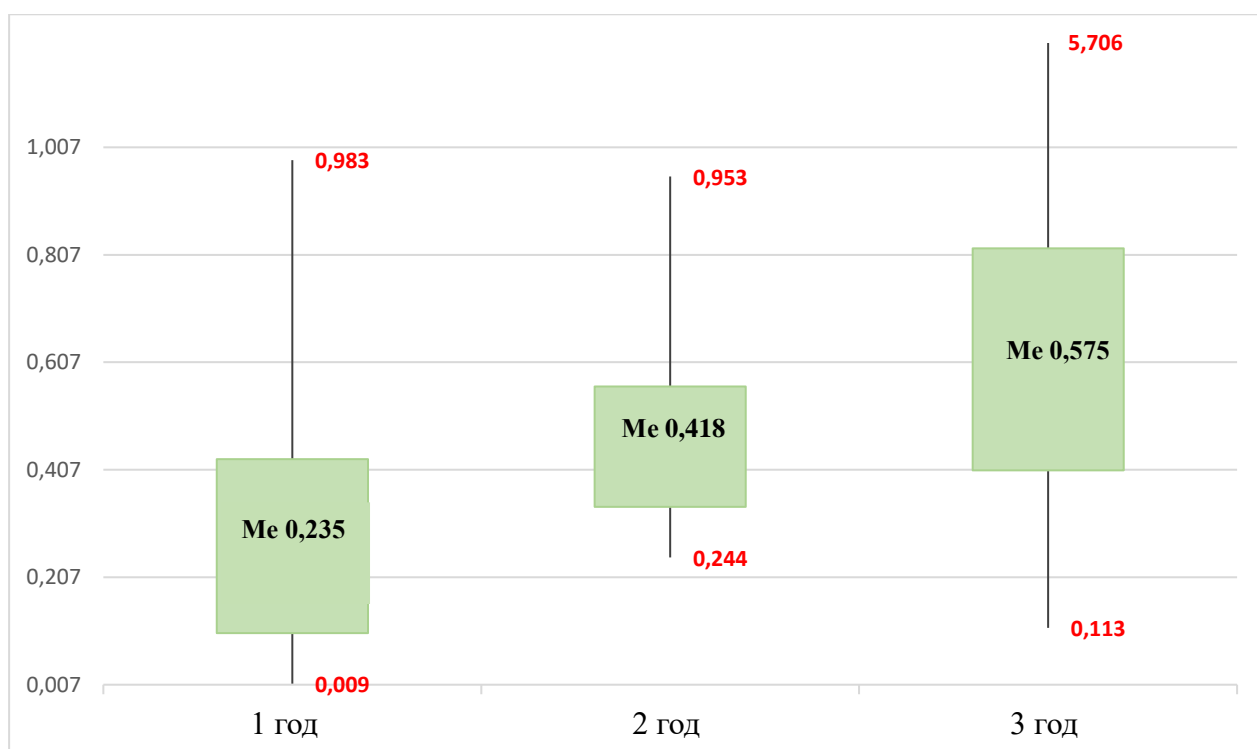


Рисунок 15 — Перцентильное распределение (3%- 97%) значений АИ(-) в кале у здоровых детей

4.2 Метаболическая активность микробиоты кишечника у детей, перенесших резекцию кишечника (основная группа I) и детей с атопическим дерматитом (основная группа II)

Метаболическая активность микробиоты кишечника у детей основной группы I первого года жизни

Согласно дизайну исследования, анализ метаболической активности микробиоты у детей, перенесших резекцию кишечника, предполагал изучение динамики КЦЖК на протяжении 1-го года наблюдения в 3 подгруппах: 1 подгруппу составили 9 человек, которым исследование кала методом ГЖХ было проведено в срок 1-3 мес., 4-6 мес., 7-12 мес. жизни. 2 подгруппу составили 13 человек, которым исследование КЦЖК в кале было проведено в возрасте 4-6 мес. и 7-12 мес. 3 подгруппу составили 15 человек, которым исследование уровня КЦЖК в кале было проведено в возрасте 7-12 мес. жизни. В подгруппе 1 ($n = 9$) выявлен относительно стабильный уровень значений КЦЖК, начиная с 1–3 месяцев и к концу 1 года; отмечена лишь некоторая тенденция ($p \leq 0,066$) к повышению содержания C_4 во 2 полугодии жизни (Таблица 28). В подгруппе 2 ($n = 13$) с 4–6 мес. до года выявлено значимое снижение уровня C_2 в кале ($p \leq 0,039$) во 2 полугодии жизни при одновременном нарастании уровня C_3 ($p \leq 0,005$) и, соответственно, значения АИ ($p \leq 0,033$). Таким образом, в 1 и 2 подгруппах отмечалась динамика активации анаэробной флоры с увеличением возраста ребенка (Таблица 28).

Сравнительное изучение метаболической активности кишечной микробиоты у детей в зависимости от уровня резекции кишки проводилось во втором полугодии жизни как минимум через месяц после завершения АБТ. Анализ не выявил значимых различий в содержании КЦЖК в кале; отмечена лишь тенденция к более низким значениям C_2 ($p \leq 0,099$) и более высоким значениям C_3 ($p \leq 0,097$) в кале у детей с резекцией толстой кишки, в сравнении с детьми с резекцией тонкой кишки, что может свидетельствовать о снижении метаболической активности облигатной кишечной микрофлоры с параллельным увеличением активности анаэробной флоры (Таблица 29).

Таблица 28 — Содержание КЦЖК в кале у детей, перенесших резекцию кишечника, в динамике первого года жизни, Ме [25%_o–75%_o]

КЦЖК	1–3 мес (1)	4–6 мес (2)	7–12 мес (3)	p
Подгруппа 1, n = 9				
C ₂ , мг/г	0,844 0,809–0,974	0,875 0,757–0,889	0,704 0,638–0,865	1,2 ≤ 0,952; 1,3 ≤ 0,313 2,3 ≤ 0,173
C ₃ , мг/г	0,125 0,056–0,142	0,049 0,029–0,085	0,133 0,017–0,254	1,2 ≤ 0,173; 1,3 ≤ 0,593 2,3 ≤ 0,173
C ₄ , мг/г	0,018 0,013–0,064	0,079 0,059–0,120	0,105 0,050–0,122	1,2 ≤ 0,066; 1,3 ≤ 0,138 2,3 ≤ 0,952
E, мг/г	15,348 3,038–41,725	21,470 16,281–36,606	28,732 24,101–33,364	1,2 ≤ 0,514; 1,3 ≤ 0,213 2,3 ≤ 0,952
EiCn, мг/г	0,020 0,007–0,022	0,019 0,008–0,023	0,020 0,012–0,046	1,2 ≤ 0,651; 1,3 ≤ 0,644 2,3 ≤ 0,266
АИ (–)	0,184 0,081–0,234	0,146 0,124–0,319	0,419 0,154–0,567	1,2 ≤ 0,858; 1,3 ≤ 0,260 2,3 ≤ 0,173
Подгруппа 2, n = 13				
C ₂ , мг/г	–	0,769 0,746–0,9790	0,622 0,599–0,728	2,3 ≤ 0,039
C ₃ , мг/г	–	0,085 0,009–0,145	0,304 0,206–0,344	2,3 ≤ 0,005
C ₄ , мг/г	–	0,089 0,014–0,122	0,067 0,059–0,086	2,3 ≤ 0,463
E, мг/г	–	12,045 4,391–28,983	14,413 11,586–23,242	2,3 ≤ 0,916
EiCn, мг/г	–	0,055 0,028–0,111	0,050 0,029–0,123	2,3 ≤ 0,536
АИ (–)	–	0,299 0,021–0,339	0,605 0,373–0,666	2,3 ≤ 0,033
Подгруппа 3, n = 15				
C ₂ , мг/г	–	–	0,876 0,773–0,942	–
C ₃ , мг/г	–	–	0,078 0,051–0,112	–
C ₄ , мг/г	–	–	0,032 0,003–0,0600	–
E, мг/г	–	–	16,943 2,512–7,623	–
EiCn, мг/г	–	–	0,025 0,014–0,063	–
АИ (–)	–	–	0,141 0,005–0,041	–

Таблица 29 — Сравнительное содержание КЦЖК в кале у детей в зависимости от уровня резекции (n = 37), Me [25%–75%]

КЦЖК	Резекция тонкой кишки, n = 22	Резекция толстой кишки, n = 15	p
C ₂ , мг/г	0,841 [0,680–0,903]	0,670 [0,599–0,865]	≤0,099
C ₃ , мг/г	0,100 [0,051–0,225]	0,254 [0,066–0,332]	≤0,097
C ₄ , мг/г	0,049 [0,011–0,086]	0,066 [0,057–0,105]	≤0,565
Сумма кислот, мг/г	16,977 [8,992–27,623]	19,310 [11,769–61,808]	≤0,186
EiCn, мг/г	0,027 [0,014–0,051]	0,031 [0,014–0,109]	≤0,434
АИ (–)	0,188 [0,107–0,469]	0,492 [0,154–0,666]	≤0,105

Сравнительное содержание КЦЖК в кале у детей с резекцией части кишечника в зависимости от возраста на 1-м году жизни («поперечные срезы») выявило различие по уровню C₃ и АИ, заключающееся в более высоких их значениях у детей второго полугодия жизни. Выявлена тенденция к более высоким значениям C₄ в кале у детей в возрасте 4-6 мес. жизни, в сравнении с детьми 1-3 мес (p≤0,078). Отмечалась тенденция к нарастанию АИ к концу первого года жизни, что повторяет тенденцию, наблюдавшуюся у здоровых детей и является отражением закономерности нарастания маркеров анаэробной активности концу 1-го года жизни (Таблица 30).

Сравнительное исследование уровней КЦЖК в кале у детей, перенесших резекцию кишечника, и детей контрольной группы выявило отсутствие различий в содержании C₂, C₃ и АИ у детей на протяжении всего первого года жизни — 1–3, 4–6, 7–12 мес. (Таблица 31).

Таблица 30 — Сравнительное содержание КЦЖК в кале у детей, перенесших резекцию кишечника в зависимости от возраста Ме [25%–75%]

КЦЖК	1–3 мес, n = 9	4–6 мес, n = 22	7–12 мес., n = 37	p
	1	2	3	
C ₂ , мг/г	0,844 0,809–0,924	0,786 0,746–0,905	0,767 0,638–0,876	1,2 ≤ 0,969, 1,3 ≤ 0,265 2,3 ≤ 0,103
C ₃ , мг/г	0,126 0,056–0,142	0,061 0,009–0,145	0,113 0,066–0,286	1,2 ≤ 0,167, 1,3 ≤ 0,393 2,3 ≤ 0,006
C ₄ , мг/г	0,019 0,013–0,064	0,083 0,037–0,122	0,061 0,032–0,093	1,2 ≤ 0,078, 1,3 ≤ 0,276 2,3 ≤ 0,132
E, мг/г	15,348 3,038–41,725	17,739 7,702–36,606	18,386 11,586–28,723	1,2 ≤ 0,454, 1,3 ≤ 0,506 2,3 ≤ 0,261
EiCn мг/г	0,020 0,007–0,022	0,028 0,013–0,087	0,029 0,014–0,063	1,2 ≤ 0,314, 1,3 ≤ 0,289 2,3 ≤ 0,368
АИ (–)	0,185 0,081–0,234	0,273 0,104–0,339	0,303 0,141–0,567	1,2 ≤ 0,781, 1,3 ≤ 0,319 2,3 ≤ 0,054

Установлено статистически значимое снижение C₄ у детей, перенесших резекцию кишечника, в сравнении со здоровыми детьми во втором полугодии жизни. Суммарное содержание кислот в кале достоверно преобладало у детей с резекцией кишечника, в сравнении со здоровыми в 1–3 мес. и в 7–12 мес. (p ≤ 0,002; p ≤ 0,002).

Резюме. У детей с резекцией части кишки был выявлен относительно стабильный уровень показателей КЦЖК на протяжении 1-го года жизни.

Отмечена тенденция к повышению C_4 ко второму полугодю жизни, что является благоприятным фактором, свидетельствующим о постепенном восстановлении барьерных функций кишечника у оперированных детей. Но при этом в сравнении со здоровыми детьми к концу года уровень C_4 был достоверно более низким, что может говорить о снижении противовоспалительной активности кишечной микробиоты у оперированных детей. При этом суммарное содержание кислот в кале достоверно преобладало у прооперированных детей. Это может свидетельствовать о видовом разнообразии микробиоты кишечника у оперированных детей, что может быть обусловлено влиянием АБТ и длительными курсами пробиотических препаратов.

У части пациентов (подгруппа 2) с резекцией кишечника имело место достоверно значимое снижение облигатной флоры (C_2) во втором полугодии жизни при одновременном нарастании маркеров анаэробной флоры (C_3) и, соответственно, значения АИ. Данная динамика отражает закономерность становления микробиоциноза у здоровых детей.

В зависимости от уровня резекции не выявлено значимых различий по уровню отдельных кислот, суммарного их содержания и АИ. Отмечена лишь тенденция к более низким значениям C_2 и более высоким значениям C_3 в кале у детей с резекцией толстой кишки, что может быть обусловлено активностью анаэробной флоры в толстом кишечнике.

Таблица 31 — Сравнительное содержание КЦЖК в кале у детей с резекцией кишечника (I) и условно здоровых детей (II) в возрасте от 1 до 12 мес. жизни

	1–3 мес.		4–6 мес.		7–12 мес.		<i>p</i>
	I, n = 9	II, n = 10	I, n = 22	II, n = 30	I, n = 37	II, n = 35	
	1	2	3	4	5	6	
<i>C</i> ₂ , мг/г							
<i>Me</i>	0,844	0,878	0,786	0,837	0,767	0,728	1,2 ≤ 0,142
25% ₀ –75% ₀	[0,809–0,924]	[0,777–0,936]	[0,746–0,905]	[0,710–0,935]	[0,638–0,876]	[0,655–0,809]	3,4 ≤ 0,713
<i>min - max</i>	0,500-0,990	0,001-0,998	0,672-0,995	0,584-0,996	0,468-0,999	0,344-0,993	5,6 ≤ 0,358
<i>C</i> ₃ , мг/г							
<i>Me</i>	0,126	0,076	0,061	0,094	0,113	0,139	1,2 ≤ 0,803
25% ₀ –75% ₀	[0,056–0,142]	[0,019–0,123]	[0,009–0,145]	[0,043–0,158]	[0,066–0,286]	[0,079–0,190]	3,4 ≤ 0,218
<i>min - max</i>	0,005-0,325	0,001-0,999	0,001-0,206	0,001-0,349	0,001-0,425	0,001-0,353	5,6 ≤ 0,309
<i>C</i> ₄ , мг/г							
<i>Me</i>	0,019	0,033	0,083	0,049	0,061	0,089	1,2 ≤ 0,612
25% ₀ –75% ₀	[0,013- 0,064]	[0,015-0,071]	[0,037–0,122]	[0,014–0,149]	[0,032–0,093]	[0,050–0,157]	3,4 ≤ 0,456
<i>min- max</i>	0,003-0,175	0,001-0,998	0,002-0,243	0,002-0,290	0,001-0,259	0,002-0,655	5,6 ≤ 0,001

	1–3 мес.		4–6 мес.		7–12 мес.		<i>p</i>
	I, n = 9	II, n = 10	I, n = 22	II, n = 30	I, n = 37	II, n = 35	
	1	2	3	4	5	6	
Суммарное содержание кислот, мг/г							
<i>Me</i> 25% ₀ -75% ₀	15,348 [3,038-41,725]	7,179 [2,868–14,686]	17,739 [7,702–36,606]	3,197 [1,394–11,557]	18,386 [11,586-28,723]	8,732 [3,433–18,717]	1,2 ≤ 0,002 3,4 ≤ 0,092 5,6 ≤ 0,002
<i>min - max</i>	0,408 - 59,725	1,282-61,754	0,222-640,051	0,122-114,846	0,401-158,453	1,314-56,357	
EiCn мг/г							
<i>Me</i> 25% ₀ -75% ₀	0,020 [0,007-0,022]	0,021 [0,008-0,049]	0,028 [0,013-0,087]	0,016 [0,007–0,042]	0,029 [0,014-0,063]	0,026 [0,011-0,044]	1,2 ≤ 0,824 3,4 ≤ 0,182 5,6 ≤ 0,086
<i>min - max</i>	0,001-0,135	0,001-0,176	0,001-0,469	0,001-0,329	0,001-0,170	0,001-0,221	
АИ (–)							
<i>Me</i> 25% ₀ -75% ₀	0,185 [0,081–0,234]	0,138 [0,067-0,286]	0,273 [0,104–0,339]	0,195 [0,068–0,406]	0,303 [0,141–0,567]	0,374 [0,235–0,502]	1,2 ≤ 0,999 3,4 ≤ 0,625 5,6 ≤ 0,606
<i>max - min</i>	0,001-0,999	0,001-1,937	0,005-0,487	0,004-0,710	0,001-1,139	0,006-1,899	

*Метаболическая активность микробиоты кишечника у детей основной группы
I и II второго и третьего года жизни*

При проведении сравнительного анализа содержания КЦЖК в кале у детей основной группы I на протяжении трёх лет жизни выявлено достоверное снижение уровня С₂ в кале к 3-м годам ($p \leq 0,001$, $p \leq 0,018$) (Таблица 32).

Таблица 32 — Сравнительное содержание КЦЖК в кале у детей, перенесших резекцию кишечника в зависимости от возраста Me [25%–75%]

	1 год, n=68	2 год, n=42	3 год, n=46	<i>p</i>
	1	2	3	
С ₂ , мг/г	0,802 [0,684-0,890]	0,750 [0,693-0,832]	0,660 [0,601–0,733]	1,2≤0,102 1,3≤0,001 2,3 ≤ 0,018
С ₃ , мг/г	0,101 [0,048-0,206]	0,090 [0,069–0,224]	0,173 [0,099–0,243]	1,2≤0,558 1,3≤0,052 2,3 ≤ 0,358
С ₄ , мг/г	0,065 [0,0,030-0,095]	0,098 [0,017–0,182]	0,155 [0,103–0,202]	1,2≤0,027 1,3≤0,001 2,3≤ 0,013
Сумма кислот, мг/г	17,665 [9,821-31,299]	17,633 [11,050–27,987]	19,089 [12,713–37,432]	1,2≤0,292 1,3≤0,364 2,3 ≤ 0,608
ЕiСn мг/г	0,028 [0,013–0,059]	0,017 [0,006–0,031]	0,035 [0,011-0,061]	1,2≤0,042 1,3≤0,298 2,3 ≤ 0,195
АИ (–)	0,246 [0,123-0,462]	0,333 [0,201–0,444]	0,514 [0,364–0,665]	1,2≤0,205 1,3≤0,002 2,3≤ 0,299

Показатель C_3 значительно нарастал к 3 году жизни, в сравнении с первым годом, но был сопоставим у детей 1 и 2, а также 2 и 3 года. C_4 имел значимое увеличение, начиная с первого года на протяжении всех трех лет. Сумма кислот была сопоставима у детей всех возрастных групп. Сумма изокислот значительно снижалась на 2 году жизни в сравнении с детьми 1 года, на 2 и 3 годах не имела различий. АИ был наиболее высокий у детей 3-го года в сравнении с 1-м.

Сравнение метаболической активности микробиты кишечника у детей основной I и контрольной групп показал более высокие показатели C_2 у оперированных детей в возрасте 2 лет, к 3 годам по данному показателю группы не различались. Показатель C_4 был достоверно выше у здоровых детей в возрасте 2 лет, но к 3 годам этих различий нет. Сумма кислот в кале была статистически значима выше у детей, перенесших резекцию кишечника в сравнении с контролем на протяжении всех трех лет жизни. Сумма изокислот в кале на 1 году преобладает у оперированных детей ($p \leq 0,018$), но в возрасте 2-х лет данный показатель имеет более высокие значения у здоровых детей ($p \leq 0,028$). По остальным уровням КЦЖК и АИ группы не различались (Таблица 33).

Резюме. Дети с резекцией части кишки имели более высокие показатели облигатной флоры (C_2) и более низкие значения анаэробной активности (C_4 , АИ) на первом году жизни. В динамике отмечалось снижение уровня C_2 и нарастание C_4 от 1-го года к 3-му, что отражает аналогичную динамику КЦЖК в кале у здоровых детей. При этом сумма изокислот в кале значительно преобладала на 1-м году, в сравнении со 2-м годом, что может быть обусловлено особенностями вскармливания (на 1-м году дети получали лечебное питание на основе полностью гидролизованных белков молочной сыворотки).

Сравнительный анализ метаболической активности кишечной микробиоты на 1-м году жизни у детей групп наблюдения продемонстрировал отсутствие различий в содержании отдельных КЦЖК в кале, за исключением показателя суммы кислот, являющегося отражением видового разнообразия кишечной микробиоты. Сумма кислот в кале имела более высокие значения у детей основной группы I на протяжении всех 3-х лет наблюдения. Более высокие

Таблица 33 — Сравнительное содержание КЦЖК в кале у детей основной группы и контрольной группы
в зависимости от возраста

КЦЖК	Дети с резекцией кишечника			Дети I, II групп здоровья			p
	1 год, n=68	2 года, n=42	3 года, n=46	1 год, n=75	2 года, n=41	3 года, n=25	
	1	2	3	4	5	6	
	Me [25% _o –75% _o]						
C ₂ , мг/г	0,802 0,684-0,890	0,750 0,693-0,832	0,660 0,601–0,733	0,809 0,701-0,906	0,705 0,640–0,747	0,635 0,549–0,711	1,4≤0,795, 2,5 ≤ 0,042 3,6≤ 0,092
C ₃ , мг/г	0,101 0,048-0,206	0,090 0,069–0,224	0,173 0,099–0,243	0,097 0,044-0,174	0,165 0,121–0,191	0,192 0,162–0,242	1,4≤0,571, 2,5 ≤ 0,639 3,6 ≤0,106
C ₄ , мг/г	0,065 0,030-0,095	0,098 0,017–0,182	0,155 0,103–0,202	0,058 0,021-0,125	0,138 0,107–0,172	0,149 0,111–0,182	1,4≤0,291, 2,5 ≤ 0,011 3,6 ≤ 0,469
E, мг/г	17,665 9,821- 31,299	17,633 11,050– 27,987	19,089 12,713–37,432	7,325 0,2,752-16,441	6,691 3,475–10,611	10,434 7,408–14,170	1,4≤ 0,001 , 2,5 ≤ 0,002 3,6 ≤ 0,002
EiCn, мг/г	0,028 0,013–0,059	0,017 0,006–0,031	0,035 0,011-0,061	0,022 0,008-0,043	0,041 0,023-0,067	0,039 0,018-0,061	1,4≤ 0,018 , 2,5 ≤ 0,028 3,6 ≤ 0,683
АИ (–)	0,246 0,123-0,462	0,333 0,201–0,444	0,514 0,364–0,665	0,235 [0,103-0,427]	0,418 [0,338–0,562]	0,576 [0,407–0,820]	1,4≤0,966, 2,5≤ 0,327 3,6 ≤ 0,071

показатели маркеров облигатной флоры (C_2) и более низкие значения анаэробной флоры (C_4) на 2 году жизни, могут свидетельствовать о снижении трофических процессов в стенке кишечника на фоне снижения противовоспалительной активности у оперированных детей. Сумма изокислот в кале у детей основной группы I имела более высокие значения на 1-м и более низкие значения на 2-м году жизни, в сравнении с контролем, что следует расценивать как отражение особенностей вскармливания у детей с резекцией, заключающиеся в назначении смеси на основе полностью гидролизованных белков молочной сыворотки. На 3-м году жизни сумма изокислот не имела различий в группах наблюдения.

4.3 Сравнительная характеристика метаболической активности микробиоты кишечника у детей групп наблюдения в возрасте 3-х лет жизни

Исследование метаболической активности микробиоты кишечника у детей основной группы II проводилось только на 3-м году. Установлено отсутствие существенных различий между группами наблюдения. У детей с АД отмечена тенденция к более низкому содержанию C_3 в кале в сравнении с группой контроля, что является снижением активности анаэробной флоры на фоне атопического процесса. Сумма изокислот имела тенденцию к более высоким значениям у детей основной группы II, в сравнении с прооперированными детьми. В то же время у детей, перенесших резекцию кишечника, статистически значимо была выше сумма кислот в кале как в сравнении со здоровыми детьми, так и с детьми с АД; была отмечена тенденция к более низким значениям АИ в сравнении со здоровыми детьми (Таблица 34).

Проведен анализ метаболической активности микробиоты кишечника в группах наблюдения в возрасте 3-х лет с помощью перцентильного распределения уровней КЦЖК у здоровых детей. Значения КЦЖК, укладывающиеся в 25%–75% перцентильный ряд, принимались за средний уровень КЦЖК в кале; значения менее 25% – за уровень ниже среднего; значения выше 75% – за уровень КЦЖК в кале выше среднего.

Таблица 34 — Сравнительное содержание КЦЖК в кале у наблюдаемых детей
3-го года жизни

КЦЖК	Ме [25%–75%]			
	Контрольная, n=25	Основная I, n=46	Основная II, n=18	p
	1	2	3	
C ₂ , мг/г	0,643 0,0,549-0,711	0,660 0,601–0,733	0,625 0,606-0,708	$_{1,2} \leq 0,091; _{1,3} \leq 0,292$ $_{2,3} \leq 0,676$
C ₃ , мг/г	0,192 0,162-0,242	0,173 0,099–0,243	0,179 0,113-0,199	$_{1,2} \leq 0,105; _{1,3} \leq 0,086$ $_{2,3} \leq 0,541$
C ₄ , мг/г	0,148 0,111-0,182	0,155 0,103–0,202	0,184 0,153-0,217	$_{1,2} \leq 0,469; _{1,3} \leq 0,632$ $_{2,3} \leq 0,187$
EiСn, мг/г	0,039 0,018-0,061	0,035 0,011-0,062	0,044 0,041-0,062	$_{1,2} \leq 0,683; _{1,3} \leq 0,225$ $_{2,3} \leq 0,078$
E, мг/г	10,434 7,407-14,169	19,089 12,713–37,43	12,470 8,269-16,91	$_{1,2} \leq 0,002; _{1,3} \leq 0,255$ $_{2,3} \leq 0,005$
АИ (–)	0,575 0,406-0,819	0,514 0,364–0,665	0,597 0,411-0,647	$_{1,2} \leq 0,071; _{1,3} \leq 0,931$ $_{2,3} \leq 0,902$

Среди детей, перенесших резекцию кишечника, было выявлено меньшее количество детей со средними [25%–75%] значениями C₄ в кале (28,3%, $p \leq 0,048$) и суммы кислот (19,6%, $p \leq 0,002$), тенденция к увеличению количества детей со значениями ниже среднего C₃ (менее 25%) (45,7%, $p \leq 0,073$), достоверно большее количество детей со значениями выше среднего (выше 75%) суммы кислот (69,6%, $p \leq 0,001$) в сравнении со здоровыми детьми.

В группе АД выявлены преобладание детей со средним содержанием C₂ (77,8% и 48%, $p \leq 0,049$) и тенденция к большему количеству детей со средним содержанием АИ (77,7% и 52%, $p \leq 0,085$), значимое снижение детей с высокими значениями АИ (24% и 0%, $p \leq 0,026$), тенденция к преобладанию детей со значениями выше среднего (выше 75%) C₄ (50% и 24%, $p \leq 0,078$) в сравнении со здоровыми детьми (Таблица 35).

Таблица 35 — Показатели метаболической активности микробиоты кишечника в группах наблюдения в возрасте 3-х лет

КЦЖК мг/г	Контр., n=25		Осн. I, n=46		Осн. II, n=18		p (χ^2) ≤
	1		2		3		
	n	%	n	%	n	%	
Значения в интервале 25‰–75‰							
C ₂	12	48	26	56,5	14	77,8	1,2≤0,492; 1,3≤0,049 ; 2,3≤0,115
C ₃	13	52	15	32,6	7	38,9	1,2≤0,111; 1,3≤0,396; 2,3≤0,635
C ₄	13	52	13	28,3	7	38,9	1,2≤0,048 ; 1,3≤0,396; 2,3≤0,410
EiCn	13	52	24	52,2	12	66,7	1,2≤0,989; 1,3≤0,337; 2,3≤0,294
Сумма кислот	14	56	9	9,6	8	4,4	1,2≤0,002 ; 1,3≤0,455; 2,3≤0,043
АИ (–)	13	52	26	6,6	14	77,7	1,2≤0,715; <u>1,3≤0,085</u> ; 2,3≤0,115
Значения в интервале менее 25‰							
C ₂	6	24	6	13	0	0	1,2≤0,240; 1,3≤ 0,026 ; 2,3≤0,108
C ₃	6	24	21	45,7	5	27,8	<u>1,2≤0,073</u> ; 1,3≤0,780; 2,3≤0,191
C ₄	6	24	17	36,9	2	11	1,2≤0,266; 1,3≤0,284; 2,3≤0,042
EiCn	6	24	11	23,9	3	16,7	1,2≤0,994; 1,3≤0,560; 2,3≤0,273
Сумма кислот	5	20	5	10,9	4	22,2	1,2≤0,291; 1,3≤0,860; 2,3≤0,241
АИ (–)	6	24	14	30,4	4	22,2	1,2≤0,565; 1,3≤0,892; 2,3≤0,512
Значения в интервале более 75‰							
C ₂	7	28	14	30,4	4	22,2	1,2≤0,830; 1,3≤0,669; 2,3≤0,512
C ₃	6	24	10	21,7	6	33,3	1,2≤0,828; 1,3≤0,501; 2,3≤0,336
C ₄	6	24	16	34,8	9	50	1,2≤0,349; <u>1,3≤0,078</u> ; 2,3≤0,262
EiCn	6	24	11	23,9	3	16	1,2≤0,994; 1,3≤0,560; 2,3≤0,529
Сумма кислот	6	24	32	69,6	6	33,3	1,2≤0,001 ; 1,3≤0,501; 2,3≤0,001
АИ (–)	6	24	6	13	0	0	1,2≤0,240; 1,3≤ 0,026 ; 2,3≤0,108

Проведенное исследование у детей с резекцией кишечника выявило преобладание суммы кислот в кале, как в сравнении с детьми I, II групп здоровья, так и с детьми с АД. Большинство детей (69,6%), перенесших оперативное лечение, имели значения суммы кислот выше среднего (выше 75‰), как в сравнении с детьми I, II групп здоровья, так и с детьми с АД. Возможно, данный

факт свидетельствует о видовом разнообразии и активации метаболической активности микробиоты кишечника на фоне курсовых приемов пробиотических препаратов в послеоперационном периоде. По мнению ряда исследователей, C_4 обладает противовоспалительным действием, стимулирует обновление клеток слизистой кишечника, рост и пролиферацию энтероцитов, снабжает колоноциты энергией [7, 35].

С этой точки зрения, статистически значимое преобладание детей, перенесших резекцию кишки, с пониженными значениями C_4 в кале (ниже 25%), может являться отражением низкой противовоспалительной активностью кишечной микробиоты после оперативного вмешательства. У детей с аллергодерматозами выявленную тенденцию к повышению количества детей со значениями C_4 выше средних (выше 75%) можно расценить как активацию анаэробной флоры и противовоспалительной защиты, возможно, имеющую связь с обострением кожного процесса.

Известно, что C_3 является маркером анаэробной флоры, влияет на микроциркуляцию слизистой кишечника, поддерживает в ней метаболические процессы, блокирует прикрепление к колоноцитам условно-патогенной флоры [7]. Была отмечена тенденция к более низким значениям уровня C_3 у детей с аллергодерматозами в сравнении со здоровыми детьми, что может свидетельствовать об активации УПФ и возможной связи этого с проявлениями атопии. Уксусная кислота (C_2), являющаяся маркером облигатной флоры, имела сопоставимые значения у здоровых детей, у прооперированных детей и детей с АД, что свидетельствует о достаточном содержании в кишечной микробиоте облигатной микрофлоры [179]. Анаэробный индекс (АИ), являющейся интегральным показателем соотношения анаэробно-аэробных процессов, имел тенденцию к более низким значениям у прооперированных детей, в сравнении со здоровыми детьми, что косвенно означало преобладание активности аэробной флоры у данной категории пациентов.

Резюме. Метаболическая активность микробиоты кишечника не имела существенных различий между группами наблюдения в возрасте 3-х лет. В то же

время, у детей, перенесших оперативное вмешательство на кишечнике на 1 году жизни, к возрасту 3 лет в кале определялись высокое содержание суммы кислот, тенденция к снижению C_3 и вместе с этим к снижению АИ(-), преобладанию количества детей с маргинальными значениями (низкими и высокими) C_4 . Спектр КЦЖК в кале у детей с аллергией характеризовался высокими значениями бутирата (C_4), что, свидетельствовало, возможно, об активации анаэробной флоры и противовоспалительной защиты кишечной микробиоты на фоне атопического процесса [64].

4.4 Определение уровня кальпротектина у детей основной группы I

Исследование уровня кальпротектина было проведено у 20 детей в возрасте от 1 до 3-х лет, перенесших резекцию кишечника на первом году жизни. Уровень кальпротектина как в целом у наблюдаемых детей – $65,3 \pm 51,7$ мкг/г, так и на 2-м и 3-м годах превышал нормативные значения (Таблица 36).

Таблица 36 — Уровень кальпротектина в основной группе I

Показатель	Всего, n=20	2-ой год, n=10	3-й год, n=10	норма	p
M/SD, мкг/г	$65,3 \pm 51,7$	$66,4 \pm 36,7$	$64,1 \pm 65,5$	не	0,922
Me	42,2	60,7	28,5	более	
25% — 75%	(26,3 – 87,8)	(40 – 83,5)	(25 – 113,5)	50 мкг/г	
min – max	25 - 218,5	25 - 150,5	25 - 218,5		

Превышение нормативных значений в целом было отмечено у 42,1% (n=8) детей: отмечалось снижение количества детей с повышенным уровнем кальпротектина на третьем году – 30% (n=3) обследуемых (Таблица 37). Количество детей с повышенным содержанием уровня кальпротектина в кале на втором и третьем годах не различалось ($p \leq 0,362$).

Таблица 37 — Количество детей с нормальным и повышенным уровнем кальпротектина

Возраст	Уровень кальпротектина, мкг/г	
	≤ 50, n=12	≥50, n=8
	n (%)	n (%)
2-ой год (n=10)	5 (50)	5 (50)
3-й год(n=10)	7 (70)	3 (30)
Всего (n=20)	11 (55)	8 (40)
$p (\chi^2) \leq$	0,362	

У детей с резекцией тонкой кишки уровень кальпротектина составил $56,1 \pm 31,9$ мкг/г, у детей с резекцией толстой кишки – $74,4 \pm 66,6$ мкг/г, что достоверно не различалось (Таблица 38). Превышение нормативных значений кальпротектина у 40% (n=4) детей с резекцией тонкой кишки и у 40 % (n=4) детей, перенесших резекцию толстой кишки.

Таблица 38 — Уровень кальпротектина у детей, в зависимости от уровня резекции

Показатель	Уровень резекции кишечника		p≤
	Тонкая кишка, n=10	Толстая кишка, n=10	
M/SD, мкг/г	$56,1 \pm 31,9$	$74,4 \pm 66,6$	0,442
Me (25‰ — 75‰)	45 (25 – 83,5)	39,7 (27– 117)	
min – max	25 - 113,5	25 - 218,5	

При изучении спектра КЦЖК в кале у детей в зависимости от уровня кальпротектина, достоверных различий не выявлено (Таблица 39). Отмечалось более низкое суммарное содержание КЦЖК в кале у детей с повышенным уровнем кальпротектина в кале, что может свидетельствовать о снижении метаболической активности микробиоты кишечника, возможно на фоне сохраняющегося воспалительного процесса в кишечнике.

Таблица 39 — Уровни КЦЖК в кале в зависимости от уровня кальпротектина

Кислоты мг/л	В целом, n=20	Кальпротектин, M/SD, мкг/г		P
		≤ 50, n=12	≥50, n=8	
C2	0,692±0,193	0,674±0,243	0,715±0,099	0,667
C3	0,190±0,208	0,212±0,268	0,160±0,079	0,649
C4	0,118±0,090	0,113±0,105	0,125±0,070	0,591
E (сумма кислот)	26,315±32,982	33,845±41,246	15,962±12,461	0,649
АИ, (-)	0,409±0,200	0,398±0,195	0,425±0,220	0,967
EiC	0,050±0,035	0,050±0,041	0,049±0,029	0,775

Анализ спектра КЦЖК в кале в зависимости от уровня резекции выявил достоверное преобладание уровня C₃ и суммы изокилот у детей с резекцией тонкой кишки в сравнении с толстой кишкой (Таблица 40). Содержание КЦЖК в кале в зависимости от уровня резекции и уровня кальпротектина достоверно не различались. Следует отметить повторяющуюся выявленную тенденцию к более низкому содержанию суммы кислот у детей с повышенным уровнем кальпротектина, как в случае резекции тонкой кишки, так и в случае резекции толстой кишки. Это может свидетельствовать о снижении метаболической активности микробиоты на фоне воспалительного процесса. Была выявлена тенденция к увеличению суммы изокилот в кале у детей с резекцией толстой кишки с высоким уровнем кальпротектина (0,047±0,032 и 0,018±0,017, p≤0,066).

Был проведен анализ количественных значений КЦЖК в кале с помощью разработанного способа оценки метаболической активности микробиоты кишечника по принадлежности к перцентильному ряду. Установлено количество пациентов с нормальными и маргинальными уровнями КЦЖК в кале. Дети с повышенным содержанием кальпротектина в кале достоверно реже имели нормальные [25‰–75‰] значениями C₂ (12,5% и 58,3%, p≤0,041) и АИ (12,5% и 58,3%, p≤0,041), в сравнении с детьми, имеющие нормальный уровень кальпротектина.

Таблица 40 — Уровень КЦЖК в кале у детей, в зависимости от значения кальпротектина и уровня резекции кишечника

Кислоты мг/л	Резекция тонкой кишки, n=10			Резекция толстой кишки, n=10		
	Уровень кальпротектина, мкг/г					
	В целом	≤ 50, n=6	≥50, n=4	В целом	≤ 50, n=6	≥50, n=4
С2	0,642±0,249	0,609±0,312	0,745±0,157	0,738±0,095	0,753±0,112	0,721±0,081
		p≤0,522				
С3	0,267±0,265*	0,310±0,342	0,156±0,062	0,116±0,079*	0,094±0,044	0,143±0,112
		p≤0,522				
С4	0,093±0,069	0,803±0,057	0,098±0,101	0,145±0,106	0,153±0,142	0,136±0,053
		p≤0,831				
Е	225,901±35,089	32,500±44,435	17,969±12,509	26,776±32,592	35,459±42,180	15,922±13,333
		p≤1,000				
АИ, отр	0,442±0,224	0,439±0,205	0,393±0,328	0,373±0,176	0,350±0,193	0,402±0,176
		p≤0,669				
ЕiС	0,067±0,033**	0,077±0,033	0,046±0,021	0,031±0,028**	0,018±0,017	0,047±0,032
		p≤0,088				

Примечание: U-критерий Манна–Уитни *p≤0,022; **p≤0,043.

Была выявлена тенденция к преобладанию детей (75%, $p \leq 0,068$) с нормальными значениями [25‰–75‰] суммы изокислот в группе детей с высоким содержанием кальпротектина, в сравнении с детьми с нормальным уровнем кальпротектина. Количество детей с значениями КЦЖК в кале ниже среднего (менее 25‰) и выше среднего (более 75‰) не различались в группах наблюдения (Таблица 41).

Таблица 41 — Показатели метаболической активности микробиоты кишечника в группах наблюдения в зависимости от принадлежности к перцентильному ряду

КЦЖК мг/г	В целом, n=20		Уровень кальпротектина				$p(\chi^2) \leq$
			≤ 50 (n=12)		≥ 50 (n=8)		
	n	%	n	%	n	%	
Значения в интервале 25‰–75‰							
C ₂	8	40	7	58,3	1	12,5	0,041
C ₃	10	50	5	41,6	5	62,5	0,362
C ₄	4	20	2	16,7	2	25	0,649
EiCn	10	50	4	33,3	6	75	<u>0,068</u>
Сумма кислот	7	35	4	33,3	3	37,5	0,849
АИ (–)	8	40	7	58,3	1	12,5	0,041
Значения в интервале менее 25‰							
C ₂	3	15,79	1	9,09	2	25	0,348
C ₃	8	42,11	6	54,55	2	25	0,198
C ₄	11	57,89	7	63,64	4	50	0,553
EiCn	3	15,79	3	27,27	0	0	0,108
Сумма кислот	3	15,79	2	18,18	1	12,5	0,738
АИ (–)	9	47,37	4	36,36	5	62,5	0,260
Значения в интервале более 75‰							
C ₂	9	47,37	4	36,36	5	62,5	0,260
C ₃	2	10,53	1	9,09	1	12,5	0,812
C ₄	5	26,32	3	27,27	2	25	0,912
EiCn	7	36,84	5	45,45	2	25	0,362
Сумма кислот	10	52,63	6	54,55	4	50	0,845
АИ (–)	3	15,79	1	9,09	2	25	0,348

Резюме. Установлено, что у детей, перенесших резекцию кишечника на 1 –м году жизни, на протяжении 2 и 3 года наблюдения сохраняется незначительное повышение значения уровня кальпротектина, вне зависимости от уровня резекции кишечника, что свидетельствует о сохраняющемся воспалительном процессе в кишечнике [99]. По мнению ряда авторов, [69] аллергические и эозинофильные поражения кишечника сопровождаются незначительным повышением уровня кальпротектина – в 2-3 раза. Таким образом, можно предполагать, что повышение уровня кальпротектина у детей, перенесших оперативное лечение, возможно связано с недостаточным восстановлением слизистой оболочки после оперативного лечения и риском формирования пищевой аллергии. Тенденция к более высокому показателю суммы кислот у детей с нормальным уровнем кальпротектина является отражением высокой метаболической активности кишечника. И, напротив, у детей с повышенным уровнем кальпротектина тенденция к снижению метаболической активности микробиоты, возможно, связано с подавлением колонизации микрофлоры за счет воспалительного процесса. Выявлена связь между маркерами, характеризующими активность облигатной флоры (C_2), показателями, отражающими соотношение аэробно-анаэробных процессов (АИ) в кишке, и уровнем кальпротектина. Средние значения уровня C_2 и АИ, укладывающиеся в интервале 25-75% достоверно чаще встречались при нормальных показателях кальпротектина, чем при его высоком уровне, что отражает нарушение как облигатной флоры так соотношение аэробно-анаэробной флоры на фоне минимального воспаления.

Глава 5.

ОЦЕНКА СВЯЗЕЙ МЕЖДУ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

5.1 Перцентильное распределение значений короткоцепочечных жирных кислот в кале у детей групп наблюдения в первые 3 года жизни

Сопоставление значений КЦЖК в кале у детей 1-го года групп наблюдения с оценочными таблицами показало, что у детей с резекцией кишки практически половина детей (45,59%- 63,24%) имели средние значения КЦЖК – в интервале 25‰–75‰ по показателям C_2 , C_3 , C_4 , сумме изокилот, АИ (Таблица 42). При этом количество детей со средними значениями суммы кислот было достоверно меньше, чем среди здоровых детей: соответственно 35,29% и 54,67%, ($p \leq 0,021$), а количество детей с высокими значениями (более 75‰), напротив, преобладало в сравнении с контролем (51,47% и 16%, $p \leq 0,001$). Количество детей со значениями пропионата ниже среднего (менее 25‰) и выше среднего (более 75‰) достоверно чаще встречались у детей с резекцией ($p \leq 0,040$, $p \leq 0,035$) и напротив, реже отмечались значения C_2 более 75‰, в сравнении с детьми группы контроля ($p \leq 0,029$). Выявлена тенденция к большему количеству детей с резекцией кишечника с повышенными значениями (более 75‰) суммы изокилот, в сравнении со здоровыми (35,29% и 21,33%, $p \leq 0,064$). Значения АИ менее 25‰ достоверно чаще встречались у детей контрольной группы.

На 2-м году жизни достоверно меньшее количество детей с резекцией кишки имели средние значения по уровню C_3 , C_4 , суммы кислот и изокилот (19,05%, 16,67%, 28,57%, 14,29%), в сравнении с контролем ($p \leq 0,003$, $p \leq 0,001$, $p \leq 0,036$, $p \leq 0,001$) (Таблица 43). Большая часть детей основной группы I (54,76%- 57,14%) имели значения менее 25‰ по показателям C_3 , C_4 , сумме изокилот, АИ ($p \leq 0,005$, $p \leq 0,005$, $p \leq 0,003$, $p \leq 0,023$), в сравнении со здоровыми детьми.

Таблица 42 — Частота встречаемости уровней КЦЖК
в группах наблюдения (1 год)

КЦЖК мг/г	Контрольная группа, n=75	Основная группа I, n=68	p (χ^2) ≤
	n (%)	n (%)	
Значения в интервале 25‰–75‰			
C ₂	34 (45,33)	35 (51,47)	0,464
C ₃	55 (73,33)	31 (45,59)	0,001
C ₄	37 (49,33)	43(63,24)	<u>0,095</u>
EiCn	40 (53,33)	31 (45,59)	0,355
E	41 (54,67)	24 (35,29)	0,021
АИ (–)	34 (45,33)	35 (51,47)	0,464
Значения в интервале менее 25‰			
C ₂	13 (17,33)	19 (27,94)	0,129
C ₃	8 (10,67)	16 (23,53)	0,040
C ₄	27 (36)	16 (24,53)	0,105
EiCn	19 (25,33)	13 (19,12)	0,454
E	22 (29,33)	9 (13,24)	0,087
АИ (–)	27 (36)	14(20,59)	0,042
Значения в интервале более 75‰			
C ₂	28 (37,33)	14 (20,59)	0,029
C ₃	12 (16)	21 (30,88)	0,035
C ₄	11 (14,67)	9(13,24)	0,806
EiCn	16 (21,33)	24 (35,29)	<u>0,064</u>
E	12 (16)	35(51,47)	0,001
АИ (–)	14 (18,67)	19 (27,94)	0,189

Значения более 75‰ по уровню C₂ и суммы кислот было отмечено у большинства детей, перенесших резекцию кишки (54,76%, 76,19%, p≤0,019, p≤0,001) (Таблица 43).

На 3-м году среди детей с резекцией кишечника было выявлено меньшее количество детей со средними (25‰–75‰) значениями C₄ в кале (28,3%, p≤0,048) и суммы кислот (19,6%, p≤0,002), тенденция к увеличению количества детей со значениями ниже среднего C₃ (45,7%, p≤0,073), достоверно большее количество детей со значениями выше среднего суммы кислот (69,6%, p≤0,001), в сравнении со здоровыми детьми (Таблица 44).

В группе детей с АД выявлены преобладание детей со средним содержанием C_2 (77,8% и 48%, $p \leq 0,049$), тенденция к большему количеству детей со средним содержанием АИ (77,7% и 52%, $p \leq 0,085$), значимо более низкое количество детей с высокими значениями АИ (24% и 0%, $p \leq 0,026$), тенденция к преобладанию детей со значениями выше среднего (выше 75‰) C_4 (50% и 24%, $p \leq 0,078$) в сравнении со здоровыми детьми (Таблица 45).

Таблица 43 — Частота встречаемости уровней КЦЖК
в группах наблюдения (2 год)

КЦЖК мг/г	Контрольная группа, n=41	Основная группа I, n=42	$p (\chi^2)$ \leq
	n (%)	n (%)	
Значения в интервале 25‰–75‰			
C_2	19 (46,34)	13 (30,95)	0,150
C_3	21 (51,22)	8 (19,05)	0,003
C_4	21 (51,22)	7 (16,67)	0,001
ЕiСn	21 (51,22)	12 (28,57)	0,036
Е	21 (51,22)	6 (14,29)	0,001
АИ (–)	19 (46,34)	13 (30,95)	0,150
Значения в интервале менее 25‰			
C_2	10 (24,39)	6 (14,29)	0,244
C_3	10 (24,39)	23 (54,76)	0,005
C_4	10 (24,39)	23 (54,76)	0,005
ЕiСn	10 (24,39)	24 (57,14)	0,003
Е	10 (24,39)	4 (9,52)	<u>0,071</u>
АИ (–)	12 (29,27)	23 (54,76)	0,023
Значения в интервале более 75‰			
C_2	12 (29,27)	23 (54,76)	0,019
C_3	10 (24,39)	11 (26,19)	0,902
C_4	10 (24,39)	12 (28,57)	0,716
ЕiСn	10 (24,39)	6 (14,29)	0,222
Е	10 (24,39)	32 (76,19)	0,001
АИ (–)	10 (24,39)	6 (14,29)	0,022

Таблица 44 — Частота встречаемости уровней КЦЖК в группах наблюдения на 3-м году жизни (основная I и контрольная группы)

КЦЖК мг/г	Контрольная группа, n=25	Основная группа I, n=46	p (χ^2) ≤
	n (%)	n (%)	
Значения в интервале 25‰–75‰			
C ₂	12 (48)	26 (56,5)	0,492
C ₃	13 (52)	15 (32,6)	0,111
C ₄	13 (52)	13 (28,3)	0,048
EiCn	13 (52)	24 (52,2)	0,989
E	14 (56)	9 (9,6)	0,002
АИ (–)	13 (52)	26 (56,6)	0,715
Значения в интервале менее 25‰			
C ₂	6 (24)	6 (13)	0,240
C ₃	6 (24)	21(45,7)	<u>0,073</u>
C ₄	6 (24)	17 (36,9)	0,266
EiCn	6 (24)	11 (23,9)	0,994
E	5 (20)	5 (10,9)	0,291
АИ (–)	6 (24)	14 (30,4)	0,565
Значения в интервале более 75‰			
C ₂	7 (28)	14 (30,4)	0,830
C ₃	6 (24)	10 (21,7)	0,828
C ₄	6 (24)	16 (34,8)	0,349;
EiCn	6 (24)	11 (23,9)	0,994
E	6 (24)	32 (69,6)	0,001
АИ (–)	6 (24)	6 (13)	0,240

Таблица 45 — Частота встречаемости уровней КЦЖК в группах наблюдения на 3-м году жизни (основная II и контрольная группы)

КЦЖК мг/г	Контрольная группа, n=25	Основная группа II, n=18	p (χ^2) ≤
	n (%)	n (%)	
Значения в интервале 25‰–75‰			
C ₂	12 (48)	14 (77,8)	0,049
C ₃	13 (52)	7 (38,9)	0,396
C ₄	13 (52)	7 (38,9)	0,396
EiCn	13 (52)	12 (66,7)	0,337
E	14 (56)	8 (4,4)	0,455
АИ (–)	13 (52)	14 (77,7)	<u>0,085</u>
Значения в интервале менее 25‰			
C ₂	6 (24)	0 (0)	0,026
C ₃	6(24)	5 (27,8)	0,780
C ₄	6 (24)	2 (11)	0,284
EiCn	6 (24)	3 (16,7)	0,560
E	5 (20)	4 (22,2)	0,860
АИ (–)	6 (24)	4 (22,2)	0,892
Значения в интервале более 75‰			
C ₂	7 (28)	4 (22,2)	0,669
C ₃	6 (24)	6 (33,3)	0,501
C ₄	6 (24)	9 (50)	<u>0,078</u>
EiCn	6 (24)	3 (16)	0,560
E	6 (24)	6 (33,3)	0,501
АИ (–)	6 (24)	0 (0)	0,026

Резюме. На 1-м году большее количество детей основной группы I имели значения C₃ ниже 25 ‰, в сравнении с группой контроля, что отражает угнетение активности анаэробной флоры, но при этом значения АИ менее 25‰ чаще встречались в группе контроля, это можно объяснить более высоким количеством детей в данной группе с высокими значениями C₂ (37,33% и 20,59%, p≤0,029), сумма кислот выше 75‰ чаще отмечалась у детей, перенесших резекцию кишечника, в сравнении со здоровыми детьми. На 2-м году жизни большинство детей, перенесших оперативное лечение, имели отклонения в сторону более

низких значений (менее 25‰) маркеров анаэробной (C_3 , C_4) и протеолитической флоры (EiCn), и более высокие значения (более 75‰) по показателю аэробной флоры (C_2), что может служить отражением отклонений метаболической активности микробиоты кишечника; у большинства детей, перенесших резекцию кишечника, (76,19%) сумма кислот в кале находилась в интервале более 75‰, что косвенно может отражать видовое разнообразие кишечной микробиоты.

На 3-м году наблюдения сохранялась закономерность в виде более высокого количества детей (69,6%) с суммой кислот выше среднего (выше 75‰), в сравнении со здоровыми детьми. Возможно, повышение значения суммы кислот в кале свидетельствует о видовом разнообразии и активации метаболической активности микробиоты кишечника на фоне курсовых приемов пробиотических препаратов как в раннем послеоперационном периоде, так и на 2-м и 3-м годах наблюдения. Особенностью состава КЦЖК в кале у детей с АД явились высокая частота встречаемости средних значений C_2 , отсутствие детей со значениями C_2 ниже среднего и значениями АИ выше среднего, при этом половина детей (50%) имели выше среднего уровень C_4 , обладающей противовоспалительными свойствами, что вероятно, отражает противовоспалительную активность кишечной микробиоты у детей на фоне атопического процесса с поражением кишечника.

5.2 Оценка взаимосвязи между клинико-anamнестическими показателями и метаболической активностью микробиоты кишечника у детей первого года жизни

Анализ связей между анамнестическими показателями и метаболической активностью микробиоты кишечника был проведен у детей контрольной группы 1 года жизни ($n=105$). В целом у всех детей ($n=105$) выявлены достоверные различия по содержанию уровня кислот в кале в зависимости от заболеваемости ОРИ у матери во время беременности, пути родоразрешения и характера вскармливания детей. Так, сумма кислот в кале была достоверно ниже у тех детей,

матери которых перенесли ОРИ во время беременности ($p \leq 0,02$) (Таблица 46); была достоверно выше у детей, родившихся путем кесарева сечения ($p \leq 0,01$); уровни C_4 и АИ были выше у детей, находившихся на искусственном вскармливании (соответственно $p \leq 0,02$ и $p \leq 0,04$).

Анализ по группам наблюдения не выявил особенностей содержания КЦЖК в кале у детей I группы (0-1 мес.). У детей 1-12 месяцев (II группа) выявлены изменения в зависимости от характера вскармливания: сумма кислот в кале и АИ были выше у детей, находившихся на искусственном вскармливании (соответственно $p \leq 0,04$ и $p \leq 0,03$).

Таблица 46 — Средние значения КЦЖК в кале у детей контрольной группы 1-го года жизни в зависимости от клиничко-анамнестических показателей ($M \pm m$)

Показатель	C_4 , мг/г	Е, мг/г	АИ (-)
В целом (0-12 мес., n=105)			
ОРИ ест	-	4,12±0,57**	-
ОРИ нет	-	7,38±1,02	-
Кесарево сечение	-	8,19±1,38*	-
Естественные роды	-	4,83±0,54	-
Грудное вск.	0,04±0,008**	-	0,22±0,04****
Искусственное вск.	0,103±0,021	-	0,39±0,06
II группа (1-12 мес., n=75)			
Грудное вск.	-	3,33±0,49****	0,24±0,05***
Искусственное вск.	-	5,36±0,73	0,42±0,06

Примечание: * $p \leq 0,01$; ** $p \leq 0,02$; *** $p \leq 0,03$; **** $p \leq 0,04$.

С целью выявления связи между факторами антенатального анамнеза, видом родоразрешения, характером вскармливания, наличия факта АБТ в анамнезе (не менее 3 мес. до проведения исследования уровней КЦЖК) и метаболической активностью микробиоты кишечника был проведен сравнительный анализ. Уровень кислот в пределах $M \pm 1SD$ определен для C_2 в 70,5% (n=74); для C_3 – в 60,9% (n=64); для C_4 – 33,3% (n=35); для суммарного содержания кислот – в 78,1% (n=82). Отмечено достоверное преобладание значений АИ в пределах $M \pm 1SD$ у новорожденных детей в сравнении с детьми 1-

12 месяцев жизни: в 90% и 72,5% в I и II группах соответственно ($p \leq 0,05$), в целом у 77,1% ($n=81$).

Проведенный анализ позволил выявить предикторы, определяющие отклонения метаболической активности микробиоты кишечника у детей 1-го года жизни (Таблица 47).

Таблица 47 — Связь между клиничко-анамнестическими параметрами и КЦЖК в кале у детей 1-го года жизни

КЦЖК	Признак, n/total (%)		АР, % 95%ДИ	ОШ (95% ДИ)	АП %	p≤
ОРИ во время беременности						
$\Sigma >75\%$	ОРИ +	ОРИ-	17,5	0,103	89,7	0,05
	1/40 (2,5)	13/65(20)	6,52-28,48	0,013-0,818		
Вид родоразрешения						
$C_3 >75\%$	ЕР	КС	19,4	6,15	83,7	0,004
	3/60(5)	11/45(24,4)	5,99-34,00	1,60-23,60		
Вид вскармливания						
$C_2 > 75\%$	ГВ	ИВ	71,8	-	-	0,001
	28/39(71,8)	0/66(0)	57,87-85,71			
АБТ						
$C_4 >75\%$	АБТ+	АБТ-	25,4	13,89	92,9	0,001
	9/32(28,1)	2/73(2,7)	9,92-40,88	2,97-68,99		

Показано, что повышенный уровень суммы кислот в кале (более 75%) достоверно чаще встречался у детей, матери которых во время беременности не болели ОРИ. Установлено, что отсутствие ОРИ во время беременности у матерей увеличивало в 9,71 (1/0,103) раз (ОШ=0,103[0,013-0,818]) вероятность высокого содержания суммы кислот в кале. Установлено, что увеличение уровня C_3 в кале (более 75%), отражающего активность процессов колонизационного роста анаэробной флоры в кишечнике, чаще встречалось у детей, родившихся путем кесарева сечения: вероятность повышения C_3 у этих детей возрастал в 6 раз (ОШ=6,15; [1,60-23,60]). Частота повышенного содержания C_2 в кале (более 75%)

была достоверно выше у детей, находившихся на грудном вскармливании (71,8% и 0%, $AP=71,8\%$; [57,87-85,71]). Дети, получившие хотя бы один раз на первом году жизни АБТ, имели в кале достоверно более высокий уровень C_4 (более 75‰), в сравнении с детьми без АБТ. Вероятность увеличения уровня C_4 в кале, являющегося отражением метаболической активности анаэробной флоры почти в 14 раз ($OШ=13,89$; [2,97-68,99]) повышалась у детей, получивших АБТ.

Резюме. Анализ клинико-anamнестических параметров позволил определить предикторы нарушения метаболической активности у детей первого года жизни. Была выявлена связь между характером метаболической активности кишечной микробиоты и респираторными инфекциями матери во время беременности, видом родоразрешения, характером вскармливания, фактом использования антибактериальной терапии. Отсутствие ОРИ во время беременности вносит существенный этиологический вклад (89,7%) в высокое содержание суммы кислот в кале. Это означает, что если ОРИ во время беременности имеет причинную зависимость с точки зрения изменения суммы кислот, то среди детей с повышенной суммой кислот в кале, родившихся от матерей, не перенесших ОРИ во время беременности 89,7% случаев связано с изолированным влиянием (отсутствием) ОРИ. Если вид родоразрешения имеет причинную значимость с точки зрения изменения уровня C_3 в кале, то 83,7% случаев увеличения C_3 в кале у детей связано с влиянием вида родоразрешения, а именно – кесарево сечения. Если вид вскармливания является причинно-значимым фактором повышения уровня C_2 в кале у детей, то приблизительно 72% детей, получающих грудное молоко, высокий уровень C_2 связан с изолированным влиянием грудного вскармливания. Показано, что определенный вклад в повышение бутирата в кале вносит факт хотя бы однократного использования АБТ у детей – если назначение АБТ является причинно-значимым фактором повышения C_4 в кале, то приблизительно у 93% детей с повышенным содержанием бутирата и получавших АБТ, повышение бутирата изолированно связано с использованием АБТ.

5.3 Связь между показателями физического развития и уровнями короткоцепочечных жирных кислот в кале у детей основной группы I в возрасте 3-х лет

Проведен анализ связей между показателями физического развития и метаболической активностью кишечной микробиоты у детей групп наблюдения в возрасте 3 лет.

У детей с резекцией кишечника при оценке связи между показателями физического развития и уровнем КЦЖК в кале было выявлено, что вероятность отставания в физическом развитии по показателю роста (ниже среднего SD: от -1 до -2) повышалась в 6 раз (ОШ=6,33[1,20-33,38]) при нарастании значений пропионовой кислоты в кале 25‰–75‰ и более; повышалась в 16 раз (ОШ=16,5[1,61-168,48]) при снижении суммы кислот в кале менее 25‰. Кроме того, выявлено, что среди прооперированных детей риск пониженного питания (SD: от -1 до -2) снижается в 4 раза при высоких значениях суммы кислот в кале (>75‰) (Таблица 48).

Таблица 48 — Связь между показателями физического развития и уровнями КЦЖК в кале у детей с резекцией в возрасте 3-х лет

КЦЖК	n/total (%)		p ≤	AR, %	АП, %	ОШ 95% ДИ
Рост ниже среднего (SD: от -1 до -2)						
С ₃	С ₃ < 25 ‰	С ₃ > 25‰	0,020	30,5	84,20	6,33
	2/21(9,5)	10/25(40)		4,98-50,94		1,20-33,38
Е	Е < 25 ‰	Е > 25‰	0,004	60,5	93,94	16,50
	4/5(80)	8/41(19,5)		15,64-79,32		1,61-168,48
Пониженное питание (SD: от -1 до -2)						
Е	Е > 75 ‰	Е < 75‰	0,031	31,3	76,91	4,33
	6/32(18,7)	7/14(50)		2,79-56,50		1,09-17,71

Резюме. Отставание в физическом развитии по показателю роста (рост ниже среднего SD: от -1 до -2) в возрасте 3 лет у детей с резекцией кишечника ассоциировалось с значениями выше $> 25\%$ пропионовой кислоты; с низкими значениями в кале суммы кислот ($< 25\%$), и напротив, риск пониженного питания снижался в 4 раза при высоких значениях ($>75\%$) суммы кислот в кале. Следовательно, сумма кислот в кале оказывала влияние как на рост, так и массу тела. Данный показатель можно расценивать как маркер состояния микробиоценоза, при котором максимально адекватно происходят процессы ассимиляции питательных веществ. У детей с резекцией кишки была выявлена тесная связь значений C_3 (25% – 75% и $>$) с показателями роста ниже среднего (SD: от -1 до -2). Учитывая, что процесс роста в раннем возрасте является интегральной величиной, негативный вклад обнаруженной связи между пропионатом и показателями темпов роста, требует дальнейшего исследования и обсуждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Научные открытия последних лет демонстрируют значимость кишечной микробиоты человека для его здоровья [123]. Учеными подчеркнута значение микробиоты кишечника в патогенезе многих заболеваний, что определяет важность выявления ее нарушений на ранних этапах [203]. В настоящее время самым распространенным методом изучения микробиоты кишечника является посев кала, имеющий ряд существенных недостатков [1, 47, 85]. На современном этапе развития медицины актуальной становится возможность использования скрининговых методов диагностики нарушений микробиоты кишечника при различных нарушениях здоровья [5]. Любые патологические изменения в организме отражаются на составе, свойствах и метаболической активности кишечной микрофлоры, которая, в свою очередь, участвует в регуляции функционального состояния макроорганизма, в основном через дистанционные взаимодействия, где в роли «сигнальных молекул» выступают ее метаболиты [21]. Изучение метаболической активности микробиоты кишечника позволяет в кратчайшие сроки выявлять отклонения в микробиоте кишечника и своевременно проводить коррекцию. Все это определяет актуальность изучения метаболической активности КМБ у детей раннего возраста с целью оптимизации алгоритмов наблюдения на педиатрическом участке.

Цель — на основании изучения содержания КЦЖК в кале дать оценку связи между показателями здоровья и метаболической активностью кишечной микробиоты и оптимизировать способ оценки ее отклонений у детей раннего возраста.

Задачами исследования явились:

1. Провести клинико-anamnestический анализ состояния здоровья у детей первых 3-х лет жизни: детей, перенесших резекцию части кишечника на 1-м году жизни, детей с atopическим дерматитом.
2. Исследовать уровень короткоцепочечных жирных кислот в кале у детей групп наблюдения.

3. Определить предикторы нарушения метаболической активности микробиоты кишечника и дать оценку связи между отклонениями содержания короткоцепочечных жирных кислот в кале и показателями здоровья у детей первых трех лет жизни.

4. Оценить состояние метаболической активности микробиоты кишечника у детей, перенесших резекцию кишечника в зависимости от уровня кальпротектина.

5. На основании изучения содержания короткоцепочечных жирных кислот в кале разработать способ оценки метаболической активности микробиоты кишечника у детей раннего возраста.

Под наблюдением находилось 235 детей первых трех лет жизни. Основную группу исследования I составили 46 детей, перенесших оперативное лечение с резекцией части кишечника в первые 4 месяца жизни. Основную группу исследования II составили 18 детей 3-го года жизни с клиническими проявлениями атопического дерматита в периоде обострения. В контрольную группу исследования вошел 171 ребенок, относящийся к I, II группам здоровья.

В ходе решения первой задачи был проведен сравнительный анализ состояния здоровья детей групп наблюдения. При изучении генеалогического анамнеза у обследуемых групп наблюдения выявлено, что дети основной группы I – перенесшие резекцию кишечника, – достоверно чаще имели отягощенное течение антенатального периода (преэклампсию 97,3% и 81,3%, $p \leq 0,02$) и ХФПН у матерей 37,8% и 17,3%, $p \leq 0,001$); чаще рождались путем кесарева сечения ($p < 0,01$); имели более низкий гестационный срок при рождении ($p \leq 0,005$) и, соответственно, достоверно более низкие показатели массы и длины тела при рождении ($p \leq 0,01$, $p \leq 0,01$), чем дети контрольной группы, относившиеся к I, II группам здоровья.

Оценка ФР в группах наблюдения продемонстрировала, что большинство детей контрольной группы всех возрастных периодов имели средние показатели физического развития по росту (от 70 до 85%) и массе тела (68 -80%). Детей с низкорослостью, высокорослостью, недостаточностью питания на протяжении 3-х лет наблюдения в контрольной группе не встречалось.

Дети, перенесшие оперативное лечение, к концу первого года жизни имели сопоставимые показатели ФР (средние значения) с детьми I и II групп здоровья по показателю роста (длины тела). При этом количество детей с пониженным питанием значительно снижалось к концу года ($p \leq 0,031$), а в возрасте 4-6 месяцев появлялись дети с повышенным питанием (18,2%). Данная динамика ФР является отражением адекватного нутритивного обеспечения на фоне восстановления функциональной способности кишечника к всасыванию и усвоению питательных веществ после перенесенной резекции кишечника. Но, несмотря на это, дети основной группы I к концу первого года жизни достоверно чаще имели низкорослость ($p \leq 0,034$), рост ниже среднего ($p \leq 0,001$), недостаточность питания ($p \leq 0,010$), пониженное питание ($p \leq 0,058$), чем дети I, II групп здоровья.

При проведении сравнительного анализа физического развития у детей всех групп наблюдения в возрасте 3 лет жизни выявлено, что рост выше среднего SD: от + 1 до + 2 чаще отмечался в группе контроля, чем у детей, перенесших резекцию кишечника (16% и 2,2%, $p \leq 0,030$). Несмотря на низкие антропометрические показатели при рождении, обусловленные недоношенностью, наличие факта оперативного вмешательства на кишечнике, продолжительный послеоперационный период, неизбежно сопровождающийся процессами нарушенного всасывания и усвоения нутриентов, назначаемую АБТ, зачастую комбинированную, дети основной группы I к 3 годам жизни имели сопоставимые с детьми контрольной группы показатели физического развития по показателю средний рост SD: от - 1 до + 1 (67,4% и 72%, $p \leq 0,689$) и средняя масса тела SD: от - 1 до + 1 (65,2% и 80%, $p \leq 0,193$). При этом было установлено, что дети с пониженным питанием достоверно чаще встречались в основной группе I, чем в контрольной группе ($p \leq 0,046$) и группе детей с аллергодерматозами ($p \leq 0,049$). И наоборот, дети с повышенным питанием значительно чаще встречались в группах контроля ($p \leq 0,017$) и детей с АД ($p \leq 0,022$).

При оценке структуры заболеваемости детей в возрасте 3 лет показано, что у детей, перенесших резекцию кишечника на первом году жизни, значительно чаще отмечались функциональные нарушения пищеварительной системы ($p \leq 0,001$),

заболевания центральной нервной системы ($p \leq 0,018$; $p \leq 0,044$), инфекции верхних и нижних дыхательных путей ($p \leq 0,012$).

Решение второй задачи предусматривало исследование уровня КЦЖК в кале детей групп наблюдения. Установлено, что у здоровых детей на протяжении трех лет жизни отмечалось достоверное снижение маркеров облигатной флоры (C_2) начиная с 1-го года к 3-м годам (0,809 мг/г – 0,705 мг/г – 0,635 мг/г, $p \leq 0,002$, $p \leq 0,003$, $p \leq 0,020$), повышение маркеров анаэробной флоры - C_3 в кале (0,097 мг/г - 0,165 мг/г - 0,192 мг/г; $p \leq 0,056$, $p \leq 0,001$, $p \leq 0,018$); C_4 (бутират) также достоверно увеличивался с увеличением возраста ребенка (0,058 мг/г – 0,138 мг/г – 0,149 мг/г, $p \leq 0,002$, $p \leq 0,002$), только в период 2-го и 3-го года данный показатель не имел различий; АИ нарастал и достигал максимальных значений у детей к 3-м годам жизни (0,235 – 0,418 – 0,576, $p \leq 0,001$, $p \leq 0,002$, $p \leq 0,044$). Сумма кислот на протяжении всех трех лет оставалась стабильной. Нарастание маркеров анаэробной флоры отражает естественное заселение кишечника, связанное с ростом и развитием ребенка: расширение рациона питания, возможно, перенесенными респираторными инфекциями; в то же время, содержание суммы кислот свидетельствует о стабильности видового разнообразия кишечной микробиоты. Данная закономерность продолжается на 2-м и 3-м годах жизни: сохраняется стабильный уровень суммы кислот, при активном нарастании маркеров анаэробной флоры. Изоокислоты - продукты микробного переваривания аминокислот, являющиеся маркерами протеолитической флоры, у детей первого года жизни имели значимо более низкие значения, что, возможно, является отражением особенностей питания детей 1-го года жизни. На 2-м году сумма изоокислот существенно увеличивалась, что может свидетельствовать о высокой активности протеолитической флоры. Данный факт можно связать с расширением питания, связанное с увеличением доли продуктов – носителей животного белка (мясо, яйцо, молочные и кисломолочные продукты) в рационе ребенка.

У детей с резекцией части кишки был выявлен относительно стабильный уровень показателей КЦЖК в динамике к концу 1 года жизни. Отмечена тенденция к повышению C_4 ко второму полугодию жизни (0,019 мг/г – 0,083 мг/г,

$p \leq 0,078$), что является благоприятным фактором, свидетельствующим о постепенном восстановлении барьерных функций кишечника у оперированных детей. Но при этом в сравнении со здоровыми детьми к концу 1-го года уровень C_4 был достоверно более низким (0,089 мг/г и 0,061 мг/г, $p \leq 0,001$), что может говорить о низкой противовоспалительной активности кишечной микробиоты у оперированных детей, учитывая противовоспалительный эффект бутирата. При этом суммарное содержание кислот в кале преобладало у прооперированных детей, в сравнении со здоровыми (18,386 мг/г и 8,732 мг/г, $p \leq 0,002$), что может являться свидетельством видового разнообразия микробиоты кишечника у оперированных детей, обусловленного самим фактом оперативного вмешательства и развитием воспалительной реакции тканей в области резекции, влиянием АБТ и длительными курсами пробиотических препаратов.

В зависимости от уровня резекции не выявлено значимых различий по отдельным кислотам, суммарном их содержании и АИ. Отмечена лишь тенденция к более низким значениям C_2 ($p \leq 0,099$) и более высоким значениям C_3 ($p \leq 0,097$) в кале у детей с резекцией толстой кишки, в сравнении с резекцией тонкой кишки, что может быть обусловлено активностью анаэробной флоры в толстой кишке.

Дети, перенесшие резекцию кишечника на первом году жизни, к 3 годам имели сопоставимые с детьми I, II групп здоровья показатели метаболической активности микробиоты кишечника, за исключением суммы кислот (19,089 мг/г и 10,434 мг/г, $p \leq 0,002$), что является отражением видового разнообразия кишечной микробиоты у прооперированных детей. Более высокие показатели маркеров облигатной флоры (C_2) (0,750 мг/г и 0,705 мг/г, $p \leq 0,042$) и более низкие значения анаэробной флоры (C_4) (0,098 мг/г и 0,138 мг/г, $p \leq 0,011$) на 2 году жизни, могут свидетельствовать о снижении трофических процессов в стенке кишечника и сохранении воспалительного процесса у оперированных детей. Сумма изокилот у детей основной группы I заключалась в более высоком их уровне на 1-м году (0,028 мг/г и 0,022 мг/г, $p \leq 0,018$) и достоверно более низком уровне на 2-м (0,017 мг/г и 0,041 мг/г, $p \leq 0,028$) по сравнению с контролем, что следует расценивать как отражение особенностей вскармливания у детей с резекцией, заключающиеся в

назначении смеси на основе полностью гидролизovaných белков молочной сыворотки. На 3-м году жизни сумма изокислот не имела различий у детей основной группы I и группы контроля.

Сравнительный анализ показал отсутствие существенных различий в содержании КЦЖК в кале между детьми с АД и детьми I, II группы здоровья и детьми с резекцией кишечника. У детей с АД отмечена тенденция к более низкому содержанию C_3 (0,179 мг/г и 0,192 мг/г, $p \leq 0,086$) в кале в сравнении с группой контроля, что может являться проявлением снижения активности анаэробной флоры на фоне атопического процесса. Сумма изокислот имела тенденцию к более высоким значениям у детей с АД, в сравнении с прооперированными детьми (0,044 мг/г и 0,035 мг/г, $p \leq 0,078$). В то же время у детей, перенесших резекцию кишечника, статистически значимо была выше сумма кислот в кале как в сравнении со здоровыми детьми, так и с детьми с АД (19,089 мг/г, 10,434 мг/г, 12,470 мг/г; $p \leq 0,002$, $p \leq 0,005$); была отмечена тенденция к более низким значениям АИ в сравнении со здоровыми детьми (0,514 и 0,575, $p \leq 0,071$).

Третьей задачей исследования являлось провести анализ клиничко-анамнестических параметров, что позволило определить предикторы нарушения метаболической активности у детей первого года жизни. Была выявлена связь между характером метаболической активности кишечной микробиоты у ребенка и респираторными инфекциями, перенесенными матерью во время беременности, видом родоразрешения, характером вскармливания, фактом использования антибактериальной терапии. Установлено, что отсутствие ОРИ во время беременности у матерей увеличивало в 9,71 (1/0,103) раз (ОШ=0,103[0,013-0,818]) вероятность высокого содержания суммы кислот в кале; кесарево сечение увеличивало шансы высокого содержания C_3 в 6 раз (ОШ=6,15[1,60-23,60]); при грудном вскармливании частота встречаемости высокого уровня C_2 в кале повышалась на 72% (АР=71,8%[57,87-85,71]) в сравнении с детьми на искусственном вскармливании. Данный факт имеет важное значение с точки зрения доказательства роли грудного молока в формировании облигатной флоры

кишечника у ребенка. Показано, что существенный вклад в повышение бутирата в кале вносит факт хотя бы однократного использования АБТ у детей: вероятность высокого содержания бутирата в кале увеличивается почти в 14 раз при использовании АБТ (ОШ=13,89 [2,97-68,99]. По литературным данным противовоспалительный эффект масляной кислоты обусловлен преимущественно уменьшением активности гистоновой ацетилазы и подавлением активации связанного с ней ядерного фактора (NF-κB) клеток толстой кишки. Бутират ингибирует активность фактора NF-κB, который контролирует экспрессию генов иммунного ответа, отвечает за продукцию цитокинов. В результате происходит уменьшение выработки провоспалительных цитокинов, снижается пролиферация и активность Т-клеток [7, 35]. Факт увеличения бутирата на фоне АБТ, возможно, связан с активацией защитных механизмов кишечника, и, как следствие, повышением противовоспалительной активности в ответ на АБТ.

Проведен анализ связей между показателями физического развития и метаболической активностью кишечной микробиоты у детей основной группы I в возрасте 3 лет. Отставание в физическом развитии по показателю роста (рост ниже среднего SD: от -1 до -2) в возрасте 3 лет у детей с резекцией кишечника ассоциировалось со значениями выше > 25% пропионовой кислоты; с низкими значениями в кале суммы кислот (< 25%) и напротив, риск пониженного питания снижался в 4 раза при высоких значениях (>75%) суммы кислот в кал. Следовательно, показатель суммы кислот в кале обнаруживает связь как с показателями роста, так и массы тела. Данный маркер, возможно, стоит расценивать как показатель состояния микробиоценоза, при котором максимально адекватно происходят процессы ассимиляции питательных веществ. У детей с резекцией кишки была выявлена тесная связь значений C₃ (25%–75% и >) с показателями роста ниже среднего (SD: от -1 до -2). Учитывая, что процесс роста в раннем возрасте является интегральной величиной, негативный вклад обнаруженной связи между пропионатом и показателями темпов роста, требует дальнейшего исследования и обсуждения.

Решение четвертой задачи позволило установить, что у детей, перенесших резекцию кишечника на 1-м году жизни, на протяжении 2 и 3 года наблюдения сохранялось незначительное повышение значения уровня кальпротектина, вне зависимости от уровня резекции кишечника, что может свидетельствовать о сохраняющемся воспалительном процессе в кишечнике после оперативного вмешательства [99]. Аллергические и эозинофильные поражения кишечника сопровождаются незначительным повышением уровня кальпротектина – в 2-3 раза (50-250 мкг/г) [69]. Таким образом, можно предполагать, что повышение уровня кальпротектина у детей, перенесших оперативное лечение, связано с недостаточным восстановлением слизистой оболочки после оперативного лечения и риском формирования пищевой аллергии. Тенденция к более высокому показателю суммы кислот у детей с нормальным уровнем кальпротектина ($33,845 \pm 41,246$ мг/г) является отражением высокой метаболической активности кишечника. И, напротив, у детей с повышенным уровнем кальпротектина тенденция к более низкому содержанию суммы кислот, что является отражением снижения метаболической активности микробиоты ($15,962 \pm 12,461$ мг/г и $33,845 \pm 41,246$ мг/г), возможно, связана с подавлением колонизации нормофлоры за счет воспалительного процесса. Выявлена связь между маркерами, характеризующими активность облигатной флоры (C_2), АИ и уровнем кальпротектина: установлено, что средние значения [25%-75%] уровня C_2 (58,3% и 12,5%, $p \leq 0,041$) и АИ (58,1% и 12,5%, $p \leq 0,041$) чаще встречались при нормальных показателях кальпротектина, чем при его высоком уровне.

В ходе решения пятой задачи с целью определения нормативных значений было проведено перцентильное распределение уровней КЦЖК у здоровых детей раннего возраста. Разработанные перцентильные таблицы явились основой для оценки показателей КЦЖК у детей с отклонениями в состоянии здоровья – группы основной I и основной II. Полученные данные были распределены с выделением интервалов значений: средних (25–75%), ниже среднего (менее 25%), выше среднего (более 75%), низких (менее 10%), высоких (более 90%). Приведены значения медианы, или 50-го перцентиля, свойственные половине

здоровых детей данного возраста. Значения в интервале 25–75‰ ($M \pm 1SD$) показывают количественные границы признака у 68,8% детей данного возраста и соответствуют средним значениям. Значения, находящиеся в интервалах 25-10‰ (значения ниже среднего) и 75-90‰ (значения выше среднего), отражают незначительные отклонения метаболической активности микробиоты кишечника, и требуют коррекции при наличии клинических проявлений. Значения, находящиеся в интервале (10-90‰ или $M \pm 2SD$), показывают количественные интервалы признака у 95,4% детей данного возраста, что условно соответствует нормативным значениям изучаемого показателя - КЦЖК. При этом значения, которые находятся в интервалах 10-3‰ (значения низкие) и 90-97‰ (значения высокие) – отражают более выраженные отклонения в состоянии кишечной микробиоты, требующие динамического наблюдения и коррекции при наличии соответствующих клинических проявлений. Значения КЦЖК, располагающиеся в интервалах ниже 3‰ или выше 97‰, что встречается у 6% (3% и 3%) детей данной возрастной группы, свидетельствуют о выраженных нарушениях метаболической активности кишечной микробиоты. Это значения повышенного внимания, требующие дополнительного обследования с целью выявления патологических состояний со стороны кишечника у детей. Была проведена оценка частоты встречаемости значений КЦЖК в кале в интервале 25‰–75‰ у здоровых детей. Практически половина обследуемых детей (45,33% - 73,33%), имели показатели КЦЖК в пределах данного интервала, что демонстрирует возможности использования этих значений как нормативных. Показана стабильность частоты встречаемости средних значений КЦЖК в кале на 1, 2 и 3 годах жизни по всем показателям метаболической активности, кроме уровня C_3 . Пропионат имел средние значения у большего количества наблюдаемых детей в возрасте 1-го года (73,33%), в сравнении с 2-м (51,22%) и 3-м (52%) годами (соответственно $p \leq 0,017$ и $p \leq 0,048$).

Перцентильное распределение содержания КЦЖК в кале у детей с резекцией кишечника показало, что на 1-м году большее количество детей имели значения C_3 ниже 25 ‰ (23,53% и 10,67%, $p \leq 0,040$) в сравнении с группой

контроля, что отражает угнетение активности анаэробной флоры, но при этом значения АИ менее 25‰ чаще встречались в группе контроля, это можно объяснить более высоким количеством детей в данной группе с высокими значениями C_2 (37,33% и 20,59%, $p \leq 0,029$); сумма кислот выше 75‰ чаще встречалась у детей, перенесших резекцию кишечника, в сравнении со здоровыми детьми (51,47% и 16,0%, $p \leq 0,001$). На 2-м году жизни большинство детей, перенесших оперативное лечение, имели отклонения в сторону более низких значений (менее 25‰) маркеров анаэробной флоры (C_3 , C_4) - соответственно 54,76% и 24,39%, $p \leq 0,005$; 54,76% и 24,39%, $p \leq 0,005$ и протеолитической флоры (EiCn) (57,14% и 24,39%, $p \leq 0,071$), и более высокие значения (более 75‰) по показателю аэробной флоры (C_2) 54,76% и 29,27%, $p \leq 0,019$), в сравнении со здоровыми детьми, что может служить отражением отклонений метаболической активности микробиоты кишечника. У большинства (76,19%) детей, перенесших резекцию кишечника, сумма кислот в кале находилась в интервале более 75‰, что косвенно может предполагать видовое разнообразие кишечной микробиоты. На 3-м году наблюдения сохранялась закономерность в виде большего количества детей с суммой кислот выше среднего (выше 75‰), (69,6% и 24%, $p \leq 0,001$) в сравнении со здоровыми детьми. Возможно, повышение значения суммы кислот в кале свидетельствует о видовом разнообразии и активации метаболической активности микробиоты кишечника на фоне курсовых приемов пробиотических препаратов как в раннем послеоперационном периоде, так и на 2-м и 3-м годах наблюдения.

Исследование метаболической активности микробиоты кишечника у детей с АД проводилось только на 3-м году. Особенностью состава КЦЖК в кале у детей с АД явились высокая частота встречаемости средних значений C_2 (в 25‰–75‰), отсутствие детей со значениями C_2 ниже среднего (менее 25‰) и значениями АИ выше среднего (выше 75‰). При этом половина детей (50%) имели выше среднего уровень C_4 , обладающего противовоспалительными свойствами, что, вероятно, отражает высокую противовоспалительную активность кишечной микробиоты у детей на фоне атопического процесса с поражением кишечника.

Таким образом, метаболическая активность микробиоты кишечника меняется на протяжении периода раннего возраста: у здоровых детей с 1 по 3 годы жизни характерным являлось нарастание маркеров анаэробной флоры (C_3 , C_4) и снижением маркеров облигатной флоры (C_2) при стабильном значении суммы кислот и изо кислот. Дети с отклонениями в состоянии здоровья имели особенности метаболической активности кишечной микробиоты: дети с резекцией кишечника – более высокую сумму кислот, дети с атопическим дерматитом – более низкие значения пропионата в кале в сравнении со здоровыми детьми. Практически половина детей I и II групп здоровья (45,33-73,33%), имели показатели КЦЖК в пределах средних значений перцентильного распределения (25-75%), что демонстрирует возможность использования этих значений как нормативных.

Выявлено превышение референсных значений уровня кальпротектина ($65,3 \pm 51,7$ мкг/г) у детей на протяжении 2 и 3 года, перенесших резекцию кишечника на 1-м году жизни, что является отражением сохраняющегося воспалительного процесса после перенесенного оперативного вмешательства. Продемонстрировано снижение метаболической активности микробиоты кишечника в виде низкого уровня суммы кислот в кале при увеличении уровня кальпротектина. Определено, что средние значения ацетата и АИ (в интервале 25-75%) чаще встречались при нормальном уровне кальпротектина.

Показана связь между показателями физического развития и состоянием метаболической активности кишечной микробиоты: у детей с резекцией кишечника – между ростом ниже среднего (SD: от -1 до -2) и уровнем пропионата, суммы кислот в кале, между пониженным питанием (SD: от -1 до -2) и суммой кислот. Продемонстрирована связь между содержанием в кале у ребенка суммы кислот и острыми респираторными инфекциями, перенесенными матерью во время беременности 9,71 (1/0,103) (ОШ=0,103[0,013-0,818]); пропионата и оперативным родоразрешением (кесарево сечение) (ОШ=6,15 [1,60-23,60]); ацетата и грудным вскармливанием (АР=71,8% [57,87-85,71]; бутирата и использованием антибактериальной терапии (ОШ=13,89[2,97-68,99]).

Разработанный способ оценки метаболической активности КМБ позволяет быстро оценить отклонения спектра КЦЖК в кале, что может найти применение в оценке состояния микробиоты кишечника по изменению уровня ее метаболической активности у детей возрастного интервала от 1 месяца до 3 лет в практике здравоохранения.

Разработанные оценочные таблицы позволяют в краткие сроки оценить состояние метаболической активности КМБ у здоровых детей и детей с отклонениями в состоянии здоровья, что может способствовать оптимизации диспансерного наблюдения детей раннего возраста.

ВЫВОДЫ

1. Клинико-anamнестический анализ у детей, перенесших резекцию кишечника, установил значимо более высокую частоту отягощенного перинатального периода (преэклампсия, $p=0,020$ и ХФПН, $p=0,001$ у матерей; родоразрешение путем кесарева сечения, $p=0,010$), более низкие гестационный срок ($p=0,005$), массу ($p=0,010$) и длину тела ($p=0,010$) при рождении, более высокую частоту ФНК ($p=0,001$), РЦОН ($p=0,018$), респираторных инфекций ($p=0,012$) в сравнении со здоровыми детьми. У детей с АД чаще отмечались ФНК ($p=0,001$) в сравнении со здоровыми детьми.

2. У здоровых детей метаболическая активность КМБ на 1-м году жизни характеризуется нарастанием маркеров анаэробной флоры – пропионата, бутирата и АИ, и снижением маркеров облигатной флоры – ацетата, при стабильном значении суммы кислот и изокислот. Данная закономерность сохраняется у детей в возрасте от 1-го года до 3-х лет, за исключением суммы изокислот, которая значимо увеличивается на 2-м году жизни.

3. У детей, перенесших резекцию кишечника, метаболическая активность КМБ характеризуется более высоким уровнем суммы изокислот в кале на 1-м году и суммой кислот на протяжении 3-х лет, в сравнении со здоровыми детьми. У детей с atopическим дерматитом выявлена тенденция к низким показателям пропионовой кислоты в кале.

4. Дети, перенесшие оперативное лечение, к концу 1-го года жизни чаще имели в сравнении со здоровыми детьми недостаточность питания ($SD:< -2$) и пониженное питание (SD : от -1 до -2); к 3-м годам рост ниже среднего – $SD -1$ до -2 ассоциировался с уровнем пропионата $>25\%$ и с низкой суммой кислот ($<25\%$) в кале (соответственно $ОШ=6,33 [1,20-33,38]$ и $ОШ=16,5 [1,61-168,48]$), пониженное питание – $SD -1$ до -2) ассоциировалось со снижением суммы кислот ($ОШ= 4,33 [1,09-17,71]$).

5. Метаболическая активность КМБ у детей с резекцией характеризовалась на 1 году разнонаправленностью маркеров анаэробной КМБ,

высоким уровнем суммы изокилот; на 2 году – более высокой частотой повышенных ($>75\%$), значений ацетата и пониженных ($<25\%$) значений пропионата и бутирата, низкой суммой изокилот; на протяжении всех 3-х лет – более высокой суммой кислот в кале в сравнении со здоровыми детьми. У детей с атопическим дерматитом выявлены отсутствие низких ($<25\%$) значений ацетата, тенденции к низким показателям пропионата и к высокой частоте повышенных ($>75\%$) значений бутирата в кале.

6. Уровень кальпротектина в пределах референсных значений значимо чаще встречался при средних (25-75%) значениях ацетата и АИ, что позволяет расценивать средние значения С2 и АИ как маркеры отсутствия воспаления в кишечнике.

7. Высокий уровень суммарного содержания КЦЖК в кале у детей ассоциировался с отсутствием острых респираторных инфекций, перенесенных матерью во время беременности (ОШ=0,103[0,013-0,818]); кесарево сечение и использование АБТ ассоциировалось с увеличением маркеров анаэробной флоры в кале – соответственно С3 (ОШ=6,15[1,60-23,60]) и С4 (ОШ=13,89[2,97-68,99]); грудное вскармливание значимо влияло на повышение уровня маркера облигатной флоры - ацетата (АР, %=71,8[57,87-85,71]) в кале у детей.

8. На основании разработанных оценочных таблиц перцентильного распределения значений КЦЖК в кале для детей от 1 месяца до 3-х лет установлено, что половина детей I, II групп здоровья (45,33-73,33%), имели показатели КЦЖК в пределах интервала 25-75% как по отдельным кислотам, так и по сумме кислот, значениям АИ, что свидетельствует о возможности определения этих значений как средних и использования для оценки метаболической активности у детей с отклонениями в состоянии здоровья.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Предложенный способ оценки метаболической активности КМБ, основанный на разработанных перцентильных таблицах значений КЦЖК в кале у детей раннего возраста, рекомендуется к широкому внедрению в учреждения практического здравоохранения первичного звена с целью определения отклонений метаболической активности КМБ в короткие сроки.

Разработанные оценочные таблицы содержания КЦЖК в кале у детей рекомендуется использовать при проведении комплексной оценки здоровья у детей с отклонениями в состоянии здоровья (дети, перенесшие резекцию части кишечника, с атопическим дерматитом) с целью разработки тактики коррекции состава КМБ и отклонений физического развития с помощью нутритивной поддержки.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ	– антибактериальная терапия
АД	– атопический дерматит
АИ	– анаэробный индекс
ВПР	– врожденные пороки развития
ГАУЗ СО	– Государственное учреждение здравоохранения Свердловской области «ОДКБ»
ГВ	– грудное вскармливание
ГЖХ-анализ	– газожидкостный хроматографический анализ
ДХЛЖ	– дополнительная хорда левого желудочка
Е	– суммарное содержание кислот
Σ (Е)	– сумма кислот
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
КМБ	– кишечная микробиота
КЦЖК	– короткоцепочечные жирные кислоты
НЭК	– некротизирующий энтероколит
ОРИ	– острые респираторные инфекции
ППЦНС	– перинатальное поражение центральной нервной системы
РЦОН	– резидуальная церебральная органическая недостаточность
С ₂	– уксусная кислота (ацетат)
С ₃	– пропионовая кислота (пропионат)
С ₄	– масляная кислота (бутират)
ФК	– фекальный кальпротектин
ФНК	– функциональное нарушение кишечника
ФР	– физическое развитие
iЕС _n	– сумма изокислот
MAdCAM-1	– молекула клеточной адгезии мукозального сосудистого адресина 1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акопян, А. Н. Диагностика и лечение функциональных нарушений моторики органов пищеварения у детей (электромиографические и метаболические аспекты): специальность 14.01.08 "Педиатрия": автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Акопян Айарпи Нориковна; ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ. – Москва, 2015. – 22 с. – Место защиты ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.
2. Ардатская М.Д., Гарушьян Г. В., Мойсак Р.П., Топчий Т. Б. Роль короткоцепочечных жирных кислот в оценке состояния микробиоценоза кишечника и его коррекции у пациентов с НАЖБП различных стадий/ М.Д. Ардатская, Г. В. Гарушьян, Р.П. Мойсак, Т. Б. Топчий // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2019. № 161(1). – С. 106–116.
3. Ардатская, М. Д. Роль пищевых волокон в коррекции нарушений микробиоты и поддержании иммунитета/ М.Д. Ардатская//РМЖ. – 2020. – №12. – С. 24-29.
4. Ардатская, М. Д. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции/ М. Д. Ардатская, О. Н. Минушкин //Гастроэнтерология, приложение к журналу Consilium Medicum. – 2006. – №2. - С. 4-17.
5. Ардатская, М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.00.05 / Ардатская Мария Дмитриевна; Учебно-научный центр Медицинского центра Управления делами Президента Российской Федерации. - Москва, 2003. - 299 с.
6. Арзикулов, А.Ш. Современные представления о короткоцепочечных жирных кислотах и о их роли в становлении желудочно кишечного тракта/ А.Ш.

Арзикулов, М.З. Абдумухтарова // Новый день в медицине. - 2021. - № 2 (34). - С. 506-510.

7. Бельмер, С.В. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция / С.В. Бельмер, А.И. Хавкин. – Москва : ИД «Медпрактика-М», 2019. - 472 с.

8. Бельмер, С.В., Короткоцепочечные жирные кислоты в лечении функциональных заболеваний кишечника у детей: теоретическое обоснование и практическое применение / С.В. Бельмер, М.Д. Ардатская, А.Н. Акопян. - Москва: Прима Принт, 2015. – 48 с.

9. Вахлова, И. В. Метаболическая активность кишечной микробиоты у детей первого года жизни, перенесших резекцию части кишечника / И. В. Вахлова, Г.В. Федотова, Л. Г. Боронина // Российский педиатрический журнал. - 2020. - Т. 1. № 4. - С. 25-35

10. Взаимодействие гельминтов и микробиоты кишечника: значение в развитии и профилактике хронических неинфекционных заболеваний / Т. С. Соколова, О. С. Федорова, И. В. Салтыкова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. - № 18(3). – С. 214–225.

11. Влияние антибактериальной терапии на барьерную функцию кишечной стенки / А. В. Суслов, А. Н. Митрошин, А. А. Соломаха [и др.] // Клини. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского. - 2019. - Т. 7, № 4. - С. 78-83.

12. Влияние микробиоты органов желудочно-кишечного тракта на здоровье детей / О. В. Пельтихина, А. М. Морозов, В. К. Дадабаев, М. Г Сядрин // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 3. – С. 193.

13. Гаус, О.В. Современные взгляды на роль кишечной микробиоты в формировании патологии кишечника / О.В. Гаус, Д.Г. Беляков // РМЖ. - 2021. – Т.29. - № 4. - С.10–16.

14. Дисбиоз кишечника — инфекция *Helicobacter pylori* — синдром раздраженного кишечника — метаболический синдром: что их объединяет? / Н.В.

Барышникова, Ю.А. Фоминых, Е.В. Бануков, Ю.П. Успенский // Практическая медицина. – 2012. - № 3(58). – С. 11–16.

15. Дмитриева, Ю. А. Роль питания в процессе постнатального становления желудочно-кишечного тракта ребенка / Ю. А. Дмитриева, И. Н. Захарова // Трудный пациент. – 2020. – Т. 18. – № 1-2. – С. 47-52.

16. Евстигнеев, И.В. Иммунологические методы исследования в диагностике заболеваний толстого кишечника // Клиническая иммунология, аллергология, инфектология. — 2012. — № 1—2. — С. 22—32.

17. Ерофеев, Н. П. Клиническая физиология толстой кишки. Механизмы действия короткоцепочечных жирных кислот в норме и при патологии / Н. П. Ерофеев, В. Г. Радченко, П. В. Селиверстов. - СПб: Форте Принт, 2012. — 56 с.

18. Ерпулева, Ю. В. Аминокислоты и микроэлементы в парентеральном питании у детей / Ю. В. Ерпулева // Лечащий врач. - 2013. - №3. – С. 51–54.

19. Ерпулева, Ю. В. Современная организация нутритивной поддержки у детей с хирургической патологией / Ю. В. Ерпулева // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т.9, №3. – С. 102–109

20. Захарова, И.Н. Клинические возможности мультипробиотиков в практике педиатра / И.Н. Захарова // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 40. – С. 32-38.

21. Захарова, И.Н. Метаболическая активность кишечной микрофлоры у детей раннего возраста с нарушениями пищеварения / И.Н. Захарова, Н.Г. Сугян, М.Д. Ардатская // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия – 2011. №29. – С.16-21.

22. Захарова, И.Н. Микробиота грудного молока (представление, источники, роль бактерий для ребенка и матери) / И.Н. Захарова, А.Е. Кучина // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 1. – С. 27-35.

23. Зольникова, О.Ю. Восстановление метаболической активности микробиоты кишечника у пациентов с бронхиальной астмой / О.Ю. Зольникова,

Н.Д. Поцхверашвили, Н.И. Кокина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 30, №1. С.26-33.

24. Ивашкин, В.Т. Микробиом человека в приложении к клинической практике / В.Т. Ивашкин, К.В. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2017. - Т.27, №6 - С.4-13.

25. Ивашкин, В.Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций изменений микробиоты / В.Т. Ивашкин, О.Ю. Зольникова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29, №1. – С.84–92.

26. Использование лечебных смесей для искусственного вскармливания с включением среднецепочечных триглицеридов в питании детей первых месяцев жизни с пострезекционным синдромом / А.И. Чубарова, Н. В. Степанова, Н. В. Голоденко [и др.] // Вопросы детской диетологии. - 2012. - № 10(3). – С. 5-13.

27. Кельмансон, И.А. Принципы доказательной педиатрии / И.А. Кельмансон. - СПб.: Фолиант; 2004. — 240 с.

28. Кишечная микробиота при атопическом дерматите у детей: нарушения и пути коррекции в составе комплексной терапии / А. А. Тихомиров, Н. М. Наринская, С. В. Бельмер, М. Д. Ардатская // РМЖ. Медицинское обозрение. - 2019. - №12. С. 31–34.

29. Корниенко, Е. А. Воспалительные заболевания кишечника у детей / Е.А. Корниенко. – М.: Прима Принт, 2019. – 228 с.

30. Коррекция функциональных нарушений моторики органов пищеварения при атопическом дерматите у детей / Н.Г. Короткий, Н.М. Наринская, С.В. Бельмер, М.Д. Ардатская // Вопросы детской диетологии. – 2015. – Т.13, №4. - С.5–10.

31. Костюкевич, О.И. Современные представления о микробиоценозе кишечника. Дисбактериоз и его коррекция / О.И. Костюкевич // РМЖ. – 2007. - № 28. - С. 2176-2180.

32. Лактофлора и колонизационная резистентность / А.А. Ленцнер, Х.П. Ленцнер, М.Э. Микельсаар, М.Э Тюри // Антибиотики и мед. Биотехнеология. – 1987. – Т.32. - №3. – С. 173-179.

33. Макарова, С.Г. Влияние различных факторов на ранние этапы формирования кишечной микробиоты / С.Г. Макарова, М.И. Броева // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Том 13, N 3. – С. 270–282
34. Малкоч, А.В. Функциональные нарушения моторики желудочно-кишечного тракта и кишечная микрофлора / А.В. Малкоч, С.В. Бельмер, М.Д. Ардатская // Педиатрическая фармакология. - 2009. – Т.6, №5. – С.70-75.
35. Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения / под редакцией М.Д. Ардатской. - Москва: Форте принт, 2014. – 72 с.
36. Метаболическая активность кишечной микрофлоры у новорожденных детей при различном способе родоразрешения / И. В. Николаева, Г. С. Шайхиева, В. А. Анохин [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64. – № 2. – С. 81-86.
37. Микробиота грудного молока / И. М. Османов, И. Н. Захарова, Д. А. Сычев [и др.] //Премия города Москвы в области медицины: Сборник тезисов научных работ, представленных на присуждение премии в 2020 году. - 2020. – С.86.
38. Микробиота желудочно-кишечного тракта и аллергические заболевания: что известно? / О. Ю. Зольникова, К. В. Ивашкин, В. Р. Корнеева, В. Т. Ивашкин // Вопросы детской диетологии. – 2020. – Т. 18. – № 1. – С. 48-55.
39. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции / Ю.С. Карпеева, В.П. Новикова, А.И. Хавкин [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2020. – Т. 65, №5. – С.116–125.
40. Микробиота кишечника как отдельная система организма / Ю.В. Юдина, А. А. Корсунский, А. И. Аминова // Доказательная гастроэнтерология. – 2019. - № 8(4-5). - С. 36-43
41. Микробиота кишечника у детей: от профилактики нарушений становления к предупреждению неинфекционных заболеваний / Д. В. Печуров, Т.В. Турти, И. А. Беляева, А. А Тяжева // Педиатрическая фармакология. - 2016. - № 13 (4). - С. 377-383.

42. Мухина, Ю.Г., Иммунная система и микрофлора кишечника у детей. Обоснование функционального питания / Ю.Г. Мухина, М. И. Дубровская, Л. И. Кафарская // Фарматека. — 2006. — № 2. — С. 22–28.
43. Нароган, М. В. Нарушения кишечной микробиоты у детей, рожденных путем кесарева сечения, и возможности их коррекции / М. В. Нароган // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 9. – № 2(32). – С. 24-32.
44. Николаева, И. В. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс / И. В. Николаева, А. Д. Царегородцев, Г. С. Шайхиева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2018. - № 63(3). С. 13-18.
45. Носкова, О. Ю. Функциональная активность микробиоты кишечника у детей раннего возраста в зависимости от свойств кисломолочного прикорма / О. Ю. Носкова, М. С. Григорович, М. Д. Ардатская // Медицинский альманах. — 2015. — № 2(37). - С. 102-106
46. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушений детского здоровья / И.А. Беляева, Е.П. Бомбардинова, М.Д. Митиш [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2017. — Т.16. — №1. — С. 29–38.
47. Определение дисбиотических изменений желудочно-кишечного тракта по маркерам содержимого кишечника: федеральные клинические рекомендации) / В. А. Алешкин, Е. П. Селькова, А. М. Затевалов – Москва, 2015. – 36 с.
48. Особенности микробиоты кишечника у больных воспалительными заболеваниями кишечника / Ю.П. Успенский, Н. В. Барышникова, М. А. Суворова [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2020. - № 1-2. - С. 92
49. Особенности микробиоты толстой кишки в зависимости от вида вскармливания у детей с функциональными гастроинтестинальными расстройствами / Е. В. Григорова, Е. И. Иванова, У. М. Немченко [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2019. – № 36(36). – С. 85-90.

50. Оценка физического развития детей и подростков: методические рекомендации / В.А. Петеркова, Е.В. Нагаева, Т.Ю. Ширяева. М., 2017. 98 с.
51. Парфенов, А. И. Энтерология / А. И. Парфенов. – М.: МИА, 2009. – 875с.
52. Патент № 2220755 Российская Федерация, МПК В 01 D15/08, G 01 N 30/48. Способ разделения смеси жирных кислот фракции С2-С6 методом газожидкостной хроматографии: № 2002119447: заявл. 23.07.02: опубл. 10.01.04 /Ардатская М.Д., Иконников Н.С., Минушкин О.Н. – 15 с.
53. Петрова, О. А. Микробиота недоношенных детей при применении антибиотиков / О. А. Петрова, В.М. Червинец, Ю. В. Червинец. – Текст: электронный // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. — 2019. — № 3. — С. 8 (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2019-3/Articles/OAP-2019-3.pdf>). (дата обращения 20.06.2021).
54. Ребенок, рожденный путем операции кесарева сечения: риски для здоровья и возможности их минимизации / С. Е. Украинцев, И. Н. Захарова, А. Л. Заплатников [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8. – № 2(28). – С. 28-38.
55. Ситкин, С. И. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника / С.И. Ситкин, Е.И. Ткаченко, Т.Я. Вахитов // Альманах клинической медицины. - 2015. - № 40. С.12–34.
56. Современные подходы к коррекции микробиома кишечника у детей при проведении антибактериальной терапии / Е.В. Каннер, М.Л. Максимов, Е.А. Горелова, В.А. Петров // Медицинский совет. – 2016. № 1. – С.102–106.
57. Современные представления о нарушениях микробиоты кишечника как факторе развития атопического дерматита у детей / Ю. В. Юдина, А. А. Корсунский, А. И. Аминова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2019. – Т. 14. – № 4. – С. 44-50.
58. Сугян, Н. Г. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста: автореферат дис. ...канд. мед. наук / Сугян Нарине

Григорьевна; ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ. — Москва, 2010. — 25 с.

59. Тамм, А. О. Клинические и биохимические методы диагностики дисбиоза кишечника / А.О. Тамм, У.Х. Сийгур // Материалы конференции Психолого-деонтологические аспекты и новые направления в гастроэнтерологии. Поиски. Решения. М-С. - 1991. - С. 107-109.

60. Глюстангелова, Р. К. Роль короткоцепочечных жирных кислот в патогенезе острых кишечных инфекций и постинфекционных синдромов / Р. К. Глюстангелова, С. В. Долинный, Н.Ю. Пшеничная // РМЖ. – 2019. - №10. – С. 31-35

61. Топчий, Н.В. Хилак форте — надежный помощник общепрактикующего врача / Н.В. Топчий // РМЖ: Гастроэнтерология. - 2013. - № 20. – С. 1023–1030.

62. Транслокация бактерий из желудочно-кишечного тракта — естественный защитный механизм / В.И. Никитенко, Е.И. Ткаченко, А.А. Стадников [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2004. - № 1. С. 48–50.

63. Фадеенко, Г. Д. Микробиом человека: общая информация и клиническое значение эубиоза пищеварительного канала / Г. Д. Фадеенко, Я. В. Никифорова // Современная гастроэнтерология. – 2019. – № 5(109). – С. 65-74.

64. Физическое развитие и его связь с метаболической активностью микробиоты кишечника у детей раннего возраста / И.В. Вахлова, Г.В. Федотова, Л.Г. Боронина, Ю.Н. Ибрагимова // Уральский медицинский журнал. - 2021. - Т. 20. № 5. - С. 35-42.

65. Харитоновна, Л. А. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику / Л. А. Харитоновна, К. И. Григорьев, С. Н. Борзакова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. - № 161(1). - С. 55–63.

66. Червинец, В. М. Динамика колонизации микробиотой недоношенных детей на первой недели жизни / В. М. Червинец, Ю. В. Червинец, С. С. Борисова

[и др.] // Материалы XI съезда Всероссийского научно-практического Общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. «Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения». — 2017. — С. 494

67. Шендеров, Б. А. Микробная экология человека и ее роль в поддержании здоровья / Б. А. Шендеров // *Метаморфозы*. - 2014. - № 5. – С. 72–80.

68. Шендеров, Б. А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека / Б. А. Шендеров // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол., колопроктол.* 1998. - №7(1). – С. 61-65

69. Шуматова, Т.А., Приходченко Н.Г. Оценка эффективности диетотерапии у детей первого года жизни с гастроинтестинальной формой пищевой аллергии / Т.А. Шуматова, Н. Г. Приходченко // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2014. №59(5). – С. 82-86

70. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study/ M.P. Kronman, T.E. Zaoutis, K. Haynes [et al.] // *Pediatrics*. – 2012. - №130 (4). - P.794–803.

71. Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte L1 protein, calprotectin/ M. Steinbakk , C. F. Naess-Andresen, E. Lingaas [et al.] // *Department of Microbiology, Ullevaal Hospital, Oslo, Norway*. – 1990. - № 336. – P.763-765.

72. Aron-Wisnewsky, J. Fecal Microbiota Transplantation: A Future Therapeutic Option for Obesity/Diabetes? / J. Aron-Wisnewsky, K. Clément, M. Nieuwdorp // *Curr. Diab. Rep.* – 2019. - №19 P. 51.

73. Arumugam, M., Enterotypes of the human gut microbiome / M. Arumugam, J. Raes, E. Pelletier. [et al.] // *Nature*. – 2011. - № 473. - P. 174–180.

74. Association of Cesarean Delivery and Formula Supplementation With the Intestinal Microbiome of 6-Week-Old Infants / J.C. Madan, A.G. Hoen, S.N. Lundgren [et al.] - DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.3732 – Text: electronic // *JAMA Pediatr* - 2016. - 170(3).

75. Bacterial nutrient foraging in a mouse model of enteral nutrient deprivation: insight into the gut origin of sepsis / M.W. Ralls, F.R. TDemehri, Y. Feng // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* - 2016. - 311(4). - P.734–743.
76. Bielawska, B. Parenteral Nutrition and Intestinal Failure / B. Bielawska, J. P. Allard. – *Nutrients.* – 2017. – № 6. Vol. 9 – P. 466.
77. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta / R. Satokari, T. Gronroos, K. Laitinen [et al.] // *Lett Appl Microbiol.*- 2009.- №48.- P.8-12.
78. Billiauws, L. Intestinal adaptation in short bowel syndrome. What is new? / L. Billiauws, M. Thomas, J. Le Beyec-Le Bihan, F. Joly // *Nutr Hosp.* – 2018. – P. 731 – 737.
79. Cahova, M. Gut Microbiota / M. Cahova, M. Bratova, P. Wohl // *Nutrients.* – 2017. – № 9. – P. 987.
80. Cahova, M. Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease: The Role of the Gut Microbiota / M. Cahova, M. Bratova, P. Wohl // *Nutrients.* – 2017. – № 9. – P. 987.
81. Characterization of the gut microbial community of obese patients following a weight-loss intervention using whole metagenome shotgun sequencing/ S. Louis, R.M. Tappu, A. Damms-Machado [et al.] - DOI: 10.1371/journal.pone.0149564. – Text: electronic// *PLoS One.* - 2016. - №11 (2).
82. Chen, Y.E. The skin microbiome: current perspectives and future challenges. / Y.E. Chen, H. Tsao // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2013. - № 69(1).- P. 143–55.
83. Comparison of fecal flora following administration of two antibiotic protocols for suspected maternofetal infection/ E. Bonnemaïson, P. Lanotte, S. Cantagrel [et al.] // *Biol Neonate.* - 2003. - № 84(4). – P. 304–310.
84. Cooperstock, M.S. Intestinal flora of infants / M.S. Cooperstock, A. J. Zedd // *Human intestinal microflora in health and disease.* New York: Academic Press. – 1983. - P. 79–99.
85. Core Human Microbiome as Viewed through 16S rRNA Sequence Clusters / S. M. Huse, Y. Ye, Y. Zhou, A.A. Fodor // *Plos One.*- 2012. - № 7(6). - P. 34-42.

86. Costa, F. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease / F. Costa // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — № 8. — P. 2007—2014.
87. Cummings, J. H. SCFA production, absorption and metabolism/ SCFA Production Short Chain Fatty Acids. Congress Short Report Falk Symposium, comp. by Scheppach W. – Strasbourg. - 1993. - P. 6-7.
88. Cummings, J.A. Some aspects of dietary fibre metabolism in the human gut. In: *Food and Health: Sci. a. Technol.* London Eds G.G. Birch., K.G. Parker. Appl.Sci.Publish. Ltd. - 1995.- P. 441-458.
89. Delayed Establishment of Gut Microbiota in Infants Delivered by Cesarean Section / G. Kim, J. Bae, M.J. Kim [et al.] // *Front Microbiol.*- 2020.- № 11. P.20-29.
90. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum / M. Guilarte, J. Santos, I. de Torres // *Gut.*-2007. - Vol.56. - P. 203-209.
91. Dissecting the in vivo metabolic potential of two human gut acetogens / F.E. Rey, J.J. Faith, J Bain [et al.] // *Biol Chem.* – 2010.- № 285(29). – P.22082–22090.
92. Dou, J. Microbiosis in pathogenesis and intervention of atopic dermatitis / J. Dou, J. Zeng, K.Wu // *Int. Immunopharmacol.* - 2019. - № 69. – P. 263–269.
93. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life / F. Backhed, J. Roswall, Y. Peng [et al.]// *Cell Host Microbe.* – 2015. - №17. P. 690–703.
94. Emigration to western industrialized countries: a risk factor for developing inflammatory bowel disease/ M. Barreiro-de Acosta, A. Alvarez Castro, R. Souto [et al.] // *J. Crohn's Colitis.* – 2011. – Vol. 5, N 6. – P. 566–569.
95. Ethical, legal, and social considerations in conducting the Human Microbiome Project / A.L. McGuire, J. Colgrove, S.N. Whitney [et al.] // *Genome Res.* - 2008. - vol.18, № 12. – P.1861–1864.
96. Expression of calprotectin in colon mucosa and fecal of patients with ulcerative colitis/ W.B. Liu, Y.M. Lü, Z. Jin, X.L. Yang // *Beijing Da Xue Xue Bao.* — 2005. — № 2. — P. 179—182

97. Extreme dysbiosis of the microbiome in critical illness. / D. McDonald, G. Ackermann, L. Khailova [et al.]// *mSphere*. – 2016. - 1(4).- P1-6.
98. Factors influencing the presence of faecal lactobacilli in early infancy / M.A. Hall, C.B. Cole, S.L. Smith [et al.] // *Arch Dis Child*. – 1990.- № 65(2). – P.185–188.
99. Faecal calprotectin concentrations and diagnosis of necrotising enterocolitis/ D. Carroll, A. Corfield, R. Spicer, P. Cairns // *Lancet*. — 2003. — № 9354. — P. 310—311.
100. Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children / E. Olafsdottir, L. Aksnes, G. Fluge, A. Berstad // *Acta Paediatr.*- 2002.- №91. P.45–50
101. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract / C.B. Summerton, M.G. Longlands, K. Wiener, D.R. Shreeve // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2002. — № 8. — P. 841— 845.
102. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients / H. Sokol, B. Pigneur, L.Watterlot [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. - 2008. - № 105(43). - P.16731–16736.
103. Fagerberg, U.L. Fecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease/ U.L. Fagerberg // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2007. — № 4. — P. 414—420.
104. Fayfman, M. Obesity, Motility, Diet, and Intestinal Microbiota-Connecting the Dots. / M. Fayfman, K. Flint, S. Srinivasan // *Curr. Gastroenterol. Rep.* - 2019. - № 21. - P.15.
105. Fermentation of *Propionibacterium acnes*, a commensal bacterium in the human skin microbiome, as skin probiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / M. Shu, Y. Wang, J. Yu [et al.]// *PLoS One*. - 2013. - № 8. - P.380-387.

106. Fetal exposure to the maternal microbiota in humans and mice / Noelle Younge, Jessica R McCann , Julie Ballard // JCI Insight. - 2019 Oct 3. - № 4 (19). - P.1-15.
107. Forbes, J.D. The gut microbiota in immune-mediated inflammatory diseases / J.D. Forbes, G. van Domselaar, C.N. Bernstein // Front. Microbiol.- 2015.- 7. – P. 1081.
108. Fredstrom, S.B. Apparent fiber digestibility and fecal short chain fatty acid concentrations with ingestion of two types of dietary fiber/ S.B. Fredstrom//. JPEN. - 1994.- №18(1). – P.14–19.
109. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites / Ara Koh, Filipe De Vadder, Petia Kovatcheva-Datchary [et al.] Cell 165. - 2016. - №2. P.1332-1345.
110. Frost, G. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism / G. Frost // Nature Communications. - 2014. - Volume 5. - P.3611.
111. Fujimura, K.E. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation / K.E., Fujimura, A.R. Sitarik, S. Havstad, [et al.] // Nat Med. - 2016. - № 22(10). – P.1187–1191.
112. Fujimura, K. E. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome/ K.E. Fujimura, S.V. Lynch // Cell Host Microbe. – 2015.- №17(5). – P.592–602.
113. Gillard, L. Microbiota Is Involved in Post-resection Adaptation in Humans [et al.] // Frontiers in Physiology. – 2017 April 8; 224. – P. 1-13.
114. Goodacre, R. Metabolomics of a superorganism / R. Goodacre // J Nutr.2007; 137 Suppl 1: P.259–266.
115. Grice, E.A. The skin microbiome: potential for novel diagnostic and therapeutic approaches to cutaneous disease / E.A. Grice // Med. Surg. - 2014. - № 33(2).- P. 98–103.

116. Gut microbiota in neonates with congenital gastrointestinal surgical conditions: a prospective study/ S.C. Rao, M. Esvaran, S.K. Patole [et al] // *Pediatr Res.* – 2020. - №88. - P.878-886.
117. Harper, A. Микробиотические нарушения как междисциплинарная проблема глобального уровня / А. Harper, И. Н. Захарова // *Медицинский Совет.* – 2019. - № 2. – P.53-60.
118. Heinig, M.J. Host defense benefits of breastfeeding for the infant. Effect of breastfeeding duration and exclusivity/ M. J. Heinig // *Pediatr Clin North Am.* – 2001. - № 48(1). – P. 105–123.
119. High faecal calprotectin concentrations in newborn infants / F. Campeotto, M. J. Butel, N. Kalach [et al.] *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* - 2004. - № 89. – P.353–355.
120. High faecal calprotectin levels in healthy, exclusively breast-fed infants / F. Savino, E. Castagno, R. Calabrese [et al.] // *Neonatology.*- 2010.- № 97.- P.299–304.
121. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin / F. Fouhy, C.M. Guinane, S. Hussey [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2012. - №56 (11). - P. 5811–5820.
122. Hooper, L.V. Interactions between the microbiota and the immune system / L.V. Hooper, D.R. Littman, A. J. Macpherson // *Science.* - 2012. - № 336. - P.1268–1273.
123. Houghteling, P.D., Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health? / P.D. Houghteling, W.A. Walker // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*- 2015.- №;60(3).- P. 294–307.
124. Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome / J. Tap, M. Derrien, H. Törnblom [et al.] // *Gastroenterology.* – 2017. - № 152(1).- P.111–123.
125. Infant Feeding Alters the Longitudinal Impact of Birth Mode on the Development of the Gut Microbiota in the First Year of Life / M.O. Coker, H.E. Laue, A. G. Hoen // *Front Microbiol.* – 2021. – № 12.

126. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: JACC state-of-the-art review / W.H.W. Tang, F. Backhed, U. Landmesser, S.L. Hazen, // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2019. - №73. – P.2089–2105
127. Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy? / M. Eggesbø, G. Botten, H. Stigum [et al.]// *J Allergy Clin Immunol.* - 2003. - №112. - P. 420-426.
128. Is meconium from healthy newborns actually sterile? / E. Jimenez, M. L. Marin, R. Martin [et al.] // *Res. Microbiol.* – 2008.- № 159.- P.187–193.
129. Isaksen, B. Calprotectin inhibits matrix metalloproteinases by sequestration of zinc/ B. Isaksen, M. K. Fagerhol // *J Clin Pathol: Mol Pathol.* - 2001. - №54. - P. 289–292
130. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section / E. Jimenez, L. Fernandez, M. L. Marin et al.//*Curr Microbiol.*- 2005.- №51.- P. 270-274.
131. Iyer, K. R. Independence From Parenteral Nutrition and Intravenous Fluid Support During Treatment With Teduglutide Among Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome / K. R. Iyer, M. Kunecki, J. I. Boullata, K. Fujioka [et al.] // *J Parenteral and Enteral Nutrition.* – 2017 August 41 (6). – P. 946 – 951.
132. Jeppesen, P. B. The novel use of peptide analogs in short bowel syndrome / P. B. Jeppesen // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. –7 (3). – P. 197 – 199.
133. Jernberg, C. Long term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota/ C. Jernberg, S. Lofmark, C. Edlund // *ISME.* - 2007. - №1 (1). - P.56–66.
134. Johnson, C.C. The infant gut bacterial microbiota and risk of pediatric asthma and allergic diseases/ C.C. Johnson, D.R. Ownby // *Transl. Res.*- 2017.- № 179.- P. 60–70.
135. Kang, Y. B. Gut microbiota and allergy/asthma: from pathogenesis to new therapeutic strategies/ Y. B. Kang, Y. Cai., H. Zhang // *Allergol Immunopathol (Madr).* - 2017. - № 45(3). – P.305–309.

136. Kiela, P. R. Physiology of Intestinal Absorption and Secretion / P. R. Kiela, F. K. Ghishan // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2016 April, 30 (2). – P. 145 – 159.
137. Klein, S. Short chain fatty acids and the colon/ S. Klein // *Gastroent.* – 1992.- № 102(34).- P 4-10.
138. Kohutis, E.A. Psychological aspects of irritable bowel syndrome / E.A. Kohutis // *N.Med.*- 1994. - №91 (1). - P. 30-32.
139. Kozyrskyj, A.L. Perinatal programming of gut microbiota and immunity/ A.L. Kozyrskyj, D.M. Sloboda // *J. Dev. Orig. Health Dis.*- 2016. - Vol. 7. № 1. P. 2–4.
140. Kumari, R. Fluctuations in butyrate-producing bacteria in ulcerative colitis patients of North India. / R. Kumari, V. Ahuja, P. Jaishree // *World J Gastroenterol.*- 2013.- №19(22).- P. 3404–3414.
141. Landman, C. Gut microbiota: Description, role and pathophysiologic implications/ C. Landman, E. Qmvrain // *Rev Med Interne.* – 2016. - № 37 (6). – P.418–423.
142. Laphorne, S. Changes in the colon microbiota and intestinal cytokine gene expression following minimal intestinal surgery / S. Laphorne, J. E. Bines, F. Fouhy, N. L. Dellios [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2015 April, 14, 21(14). – P. 4150-4158.
143. Laphorne, S. Gut microbial diversity is associated with colonic inflammation in a piglet model of short bowel syndrome / S. Laphorne, P. M. Pepeira-Fantini, F. Fouhy, G. Wilson [et al.] // *Gut Microbes.* – 2013 May/June, 4 (3).– P. 212 – 221.
144. Latuga, M.S., A review of the source and function of microbiota in breast milk./ M.S. Latuga, A. Stuebe, P.C. Seed // *Semin. Reprod.* – 2014. - Med. 32, P. 68–73.
145. Lederberg, J. Infectious History / J. Lederberg // *Science.* – 2000. – Vol. 288, N 5464. – P. 287–293.
146. Legatzki, A. Microbiome diversity and asthma and allergy risk/ A. Legatzki, B. Rosler, E.von Mutius // *Curr Allergy Asthma Rep.* - 2014. - № 14(10).- P466-468.

147. Li, M. Early development of the gut microbiome and immune-mediated childhood disorders/ M. Li, M. Wang, S.M. Donovan //Semin. Reprod. Med. - 2014. - 32(1). – P.74–86.
148. Liam,O'Mahony Short-chain fatty acids modulate mast cell activation / O'Mahony Liam //Allergy.- 2019 Apr.- 74(4). – P.799-809.
149. Lipid emulsion formulation of parenteral nutrition affects intestinal microbiota and host responses in neonatal piglets. / C.M. Lavallee, JAR MacPherson, M. Zhou [et al.] //J Parenter Enter Nutr. – 2017.- №41(8).- P.1301–1309.
150. Loser, K. Regulatory T cells: banned cells for decades/ K. Loser, S. Beissert// J. Invest. Dermatol.- 2012.- №132 . – P. 864–871.
151. Macfarlane, G.T. FEMS Microbiology / G.T. Macfarlane //Ecology. – 1992. №101. – P. 81-88
152. Mackie, R.I. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract / R.I. Mackie, A. Sghir, H.R. Gaskins //American Journal of Clinical Nutrition. - 1999.- № 69(5).- P.1035-1045.
153. Mechanisms of allergic disease – environmental and genetic determinants for the development of allergy / D.E. Campbell, R. J. Boyle, C.A. Thornton, S.L. Prescott // Clin. Exp. Allergy.- 2015.- № 45(5): P. 844–58.
154. Meijer, K. Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health? / K. Meijer, P. de Vos, M.G. Priebe //Curr. Opin Clinical Nutr Metabolic Care. – 2010.- № 13(6).- P. 715–721.
155. Metagenomic analysis of gut microbial communities in Kazakhstan individuals / A. R. Kushugulova, S. S Kozhakhmetov, R. Zh. Karabaeva. [et al.] // Science & Healthcare. – 2020. – Vol. 22. – No 1. – P. 48-57.
156. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease / S. Rautava, R. Luoto, S. Salminen [et al.] //Nat Rev Gastroenterol Hepatol.- 2012.- № 9. – P.565-576.
157. Microbial succession in the gut: directional trends of taxonomic and functional change in a birth cohort of Spanish infants / Y. Valles, A. Artacho, A. Pascual-Garcia [et al.]//PLoS Genet. – 2014. – vol. 10 (6).- P.1-21.

158. Midtvedt, A.C., Production of short chain fatty acids by the intestinal microflora during the first 2 years of human life / A.C. Midtvedt, T. Midtvedt // *Pediatr Gastroenterol Nutr.* - 1992. - №15(4). - P.395-403.

159. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut/ G. Biasucci, M. Rubini, S. Riboni [et al.] // *Early Hum Dev.* - 2010. - ; № 86(1). - P.13–18.

160. Mother-to-Infant Microbial Transmission from Different Body Sites Shapes the Developing Infant Gut Microbiome / P. Ferretti, E. Pasolli, A. Tett [et al.] // *Cell Host Microbe.* – 2018. - №24 (1). – P. 133–145.

161. Murgas Torrazza, R. The developing intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate. / R. Murgas Torrazza, J. Neu // *Perinatol.* - 2011. - 31(Suppl 1). - P.29–34.

162. Nakatani, Y.Y. Calprotectin (S100A8/ S100A9), an inflammatory protein complex from neutrophils with a broad apoptosis-inducing activity/ Y.Y. Nakatani, M. Mikami // *Biological and Pharmaceutical Bulletin.* – 2003. – Vol. 26. – № 6. – P. 753–760.

163. New insights into the dual recruitment of IgA+ B cells in the developing mammary gland / D. Bourges, F. Meurens, M. Berri [et. al.] // *Mol. Immunol.* – 2008. - №45.- P. 3354–3362.

164. Oliphant, K. Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: Major fermentation by-products and their impact on host health / K. Oliphant, E. Allen-Vercoe // *Microbiome.* - 2019. - №7.- P.91

165. Oord, T. Fecal calprotectin in healthy children. / T. Oord, N.Hornung // *Scand J Clin Lab Invest.* - 2014.- 74(3). – P.254-258.

166. Pang, T. Faecal biomarkers of intestinal health and disease in children / T. Pang, // *Front Pediatr.* – 2014. – Vol. 2. – № 6.

167. Parrett, A. M. In vitro fermentation of carbohydrate by breast fed and formula fed infants / A. M. Parrett, C. A. Edwards // *Archives of Disease in Childhood.* - 1997.- N76.- P.249–253.

168. Payne, M.S. Exploring preterm birth as a poly-microbial disease: an overview of the uterine microbiome / M.S. Payne, S. Bayatibojakhi // *Front Immunol.* – 2014.- №5.- P.595-598.
169. Perez P.F., Dore J, Leclerc M et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells / P.F. Perez, J. Dore, M. Leclerc [et al.] // *Pediatrics.*- 2007.- №119. – P.724-732.
170. Pezzilli, R. Fecal calprotectin and elastase 1 determinations in patients with pancreatic diseases: a possible link between pancreatic insufficiency and intestinal inflammation / R. Pezzilli // *J. Gastroenterol.* — 2007. — № 9. — P. 754—760.
171. Physician assessment of ulcerative colitis activity correlates poorly with endoscopic disease activity/ Miguel Regueiro , Joseph Rodemann, Kevin E Kip [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2011. - 17(4). P.1008-1014.
172. Probiotic helminth administration in relapsing–remitting multiple sclerosis: a phase 1 study / J. O. Fleming., A. Isaak, J.E. Lee [et al.] // *Mult. Scler.* – 2011. – Vol. 17, N 6. – P. 743–754.
173. Probiotics modulate host-microbe interaction in the placenta and fetal gut: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. / S. Rautava, M.C. Collado, S. Salminen [et al.] // *Neonatology.*- 2012.- №102.- P.178-184.
174. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43 / K.M. Maslowski, A.T. Vieira, N. Aylwin [et al.] // *Nature.* – 2009. - № 461. – P.1282–1286.
175. Roudit, C. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy/ C. Roudit // *Allergy.* - 2019. - № 74(4). - P. 799-809.
176. Røseth, A.G. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease / A.G Røseth, P.N. Schmidt, M. K. Fagerhol // *Scand J Gastroenterol.* - 1999.- 34(1). P.50-54
177. Rowe, K. M. Ileostomy diarrhea: Pathophysiology and management / K. M. Rowe, L. R. Schiller // *Bayl univ med cent.* – 2020. – 33 (2). – P. 218 – 226.

178. Rugtveit, J., Age-dependent variations in fecal calprotectin concentrations in children / J. Rugtveit, M.K. Fagerhol // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002.- № 34. – P.323–324.

179. Sa'ad, Al-Lahham Propionic acid counteracts the inflammation of human subcutaneous adipose tissue: a new avenue for drug development / Sa'ad Al-Lahham, Farhad Rezaee // *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 2019. - № 27. P.645–652

180. Samuelson, D.R. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota / D.R. Samuelson, D.A. Welsh, J.E Shellito // *Front Microbiol.*- 2015. - №6.- P.1085-1089.

181. Sawicka-Śmiarowska, E. Why Do These Microbes Like Me and How Could There Be a Link with Cardiovascular Risk Factors? / E. Sawicka-Śmiarowska, A. Moniuszko-Malinowska, A. Kamiński Karol // *J. Clin. Med.*- 2022.- №11(3).- P.599-603.

182. Schwarz, A.The short-chain fatty acid sodium butyrate functions as a regulator of the skin immune system /A. Schwarz, A. Bruhs, T. Schwarz // *J Investig Dermatol.* - 2017. - №1.- P.855–864.

183. Seferovic, M.D. Visualization of microbes by 16S in situ hybridization in term and preterm placentas without intraamniotic infection / M.D. Seferovic// *Am J Obstet Gynecol.*- 2019.- 221(2). – P.146-150.

184. Sharon, M. Host microbe interactions in the neonatal intestine: role of human milk oligosaccharides /M. Sharon, D.M. Wang, M. Li. [et al.] // *Adv Nutr.*- 2012.- №3(3).- P.450–455.

185. Short-chain fatty acids modify colonic motility through nerves and polypeptide YY release in the rat / C. Cherbut, L. Ferrier, C. Rozé // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* - 1998.- 275 (6). - P.1415-1422.

186. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats / S. Fukumoto, M. Tatewaki, T. Yamada // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* - 2003.- 284 Issue 5. – P.1269-1276.

187. Striz, I. Calprotectin – pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation/ I. Striz, I. Trebichavsky // *Physiological Research.* – 2004. – Vol. 53. – № 3. – P. 245–253.
188. Stroncek, D.F. The subcellular distribution of myeloid-related protein 8 (MRP8) and MRP14 in human neutrophils / D.F. Stroncek, R.A Shankar, K.M. Skubitz // *Journal of Translational Medicine.* – 2005. – Vol. 3. – P. 36.
189. The gut microbiota at health: A new clinical frontier / J. R. Marchesi, D. H. Adams, F. Fava et al. // *Gut.* – 2016. - № 65.- P. 330–339
190. The gut-skin axis in health and disease: a paradigm with therapeutic implications/ C.A. O’Neill, G. Monteleone, J.T. McLaughlin, R. Paus // *Bioessays.*- 2016.- №38. P.1167–1176.
191. The human microbiome project / P.J. Turnbaugh, R.E. Ley, M. Hamady [et al.] // *Nature.* - 2007.- № 449 (7164).- P.804–810.
192. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view / J.C. Clemente, L.K. Ursell, L.W. Parfrey, R. Knight // *Cell.* - 2012. - № 148(6). – P. 1258–1270.
193. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature / E.A. Westerbeek, A. van den Berg, H.N. Lafeber [et al.] // *Clin Nutr.* – 2006.- 25(3). – P.361–368.
194. The not-so-sterile womb: evidence that the human fetus is exposed to bacteria prior to birth / L.F. Stinson, M.C. Boyce, M.S. Payne, J.A. Keelan // *Front Microbiol.*- 2019. - №10.- P.1124-1130.
195. The oral metagenome in health and disease / P. Belda-Ferre, L.D. Alcaraz, R. Cabrera-Rubio [et al.] // *ISME J.*- 2011.- № 6(1). – P. 46–56.
196. The placenta harbors a unique microbiome / K. Aagaard, J. Ma, K. M. Antony [et al.] // *Sci. Transl. Med.* – 2014. – Vol. 6, N 237. P. 1-13 – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24848255/> (access date: 07.04.2021).
197. The role of intestinal microbiota and the immune system / F. Purchiaroni, A. Tortora, M. Gabrielli [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2013. - №17. P.323–33.

198. Thursby, E. Introduction to the human gut microbiota / E. Thursby, N. Juge // *Biochem.* – 2017. - 474(11). – P.1823–1836.
199. Usefulness of fecal lactoferrin in predicting and monitoring the clinical severity of infectious diarrhea / Chien-Chang Chen, Chee-Jen Chang, Tzou-Yien Lin [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17. – № 37. – P. 4218–4224
200. Vital, M. Revealing the bacterial butyrate synthesis pathways by analyzing (meta) genomic data / M. Vital, A.C. Howe, J.M. Tiedje // *MBio.* – 2014. - 5(2). P 23-28.
201. Weh J. Discriminatory potential of C-reactive protein, cytokines, and fecal markers in infectious gastroenteritis in adults / J. Weh // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 77. – № 1. – P. 79–84.
202. Woting, A. The Intestinal Microbiota in Metabolic Disease / A. Woting, M. Blaut // *Nutrients.* – 2016. – 8 (202). – P. 1 – 19.
203. Young, V.B. The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians/ V.B. Young - doi.org/10.1136/bmj.j831 – text: electronic// *BMJ.* – 2017. - № 356.