

**ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ И ЕГО СВЯЗЬ С МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ
МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**Ирина Вениаминовна Вахлова¹, Галина Викторовна Федотова²,
Любовь Григорьевна Боронина³, Юлия Николаевна Ибрагимова⁴¹⁻⁴ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия² ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Россия¹ <https://orcid.org/0000-0002-5274-4699>² Tichcovagala@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7886-5491>³ <https://orcid.org/0000-0003-0152-962X>⁴ <https://orcid.org/0000-0003-4053-4405>**Аннотация**

Введение. Метаболическая активность микробиоты кишечника является важным показателем функционирования пищеварительного тракта, одной из главных функций которого является усвоение питательных веществ. **Цель исследования** — анализ содержания короткоцепочечных жирных кислот в кале и оценить их связь с показателями физического развития у детей 3 года жизни. **Материалы и методы.** Проведено проспективное когортное исследование у 89 детей 3 года жизни. В 1 группу наблюдения вошли дети I и II групп здоровья, во 2 группу — дети, перенесшие оперативное лечение на кишечнике в первые месяцы жизни, в 3 группу — дети с атопическим дерматитом. Оценка физического развития (ФР) проводилась в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2017 г.), спектр короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в кале определялся методом газожидкостной хроматографии. **Результаты.** Установлены особенности темпов ФР у здоровых детей, детей с перенесенной резекцией кишечника в анамнезе и детей с атопией во взаимосвязи с показателями метаболической активности микробиоты кишечника. Приведены перцентильное распределение значений КЖК в кале и их сравнительная оценка в группах наблюдения. **Обсуждение.** Содержание КЖК в кале имеет различия в зависимости от состояния здоровья детей 3 года жизни. Разный уровень КЖК обнаруживает тесную связь с показателями ФР. **Выводы.** Выявлено снижение темпов роста (длина тела SD: от -1 до -2) при низких значениях (<25%) суммы кислот, при нарастании пропионата (>25%) в кале. Снижение питания (масса тела SD: от -1 до -2) ассоциировалось с низкими значениями суммы изоокислот и АИ (-) (<25%); к 3 годам жизни риск пониженного питания снижался в 4 раза при высоких значениях (>75%) суммы кислот в кале (OR=4,33[1,09-17,71]). Разнонаправленность содержания КЖК в кале у детей раннего возраста и их влияние на показатели ФР подчеркивает многогранность функций кишечной микробиоты, оказывающей локальное и системное воздействие на организм человека.

Ключевые слова: дети раннего возраста, физическое развитие, метаболическая активность кишечника, короткоцепочечные жирные кислоты.

Для цитирования: 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. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-35-42>.

@ Вахлова И.В., Федотова Г.В., Боронина Л.Г., Ибрагимова Ю.Н., 2021

PHYSICAL DEVELOPMENT AND ITS RELATIONSHIP TO THE METABOLIC ACTIVITY OF THE INTESTINAL MICROBIOTA IN YOUNG CHILDRENIrina V. Vakhlova ¹, Galina V. Fedotova ², Lyubov G. Boronina ³, Yulia N. Ibragimova ⁴¹⁻⁴ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia² Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia¹ <https://orcid.org/0000-0002-5274-4699>² Tichcovagala@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7886-5491>³ <https://orcid.org/0000-0003-0152-962X>⁴ <https://orcid.org/0000-0003-4053-4405>**Abstract**

Introduction. The metabolic activity of the intestinal microbiota is an important indicator of the functioning of the digestive tract, one of the main functions of which is the absorption of nutrients. **The aim of the study** was to analyze the content of short chain fatty acids in feces and assess their relationship with the indicators of physical development in children 3 years of age. **Materials and methods.** A prospective cohort study was conducted in 89 children 3rd year of life. The 1st observation group included children of the I and II health groups, the children of the 2nd group underwent surgical treatment on the intestine in the first months of life, the children of the 3rd group are with atopic dermatitis. FD assessment was carried out in accordance with WHO recommendations (2017) the spectrum of FGC in feces was determined by gas-liquid chromatography. **Results.** It was determined the features of the rates of FD in healthy children, children with a history of intestinal resection and children with atopy in relation to the indicators of metabolic activity of the intestinal microbiota. The percentile distribution of the values of FGC in feces and their comparative assessment in the observation groups are given. **Discussion.** The content of FGM in feces has differences depending on the health status of children of the 3rd year of life. Different level of FGC shows a close relationship with the indicators of FD. **Conclusions.** A decrease in growth rates (body length SD: from -1 to -2) was revealed at low values (<25%) of the amount of acids, with an increase in propionate (25%) in feces. Reduced nutrition (body weight SD: from -1 to -2) it was associated with low values of the sum of isoacids and AI(-) (<25%); by 3rd year of life, the risk of low nutrition decreased in 4 times with high values (75%) of the sum of acids in feces (OR=4.33[1.09-17.71]). The multidirectionality of the content of fecal matter in young children and their influence on the indicators of FD emphasizes the versatility of the functions of the intestinal microbiota, which has a local and systemic effect on the human body.

Keywords: young children, physical development, metabolic activity of the intestine, short chain fatty acids.

For citation:

Physical development and its relationship to the metabolic activity of the intestinal microbiota in young children / I. V. Vakhlova, G. V. Fedotova, L. G. Boronina, Y. N. Ibragimova // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (5). – P. 35-42. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-35-42>.

ВВЕДЕНИЕ

Микробиота — это термин, который используется для характеристики микробиоценоза отдельных органов и систем, генетического материала и взаимоотношений внутри экологической ниши в определенный период времени на определенной географической территории, используется учеными с середины прошлого века [1]. Кишечная микробиота — самостоятельный метаболически активный орган, и ее функциональную роль сложно переоценить. Бактерии кишечника участвуют в процессах ферментативного расщепления питательных веществ с образованием большого числа метаболитов, участвуют в синтезе витаминов, регулируют развитие и дифференцировку иммунокомпетентных клеток кишечника [2]. Кишечная микрофлора участвует в процессах ассимиляции, усвоения пищевых нутриентов, тем самым участвуя во всех метаболических процессах и обеспечивая оптимальные темпы роста в детском возрасте. Традиционным методом исследования кишечной микробиоты является культуральный [3]. На сегодняшний день активно используется

метод оценки состояния кишечной микробиоты, в основе которого лежит изучение метаболитов микроорганизмов — короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) методом газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ). КЖК вырабатываются микрофлорой дистальных отделов кишечника путем ферментации неперевариваемых углеводов, пищевых волокон и других плохоперевариваемых полисахаридов [4, 5]. В просвете кишечника преобладающими КЖК являются ацетат, пропионат, бутират. Бутират (масляная кислота) используется эпителием толстой кишки в качестве источника энергии. Пропионат (пропионовая кислота) участвует в поставке субстратов липо- и глюконеогенеза, энтерогепатической циркуляции желчных кислот, регуляции детоксикационной функции печени. Значительное количество ацетата (уксусной кислоты) попадает в кровоток и достигает периферических тканей [6]. КЖК с неразветвленной цепью являются продуктом метаболизма углеводов сахаролитической микрофлоры, КЖК с разветвленной цепью — продукты расщепления аминокислот, белков, нуклеотидов [7]. На сегодняшний день в литературе имеется ограниченное количество ин-

формации о нормативных значениях содержания КЖК в кале у детей раннего возраста, что делает данную тему более актуальной. Имеются работы по изучению клинического значения КЖК в профилактике антибиотик-ассоциированной диареи [8], при функциональных нарушениях ЖКТ у детей [9, 10]. В последние годы актуальными становятся вопросы по тактике ведения пациентов, перенесших резекцию части кишечника в младенческом возрасте по поводу пороков развития желудочно-кишечного тракта, некротического энтероколита [11]. По мнению Ra S. C. и коллег (2020 г.), 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 короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в кале в сравнении со здоровыми детьми [12]. Это может способствовать нарушениям функционирования системы органов пищеварения, ассимиляции питательных веществ, оптимальных процессов роста и развития ребенка в целом [13, 14].

В последние годы проводятся исследования, направленные на изучение роли кишечной микрофлоры в развитии заболеваний кожи у детей, в первую очередь атопического дерматита. Полученные данные указывают на тесную функциональную взаимосвязь между микробиотой желудочно-кишечного тракта и процессами, физиологическими и патологическими, протекающими в коже, что позволило говорить о существовании функциональной оси «кишечник — кожа» [15]. Рост заболеваемости аллергическими болезнями продолжает увеличиваться: за последние 30 лет она удваивалась каждый очередной десятилетний период [16-18]. Привлекает внимание увеличение частоты аллергических болезней у детей [19-21]. Одним из наиболее ранних и частых клинических проявлений аллергии у детей является атопический дерматит (АД) [22-24]. Установлено, что действие генетических дефектов иммунного ответа и неблагоприятного воздействия окружающей среды определяет темпы развития АД, особенно у детей раннего возраста [21, 25-27]. Также на формирование атопии влияет нарушение микробиоты кишечника, которая играет существенную роль в становлении иммунной системы ребенка и обладает протективным действием [28, 29].

Цель исследования — анализировать содержание короткоцепочечных жирных кислот в кале и оценить их связь с показателями физического развития у детей 3 года жизни.

Задачи:

1. Оценка физического развития детей групп наблюдения.
2. Исследовать спектр КЖК в кале методом ГЖХ у детей групп наблюдения.
3. Провести анализ связей между показателями физического развития и метаболической активностью микробиоты кишечника у детей групп наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное исследование у 89 детей третьего года жизни. В процессе наблюдения дети были разделены на три группы. В первую группу (1) наблюдения вошли дети, относящиеся к I, II группам здоровья (n=25), во вторую (2) — дети, перенесшие оперативное лечение

на кишечнике в первые месяцы жизни (n=46), в 3 группу — дети с аллергическими заболеваниями кожи (n=18). Критерии включения в I группу: возраст от 2 до 3 лет, отсутствие жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, отсутствие антибактериальной терапии (АБТ) и пробиотических препаратов за 3 месяца до начала исследования. Критерии включения во II группу: хирургическая резекция части кишечника на первом году жизни, возраст от 2 до 3 лет, отсутствие АБТ не менее чем за 1 месяц до начала забора материала на исследование КЖК, согласие родителей пациента на участие в исследовании. Критерии включения в III группу: возраст 2-3 года, диагноз «атопический дерматит» (эритематозно-сквамозная форма с лихенизацией: значительная гиперемия кожи, выраженная сухость и подчеркнутый рисунок, утолщение складок и гиперкератоз, складчатый характер поражений кожи).

Клиническая оценка здоровья детей проводилась на основании анализа первичной медицинской документации (форма 112/у). Оценка физического развития проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ (<https://www.who.int/childgrowth/standards/ru>). Оценивали индексы: длина тела / возраст и масса тела / возраст. При интерпретации результатов руководствовались методическими рекомендациями «Оценка физического развития детей и подростков» [30].

Работа с медицинской документацией, пациентами и их законными представителями, забор биологического материала для исследования обсуждены и одобрены Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 10 от 20.12.2019) [31]. Исследование КЖК в кале проводили методом газожидкостной хроматографии по методике, предложенной М.Д. Ардатской и соавт. [32]. Определяли в фекалиях продукты микробного метаболизма (маркеры): C2 — уксусную кислоту; C3 — пропионовую кислоту; iC4 — изомаляновую кислоту; C4 — масляную кислоту; iC5 — изовалериановую кислоту; C5 — валериановую кислоту; iC6 — изокапроновую кислоту; C6 — капроновую кислоту. Рассчитывали сумму кислот, сумму изокилот (EiCn) и анаэробный индекс (АИ). Идентификацию пиков на полученных хроматограммах проводили с использованием программно-обеспеченного «Хромос» (ЗАО «Химаналитсервис», Россия) [33].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ Statistica, версия 10.0 (StatSoft Inc, 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%]). 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, точного двустороннего критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Оценка связи проводилась с использованием показателей ассоциации: рассчитывались атрибутивный риск (AR, %), показатель отношения шансов (OR) с расчетом 95% ДИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнительной оценке физического развития детей выявлено, что дети с низкорослостью SD: < -2 встречались лишь в группе прооперированных детей (4,3%). По количеству детей с ростом ниже среднего SD: от -1 до -2 группы не имели различий. Следует отметить, что средний рост SD: от -1 до +1 имели практически одинаковое количество детей всех групп наблюдения. Наименьшее количество детей, перенесших резекцию кишечника на 1 году жизни, к 3 годам имели рост выше среднего SD: от +1 до +2 (2,2%) в сравнении с детьми 1 группы (p<0,030). При оценке физического развития по показателю массы тела выявлено, что дети с недостаточностью питания SD: < -2 встречались лишь

в группе прооперированных детей (6,5%). Детей с пониженным питанием SD: от -1 до -2 значимо больше было в группе детей, перенесших резекцию кишечника, в сравнении как со здоровыми детьми, так и с детьми с атопическим дерматитом (p<0,046; p<0,049). Среднюю массу SD: от -1 до +1 имело большинство детей во всех группах. Детей с повышенным питанием SD: от +1 до +2 достоверно больше было в 1 группе (p<0,017). Таким образом, дети, перенесшие резекцию кишечника на 1 году, к 3 годам не имели различий по средним показателям роста и массы тела со здоровыми детьми; дети с аллергией также имели соответствующие возрасту показатели физического развития и достоверно не отличались от детей 1 группы (табл. 1).

Таблица 1

Физическое развитие у наблюдаемых детей 3 лет жизни

Физическое развитие	Группы наблюдения, n=86						p (χ²) ≤
	1 группа, n=25		2 группа, n=46		3 группа, n=18		
	1		2		3		
	n	%	n	%	n	%	
Рост, см							
Низкорослость SD: < -2	-	-	2	4,3	-	-	1,2=0,291; 2,3=0,369
Ниже среднего SD: от -1 до -2	3	12	12	26,1	2	11,1	1,2=0,161; 1,3=0,902; 2,3=0,308
Средний SD: от -1 до +1	18	72	31	67,4	15	83,3	1,2=0,689; 1,3=0,386; 2,3=0,203
Выше среднего SD: от +1 до +2	4	16	1	2,2	1	5,6	1,2= 0,030 ; 1,3=0,824; 2,3=0,746
Масса тела, кг							
Недостаточность питания SD: < -2	-	-	3	6,5	-	-	1,2=0,192; 2,3=0,268
Пониженное питание SD: от -1 до -2	2	8	13	28,3	1	5,6	1,2= 0,046 ; 1,3=0,757; 2,3=0,049
Средняя SD: от -1 до +1	20	80	30	62,2	15	83,3	1,2=0,193; 1,3=0,782; 2,3=0,154
Повышенное питание SD: от +1 до +2	3	12	-	-	2	11,1	1,2= 0,017 ; 1,3=0,929; 2,3=0,746

Таблица 2

Сравнительное содержание КЖК в кале у наблюдаемых детей

КЖК	Me [25%о-75%о]			
	I группа, n=25	II группа, n=46	III группа, n=18	p
C ₂ , мг/г	0,643 0,549-0,711	0,660 0,601-0,733	0,625 0,606-0,708	1,2≤0,091; 1,3≤0,292 2,3≤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≤0,105; 1,3≤0,086 2,3≤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≤0,469; 1,3≤0,632 2,3≤0,187
EiCn, мг/г	0,039 0,018-0,061	0,035 0,011-0,062	0,044 0,041-0,062	1,2≤0,683; 1,3≤0,225 2,3≤0,078
Сумма кислот, мг/г	10,434 7,407-14,169	19,089 12,713-37,43	12,470 8,269-16,91	1,2≤0,002 ; 1,3≤0,255 2,3≤0,005
АИ (-)	0,575 0,406-0,819	0,514 0,364-0,665	0,597 0,411-0,647	1,2≤0,071; 1,3≤0,931 2,3≤0,902

Таблица 3

Перцентильное распределение значений КЖК в кале у здоровых детей

КЖК, мг/г	3%о	10%о	25%о	Me	75%о	90%о	97%о
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

При оценке состояния здоровья детей было показано, что дети с резекцией кишечника достоверно чаще имели в сравнении со здоровыми детьми функциональные нарушения кишечника (73,9% и 0, $p \leq 0,001$), перинатальное поражение ЦНС (45,7% и 16%, $p \leq 0,013$), инфекции верхних и нижних дыхательных путей (60,9% и 28%, $p \leq 0,009$). У детей с атопическим дерматитом чаще отмечались ФНК (66,6% и 0, $p \leq 0,001$) и аллергические заболевания (100% и 28%, $p \leq 0,001$) в сравнении со здоровыми детьми.

Исследование метаболической активности кишечной микробиоты установило отсутствие существенных различий между группами наблюдения. 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 атопическим дерматитом; была отмечена тенденция к более низким значениям АИ в сравнении со здоровыми детьми. У детей с атопическим дерматитом отмечалась тенденция к более низкому содержанию С3 в кале в сравнении со здоровыми детьми (табл. 2).

Был проведен анализ уровней КЖК у здоровых детей в соответствии с перцентильным распределением (табл. 3). Значения КЖК, укладывающиеся в 25–75% перцентильный ряд, принимались за нормальный уровень КЖК в кале; значения менее 25% — за низкий уровень КЖК в кале; значения выше 75% — за высокий уровень КЖК в кале.

Был проведен анализ количественных значений КЖК в зависимости от их принадлежности к перцентильному ряду. Установлено количество пациентов с нормальными и маргинальными уровнями КЖК в кале. Среди детей, перенесших резекцию кишечника, было выявлено меньшее количество детей с нормальными [25–75%] зна-

чениями С4 в кале (28,3%, $p \leq 0,048$) и суммы кислот (19,6%, $p \leq 0,002$), тенденция к увеличению количества детей с низкими значениями С3 (менее 25%) (45,7%, $p \leq 0,073$), достоверно большее количество детей с высокой (выше 75%) суммой кислот (69,6%, $p \leq 0,001$) в сравнении со здоровыми детьми.

В группе атопического дерматита выявлено преобладание детей с нормальным содержанием С2 (77,8% и 48%, $p \leq 0,049$), тенденция к большему количеству детей с нормальным 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 с повышенным (выше 75%) содержанием С4 (50% и 24%, $p \leq 0,078$) в сравнении со здоровыми детьми (табл. 4).

При оценке связи между показателями физического развития детей с атопическим дерматитом и содержанием КЖК в кале было установлено, что показатели суммы изокилот в кале и значения АИ менее 25% повышали атрибутивный риск формирования пониженного питания соответственно на 33% ($AR, \% = 33,3\%$, $p \leq 0,022$) и 25% ($AR, \% = 25\%$, $p \leq 0,05$) в сравнении с детьми с нормальными значениями массы тела. При оценке связи между показателями физического развития и уровнем КЖК в кале у детей, перенесших оперативное лечение, было выявлено, что вероятность отставания в физическом развитии по показателю роста (ниже среднего) снижалась в 6 раз ($OR = 6,33 [1,20-33,38]$) при значениях пропионовой кислоты в кале менее 25%; повышалась в 16 раз ($OR = 16,5 [1,61-168,48]$) при снижении суммы кислот в кале менее 25%. Кроме того, выявлено, что среди прооперированных детей риск пониженного питания снижается в 4 раза при высоких значениях суммы кислот в кале ($>75\%$) (табл. 5).

Таблица 4

Показатели метаболической активности микробиоты кишечника в группах наблюдения

КЖК мг/г	I группа, n=25		II группа, n=46		III группа, n=18		p (χ^2) ≤
	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; 1,3≤0,085; 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	1,2≤0,073; 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; 1,3≤0,078; 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

Связь между показателями физического развития и уровнями КЖК в кале у детей

Признак	n	%	$p(\chi^2), \leq$	AR,%	ОШ 95% ДИ
Пониженное питание и уровень КЖК в кале у детей с АД					
EiCn (сумма изокислот)					
EiCn < 25‰, n=3	1	33	0,022	33,3	-
EiCn 25‰-75‰, n=15	0	0			
АИ (-)					
АИ < 25 ‰, n=4	1	25	0,055	25	-
АИ 25‰-75‰ и >, n=14	0	0			
Рост ниже среднего и уровень КЖК в кале у детей, перенесших резекцию кишечника					
С3					
С3 < 25 ‰, n=21	2	9,5	0,020	30,5	6,33 1,20-33,38
С3 25‰-75‰ и >, n=25	10	40			
Сумма кислот					
Сумма кислот < 25 ‰, n=5	4	80	0,004	60,5	16,50 1,61-168,48
Сумма кислот 25‰-75‰ и >75 ‰, n=41	8	19,5			
Пониженное питание и уровень КЖК в кале у детей, перенесших резекцию кишечника					
Сумма кислот					
Сумма кислот >75 ‰, n=32	6	18,7	0,031	31,3	4,33 1,09-17,71
Сумма кислот 25‰-75‰ и < 25‰, n=14	7	50			

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время огромный интерес вызывает изучение КЖК в кале как продуктов жизнедеятельности микрофлоры, которые могут служить отражением ее состояния. Доказано их локальное и системное участие в обеспечении разнообразных функций макроорганизма, что может быть положено в основу диагностики различных патологических состояний [5].

По данным проведенного исследования у детей с резекцией кишечника отмечалось достоверное преобладание суммы кислот в кале как в сравнении с детьми I, II групп здоровья, так и с детьми с атопическим дерматитом. Большинство детей (69,6%), перенесших оперативное лечение, имели высокие значения суммы кислот (выше 75‰) как в сравнении с детьми I, II групп здоровья, так и с детьми с атопическим дерматитом. Возможно, данный факт свидетельствует о видовом разнообразии и активации метаболической активности микробиоты кишечника на фоне курсовых приемов пробиотических препаратов, целью назначения которых являлась стабилизация кишечной микробиоты и профилактики дисбиотических нарушений [34]. Необходимо помнить, что синтез КЖК является важным фактором колонизационной резистентности, обеспечивающим стабильность состава кишечной микрофлоры [35] и, соответственно, препятствующим активации патогенной и условно-патогенной микрофлоры. В исследовании продемонстрирована связь между суммой кислот в кале и показателями ФР. Так, отмечено снижение темпов роста у детей при снижении суммы кислот в кале ниже значений 25‰. И, напротив, при увеличении значений суммы кислот выше 75‰ — снижение шансов развития пониженного питания. Следовательно, на показатели физического развития (рост, масса тела) влияет сумма кислот в кале. Следовательно, сум-

му кислот в кале можно расценивать как маркер состояния микробиоценоза, при котором максимально адекватно происходят процессы ассимиляции питательных веществ.

По мнению ряда исследователей, бутират (масляная кислота, С4) обладает противовоспалительным действием, стимулирует обновление клеток слизистой кишечника, рост и пролиферацию энтероцитов, снабжает колоноциты энергией [5, 35, 36]. С этой точки зрения статистически значимое преобладание детей, перенесших резекцию кишки, с низкими показателями С4 в кале (ниже 25‰), может являться отражением сохраняющегося воспалительного процесса в кишечнике после оперативного вмешательства. У детей с аллергодерматозами выявленную тенденцию к повышению количества детей с высокими значениями С4 (выше 75‰) можно расценить как активацию анаэробной флоры и наличие воспаления, возможно, имеющего связь с обострением кожного процесса.

Известно, что пропионовая кислота (С3) является маркером анаэробной флоры, влияет на микроциркуляцию слизистой кишечника, поддерживает в ней метаболические процессы, блокирует прикрепление к колоноцитам условно-патогенной флоры [7]. В данном исследовании отмечена тенденция к более низким значениям уровня С3 у детей с аллергодерматозами в сравнении со здоровыми детьми, что может свидетельствовать об активации УПФ и возможной связи этого с проявлениями атопии. С другой стороны, у детей с резекцией кишки была выявлена тесная связь низких значений С3 (<25‰) с показателями роста, соответствовавшими нормальным (SD: от -1 до +1) и повышенным (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.

Уксусная кислота (ацетат, C2), являющаяся маркером облигатной флоры, имела сопоставимые значения у здоровых детей, у прооперированных детей и детей с atopическим дерматитом, что свидетельствует о достаточном содержании в кишечной микробиоте облигатной микрофлоры [31]. Значение анаэробного индекса (АИ), отражающего окислительно-восстановительный потенциал среды [5] и являющегося 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.

Дети с atopическим дерматитом чаще имели пониженное питание на фоне снижения значений АИ, что также может свидетельствовать об активации аэробной флоры и нарушении стабильного равновесия между анаэробно-аэробным симбиозом в кишечнике, и, как следствие, нарушении всасывания питательных веществ, приводящего к снижению темпов роста ребенка (по показателю массы тела).

Изоокислоты, продукты микробного переваривания аминокислот являются маркерами протеолитической флоры [37]. В группе детей с atopическим дерматитом было выявлено статистически значимое преобладание детей пониженного питания с низкими значениями суммы изоокислот в кале, что является отражением снижения активности протеолитической флоры, приводящее к нарушению усвоения питательных веществ за счет снижения метаболизма белка [38].

ВЫВОДЫ

1. К 3 году жизни дети, перенесшие оперативное лечение на кишечнике, в среднем имели сопоставимые показатели физического развития со здоровыми детьми, но доля детей с пониженным питанием среди прооперированных была значимо выше. Физическое развитие детей с atopическим дерматитом не отличалось от развития детей I и

II групп здоровья. Данный факт свидетельствует об адекватном поступлении, расщеплении и всасывании питательных веществ в кишечнике и, как следствие, нормальном нутритивном статусе детей с atopическим дерматитом.

2. Метаболическая активность микробиоты кишечника не имела существенных различий между группами здоровых детей, детей с резекцией кишечника в анамнезе и детей с atopическим дерматитом. В то же время у детей, перенесших оперативное вмешательство на кишечнике на 1 году жизни, к возрасту 3-х лет в кале определялись высокое содержание суммы кислот, тенденция к снижению пропионата и вместе с этим к снижению АИ(-), преобладанию количества детей с маргинальными значениями (низкими и высокими) бутирата. Спектр КЖК в кале у детей с аллергией характеризовался высокими значениями бутирата, что свидетельствовало, возможно, об активации анаэробной флоры и воспалительном процессе в кишечнике.

3. Отставание в физическом развитии по показателю роста (длина тела SD: от -1 до -2) детей в возрасте 3 лет ассоциировалось с низкими значениями в кале суммы кислот (<25%), значениями выше >25% пропионовой кислоты; отставание в массе тела (SD: от -1 до -2) — с низкими значениями суммы изоокислот и АИ (-); у детей, перенесших на 1 году резекцию кишечника, к 3 годам жизни риск пониженного питания снижался в 4 раза при высоких значениях (>75%) суммы кислот в кале.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разнонаправленность содержания КЖК в кале у детей раннего возраста и их влияние на показатели ФР подчеркивает многогранность функций кишечной микробиоты. Независимо от индивидуальных различий в составе кишечной микробиоты, кишечный микробиоценоз у каждого человека функционирует как взаимосвязанная экосистема и метаболический орган, обеспечивающий необходимое количество и профиль важнейших низкомолекулярных метаболитов, основными из которых являются КЖК [39].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Попова Е. Н., Гордеев И. Г. Современные представления о микробиоте человека. – М., 2019.
2. Гаус О. В., Беляков Д. Г. Современные взгляды на роль кишечной микробиоты в формировании патологии кишечника // РМЖ. – 2021; 4:10-16.
3. Минушкин О. Н., Ардатская М. Д. Диагностика состояния микрофлоры кишечника и дифференцированная коррекция ее нарушений // Метод. Пособие для врачей. – М. – 2005.
4. Ардатская М. Д., Минушкин О. Н., Иконников Н. С. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала : Пособие для врачей. – М. – 2004. – 35 с
5. Ардатская М. Д. Клиническое значение КЖК при патологии желудочно-кишечного тракта : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2003. – 45 с.
6. Butyrate and Propionate Protect against Diet-Induced Obesity and Regulate Gut Hormones via Free Fatty Acid Receptor 3-Independent Mechanisms / Lin H. V., Frassetto A., Kowalik E. J., et al. // *Gut Microbes*. – 2013;4(5):416–421.
7. Ардатская М. Д., Иконников Н. С., Минушкин О. Н. Способ разделения смеси жирных кислот фракции C2-C6 методом газожидкостной хроматографии. Патент РФ № 2220755 от 10.01.2004.
8. Захарова И. Н., Сугян Н. Г. Антибиотиассоциированные диареи у детей и их профилактика // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2009;54(5):44–52.
9. Сугян Н. Г. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 26 с.
10. Метаболическая активность кишечной микрофлоры у детей на фоне применения синбиотика, содержащего *Bifidobacterium BB-12*, *Lactobacillus acidophilus LA-5* и фруктоолигосахарид / Захарова И. Н., Ардатская М. Д., Свицицкая В. И. и др. // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2011;90(3):118–124.
11. Использование лечебных смесей для искусственного вскармливания с включением среднецепочечных триглицеридов в питание детей первых месяцев жизни с пострезекционным синдромом / Чубарова А. И., Степанова Н. В., Голоденко Н. В. и др. // *Вопросы детской диетологии*. – 2012. – Т. 10. – № 3. – С. 5–13.
12. Gut microbiota in neonates with congenital gastrointestinal surgical conditions: a prospective study / Rao S. C., Esvaran M., Patole S. K. et al. // *Pediatr Res*. – 2020;88(6):878–886. doi: 10.1038/s41390— 020-0824-7.

13. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns / Dominguez-Bello M. G., Costello E. K., Contreras M. et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2010;107(26):11971–11975. –doi: 10.1073/pnas.1002601107.
14. Perinatal factors affect the gut microbiota up to four years after birth / Fouhy F., Watkins C., Hill C. J. et al. // *Nature Communications.* – 2019;10(1):1517. – doi: 10.1038/s41467-019-09252-4.
15. Кишечная микробиота при атопическом дерматите у детей: нарушения и пути коррекции в составе комплексной терапии / Тихомиров А. А., Наринская Н. М., Бельмер С. В., Ардатская М. Д. // *РМЖ. Медицинское обозрение.* – 2019; 12:31–34.
16. Pyun B. Y. Natural history and risk factors of atopic dermatitis in children // *Allergy Asthma Immunol Res.* – 2015; 7(2): 101–5.
17. Wong G. W. Epidemiology: international point of view, from childhood to adults, food allergens. *Chem // Immunol. Allergy.* – 2015; 101: 30–7.
18. Flohr C., Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy.* – 2014; 69(1): 3–16.
19. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann. Nutr. Metab.* – 2015; 66 (1): 8–16
20. Garg N., Silverberg J. I. Epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Clin. Dermatol.* – 2015; 33(3): 281–8.
21. Miles E. A., Calder P. C. Maternal diet and its influence on the development of allergic disease // *Clin. Exp. Allergy.* – 2015; 45(1): 63–74.
22. Смирнова, Г. И. Новое в патогенезе и лечении атопического дерматита у детей // *Российский педиатрический журнал.* – 2013. – № 6. – С. 53–7.
23. Смирнова, Г. И. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей // *Российский педиатрический журнал.* – 2014. – № 2. – С. 49–56.
24. Grice E. A. The skin microbiome: potential for novel diagnostic and therapeutic approaches to cutaneous disease // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 2014; 33(2): 98–103.
25. Mechanisms of allergic disease — environmental and genetic determinants for the development of allergy / Campbell D. E., Boyle R. J., Thornton C. A., Prescott S. L. // *Clin. Exp. Allergy.* – 2015; 45(5): 844–58.
26. Chen Y. E., Tsao H. The skin microbiome: current perspectives and future challenges // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2013; 69(1): 143–55.
27. Смирнова, Г. И. Управление течением болезни: атопический дерматит у детей // *Российский педиатрический журнал.* – 2014. – № 17 (6). – С. 45–53.
28. The role of intestinal microbiota and the immune system / Purchiaroni F., Tortora A., Gabrielli M. et al. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2013; 17: 323–33.
29. Li M., Wang M., Donovan S. M. Early development of the gut microbiome and immune-mediated childhood disorders. *Semin. Reprod. Med.* 2014; 32(1): 74–86.
30. Петеркова В. А., Нагаева Е. В., Ширяева Т. Ю. Оценка физического развития детей и подростков : Методические рекомендации. – М., 2017.
31. Вахлова И. В., Федотова Г. В., Боронина Л. Г. «Характеристика метаболической активности микробиоты кишечника у детей раннего возраста» // *Вестник уральского государственного медицинского университета.* – 2019, Вып. 3-4. – С. 32–36.
32. Ардатская М. Д., Минушкин О. Н. Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции // *Consilium medicum. Гастроэнтерология.* – 2006; 2:4–18.
33. Патент на изобретение РФ № 2145511 от 09.04.1999 «Способ разделения смеси жирных кислот фракции C2–C7 методом газожидкостной хроматографии» / Иконников Н. С., Ардатская М. Д., Бабин В. Н. и др.
34. Захарова И. Н., Ардатская М. Д., Сугян Н. Г. Влияние мультиштаммового пробиотика на метаболическую активность кишечной микрофлоры у детей грудного возраста с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта: результаты плацебоконтролируемого исследования // *Вопросы современной педиатрии.* – 2016; – № 15 (1). – С. 68–73. – doi: 10.15690/vsp.v15i1.1501.
35. Бельмер С. В., Хавкин А. И. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. – М. : ИД «Медпрактика-М», 2019. – С.44–45.
36. Structural variation in the gut microbiome associates with host health / Zeevi D., Korem T., Segal E. et al. // *Nature.* 201938.
37. Алёшкин В. А., Селькова Е. П., Затевалов А. М. Определение дисбиотических изменений желудочно-кишечного тракта по маркерам содержимого кишечника. Федеральные клинические рекомендации. – М., 2015. – 36 с.
38. Короткоцепочечные жирные кислоты кишечника у пациентов с бронхиальной астмой / Зольникова О. Ю., Поцхверашвили Н. Д., Кокина Н. И. и др. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2019. – Т. 29, № 2. – С. 53–59. – <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-53-59>.
39. Ардатская М. Д. Роль пищевых волокон в коррекции нарушений микробиоты и поддержании иммунитета // *РМЖ.* – 2020. – № 12. – С. 24–29.

Сведения об авторах

И.В. Вахлова — доктор медицинских наук, профессор
 Г.В. Федотова — ассистент кафедры
 Л.Г. Боронина — доктор медицинских наук
 Ю.Н. Ибрагимова — ассистент кафедры

Information about the authors

I. V. Vakhlova — Doctor of Science (Medicine), Professor
 G. V. Fedotova — Department assistant
 L. G. Boronina — Doctor of Science (Medicine)
 Y. N. Ibragimova — Department assistant

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 01.11.2021; одобрена после рецензирования 02.11.2021;
 принята к публикации 08.11.2021.
 The article was submitted 01.11.2021; approved after reviewing 02.11.2021;
 accepted for publication 08.11.2021.