



Рис. Иерархическая модель реакции клеток на окислительный стресс (по Li N. et al. 2003 и Xiao G.G. et al. 2003) [15].

таза, гемоксигеназа-1) посредством транскрипционной активации ядерного регуляторного фактора 2 (Nrf2). Активация этого пути защищает клетки от повреждающего и провоспалительного эффектов токсических веществ, а ослабление системы антиоксидантной защиты, связанное с наличием полиморфных аллелей их генов, может лежать в основе индивидуальной подверженности отдельных категорий людей действию химических агентов, вызывающих ОС. На втором уровне при усилении ОС происходит активация некоторых внутриклеточных сигнальных каскадов (в частности трех главных митоген-активирующих протеинкиназных путей), приводящих к транскрипционной активации генов провоспалительных цитокинов, для многих из которых вовлеченность в патогенез БА уже доказана. Таким образом, усиливается продукция фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов-6, -8, сосудистого эндотелиального ростового фактора и др., вызывающих воспаление дыхательных путей и потенцирующих иммунопатологические эффекты классических Th2-цитокинов (интерлейкинов 4, 5 и 13), индукция которых может быть напрямую вызвана сочетанным воздействием токсикантов и аллергенов на эпителиальные

клетки бронхиального дерева. По-видимому, последняя особенность может частично объяснить природу ассоциации полиморфизма L198P гена *GPX1* преимущественно с аллергической формой БА. Третий уровень ОС вовлекает в патологический процесс митохондрии, вызывая их структурное повреждение и приводя к формированию супероксидных анионов, апоптозу и некрозу клеток. Описанная модель окислительного стресса наглядно демонстрирует важнейшую защитную роль индукции ферментов антиоксидантной системы (в том числе и глутатионпероксидазы) в предупреждении деструктивно-воспалительных изменений дыхательных путей, занимающих важное место в патогенезе бронхиальной астмы [8, 17, 16].

Ассоциация полиморфизма L198P гена глутатионпероксидазы-1 с аллергической бронхиальной астмой у мужчин была установлена впервые. В этой связи ген *GPX1* может рассматриваться в качестве нового кандидатного гена аллергической БА, по крайней мере, в русской популяции. С практической точки зрения, полученные данные о вовлеченности гена *GPX1* в формирование астматического фенотипа могут быть полезными для разработки генотип-специфической тера-

пии заболевания и, в частности, применения препаратов селена (биологический кофактор глутатионпероксидазы-1) у лиц с генетически детерминированной низкой активностью фермента [13]. Кроме того, исследованный генетический маркер имеет хороший потенциал в отношении прогноза риска развития аллергической бронхиальной астмы у мужчин ($OR > 2$) и может использоваться при формировании групп повышенного риска заболевания в практике медико-генетического консультирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Артюхов В.Г., Наквасина М.А.* Биологические мембраны. Воронеж: изд-во ВГУ, 2000. – 296 с.
2. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия: Совместный доклад Национального института "Сердце, легкие, кровь" и Всемирной организации здравоохранения // Пульмонология. – 1996; Прил.: 1-166.
3. *Вавилин В.А., Часовникова О.А., Ляхович В.В. и др.* Генетический полиморфизм глутатион-S-трансферазы M1 и T1 у детей, больных бронхиальной астмой // Вопр. мед. химии. – 2000. – Т. 46, № 4. – С. 388-397.
4. *Зборовская И.А., Банникова М.В.* Антиоксидантная система организма, ее значение в метаболизме. Клинические аспекты. // Вестник РАМН. – 1995. – № 6. – С. 53-60.
5. *Иванов В.П., Полоников А.В., Солодилова М.А. и др.* Анализ ассоциации делеционных полиморфизмов генов глутатион S-трансфераз GSTM1 и GSTT1 с предрасположенностью к бронхиальной астме и особенностями ее клинических проявлений в курской популяции // Курский науч.-практ. вестн. "Человек и его здоровье". – 2005. – № 3. – С. 49-55.
6. *Иващенко Т.Э., Сиделева О.Г., Петрова М.А. и др.* Генетические факторы предрасположенности к бронхиальной астме // Генетика. – 2001. – Т. 37, № 1. – С. 107-111.
7. *Arthur J.R.* The glutathione peroxidases // Cell. Mol. Life Sci. – 2000. – № 57. – P. 1825-1835.
8. *Deaton C.M.* The role of oxidative stress in an equine model of human asthma // Redox Rep. – 2006. – Vol. 11, N 2. – P. 46-52.
9. *Flohe L.* The selenoprotein glutathione peroxidase. In: Glutathione: Chemical, Biochemical and Medical Aspects. New York: Wiley. – 1989. – P. 643-732.
10. *Fujisawa T.* Role of oxygen radicals on bronchial asthma // Curr Drug Targets Inflamm Allergy. – 2005. – Vol. 4, N 4. – P. 505-509.
11. *Gilmour M.I., Jaakkola M.S., London S.J. et al.* How exposure to environmental tobacco smoke, outdoor air pollutants, and increased pollen burdens influences the incidence of asthma // Environ Health Perspect. – 2006. – Vol. 114, N 4. – P. 627-633.
12. *Hamanishi T., Furuta H., Kato H. et al.* Functional variants in the glutathione peroxidase-1 (GPx-1) gene are associated with increased intima-media thickness of carotid arteries and risk of macrovascular diseases in Japanese type 2 diabetic patients // Diabetes. – 2004. – N 53. – P. 2455-2460.
13. *Hu Y.J., Diamond A.M.* Role of glutathione peroxidase 1 in breast cancer: loss of heterozygosity and allelic differences in the response to selenium // Cancer Research. – 2003. – N 63. – P. 3347-3351.
14. *Mak J.C., Chan-Yeung M.M.* Reactive oxidant species in asthma // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2006. – Vol. 12, N 1. – P. 7-11.
15. *Mitrunen K., Sillanpää P., Kataja V. et al.* Association between manganese superoxide dismutase (MnSOD) gene polymorphism and breast cancer risk // Carcinogenesis. – 2001. – Vol. 22, N 5. – P. 827-829.
16. *Rahman I., Biswas S.K., Kode A.* Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases // Eur J Pharmacol. – 2006. – Vol. 533, N 1-3. – P. 222-239.
17. *Talati M., Meyrick B., Peebles R.S. et al.* Oxidant stress modulates murine allergic airway responses // Free Radic Biol Med. – 2006. – Vol. 40, N 7. – P. 1210-1219.

УДК 616.34–008.87–053.3

ВЛИЯНИЕ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА НА СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ПОЛУГОДИЯ ЖИЗНИ

© *Лыкина Е.В., Миронов А.Ю., Осман К.А., Корнеев М.Л.*

**Кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва**

Исследован микробиоценоз кишечника детей первого полугодия жизни находившихся на грудном и на искусственном вскармливании. Показано, что патологическое течение беременности, позднее прикладывание к груди, раздельное пребывание матери с ребенком в роддоме, могут быть причиной развития гипогалактии и, как следствие, раннего искусственного вскармливания. Данные факторы с большей частотой встречались в группе матерей, дети которых находились на раннем искусственном вскармливании. У детей, матери которых имели гестозы во время беременности, в половине случаев формировались нарушения микробиоценоза кишечника соответствующие II и III степеням и только у 1,9% детей имелись изменения микрофлоры I степени ($p < 0,02$). У всех детей с повышенным содержанием УПМ в микробиоценозе кишечника, в анамнезе матерей выявлялись от одного до пяти неблагоприятных факторов течения беременности. Среди детей, имевших незначительные изменения микробиоценоза кишечника, соответствующие I степени, достоверно больше было детей, находящихся на грудном вскармливании ($p < 0,05$). Тщательный анализ акушерского-гинекологического анамнеза женщин, оценка состояния ребёнка в раннем постнатальном периоде позволяют выявить факторы риска и оценить возможные нарушения формирования нормального микробиоценоза кишечника у детей раннего возраста.

Ключевые слова: дети раннего возраста, условно-патогенные микробы, дисбиоз кишечника, факторы риска.

THE INFLUENCE OF ANAMESTIC RISK FACTORS ON THE INTESTINAL MICROBIOCENOSIS STATE IN HALF-YEAR OLD INFANTS

Lykina E.V., Mironov A.Yu., Osman K.A., Korneev M.L.

**Microbiology, Virusology & Immunology Department of the I.M. Sechenov Moscow Medical Academy,
Moscow**

The intestinal microbiocenosis was examined in half-year old infants, being breast and artificially fed. It was revealed that pathologies during pregnancy, late suckling, and separate settling a mother and a baby in a maternity home could result in developing hypogalactia and consequently lead to early artificial feeding. The incidences of the factors given were more frequently noted in mothers whose babies were artificially fed. Infants whose mothers had had hestosis during pregnancy had disturbances in the intestinal microbiocenosis that corresponded to the II and III degrees, and only 1.9% of infants had the 1 degree changes in micro flora ($p < 0.02$). The case histories of mothers with infants having the increased content of conditionally-pathogenic microbes (CPM) in the intestinal microbiocenosis showed from 1 to 5 unfavorable factors in pregnancy. It was reliably determined that there were more breastfed infants ($p < 0.05$) among those, having the insignificant changes in the intestinal microbiocenosis. The thorough investigations of obstetric-gynecological history and the assessment of an infant state in the early postnatal period allow revealing the risk factors and estimating the possible disturbances in forming the normal intestinal microbiocenosis in infants.

Key words: infants conditionally-pathogenic microbes, dysbiosis of intestine, risk factors.

В период внутриутробного развития желудочно-кишечный тракт плода стерилен. Во время родов новорожденный колонизирует свой ЖКТ через рот, проходя по родовым путям матери. В первые часы и дни кишечник новорожденного заселяется микрококками, стафилококками, энтерококками. Затем появляются кишечные палочки, лакто- и бифидо-

бактерии [1, 4]. Дети, рождённые путём кесарева сечения, имеют значительно более низкое содержание лактобактерий, чем появившиеся естественным путём [2, 6, 8, 10, 11]. Одним из основных критериев "физиологического заселения" кишечника новорожденного является содержание в фекалиях бифидобактерий. Если ребенок прикладывается к груди

матери в первые 12 и 24 часа, то бифидобактерии обнаруживаются в кале младенцев в 60% и 50% (соответственно). При более позднем прикладывании к груди эта микрофа обнаруживается только лишь у каждого третьего-четвертого ребёнка [5, 8].

Процесс формирования нормальной микрофлоры кишечника может нарушаться у детей, инфицированных внутриутробно, при заболеваниях матери во время беременности, гестозах, наличии у женщины хронических очагов инфекции [2, 3, 6, 7]. Существенное значение в нарушении формирования кишечного микробиоценоза имеет раннее и родовое излитие околоплодных вод, проведение реанимационных мероприятий детям, родившимся в асфиксии. В дальнейшем формирование микрофлоры кишечника определяется сроками первого прикладывания к груди, характером вскармливания, степенью зрелости новорожденного, состоянием его здоровья, условиями окружающей среды, уровнем неспецифической защиты ребенка, напряженностью пассивного иммунитета, переданного матерью внутриутробно и при кормлении грудью, а также индивидуальными особенностями HLA-системы ребенка [5, 6, 7].

Проведен анализ состояния микрофлоры кишечника детей в зависимости от особенностей течения беременности и родов у матерей, состояния детей и характера их вскармливания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положены результаты обследования 85 клинически здоровых детей в возрасте от 1 до 4 месяцев и анализа акушерско-гинекологического анамнеза их матерей. Период наблюдения за детьми составил от одного до трёх месяцев. Наблюдение и обследование детей проводилось в амбулаторных условиях на базе детской городской поликлиники № 94 СЗАО г. Москвы (главный врач Якимова А.И.). Согласно протоколу, дети набирались в группы методом случайной выборки после получения от родителей информированного согласия об участии в ис-

следовании. Пациенты включались в группу наблюдения в том случае, если в течение 1 месяца перед проведением исследования они не имели острых заболеваний, не получали антибактериальные препараты, пре- или пробиотики, а матери, которые кормили детей грудью не имели острых заболеваний, не получали лекарственных препаратов.

Основными критериями включения пациентов в исследование являлись: доношенность (рождение на 38-40 неделе беременности), оценка по шкале Апгар не менее 7 баллов, нормальное физическое и психомоторное развитие, отсутствие изменений со стороны крови, мочи.

Бактериологическое исследование фекалий проводилось по методу [9]. Степень нарушения микробиоценоза оценивалась согласно критериям [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования ни у одного ребенка наблюдаемой группы не выявлено нормоценоза кишечника (рис. 1).

У всех наблюдаемых детей отмечались нарушения микробиоценоза кишечника, соответствующие I, II и III степеням. Более чем у половины детей отмечена II степень нарушения кишечного микробиоценоза – у 44 детей (51,8%). III степень дисбактериоза кишечника выявлена у каждого третьего ребёнка – у 32 детей (37,5%). Только 9 детей (10,7%) имели I степень нарушения кишечного микробиоценоза. Полученные данные сопоставлены с частотой встречаемости минимальных функциональных нарушений со стороны ЖКТ детей (срыгивания, изменения частоты и характера стула). В группе детей, имеющих незначительные изменения в составе микрофлоры кишечника (I степень дисбактериоза), не отмечалось обильных срыгиваний и изменения цвета стула. Жидкий стул отмечался только у 3,5% детей, а частота стула соответствовала физиологической норме у детей раннего возраста и составляла, в среднем, 4,2 раз в день. У детей, с нарушениями микрофлоры кишечника II и III степени жидкий стул встречался в 3-4 раза чаще, чем у детей с изменениями микробиоценоза I сте-

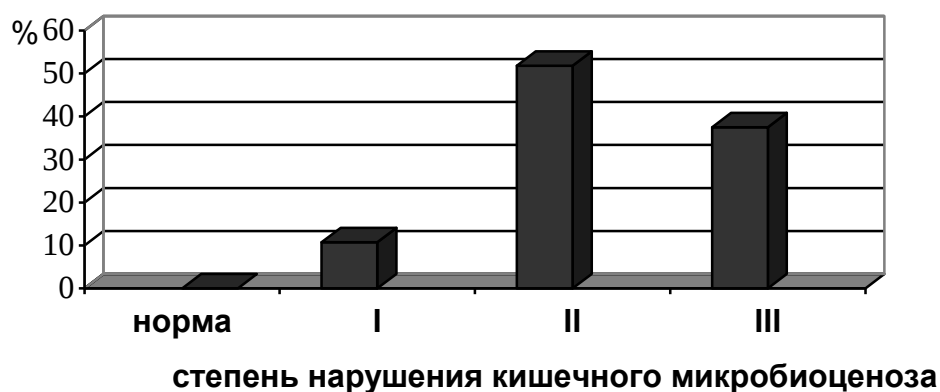


Рис. 1. Группы детей в зависимости от степени нарушения кишечного микробиоценоза.

пени, также чаще отмечался "зелёный" цвет стула ($p < 0,02$).

Проведена оценка влияния на состояние микробиоценоза кишечника ребёнка таких неблагоприятных факторов риска со стороны матери, как гестоз, инфицированность вирусами простого герпеса, цитомегаловирусами, уреаплазмами, хламидиями, наличие острых вирусных инфекций и вагинального кандидоза, а также курение во время беременности. Данные проведённого анализа представлены в табл. 1.

Как видно из полученных данных, у детей, матери которых имели гестоз во время беременности, в 98,1% случаев формировались нарушения кишечного микробиоценоза, соответствующие II и III степеням и только у 1,9% детей имелись изменения со стороны микрофлоры кишечника I степени ($p < 0,02$).

Нарушения кишечного микробиоценоза II-III степени значительно чаще выявлялись у детей, матери которых были инфицированы вирусами простого герпеса, цитомегаловирусами, уреаплазмами, хламидиями (в 89,3% случаев), болели респираторными инфекциями во время беременности (в 86,6% случаев), имели вагинальный кандидоз (95,1%), курили во время беременности (в 94,5% случаев) ($p < 0,02$). При отсутствии неблагоприятных факторов риска во время беременности у большинства детей имелись только незначительные нарушения характера микрофлоры кишечника, соответствующие I степени.

Анализ влияния факторов риска течения беременности у матерей (гестоз, инфицированность вирусами простого герпеса, ЦМВ, уреаплазмами, наличие вагинального канди-

Таблица 1

Зависимость степени нарушения микробиоценоза кишечника у детей от факторов риска акушерско-гинекологического анамнеза матерей

Факторы риска	Число детей (n)	Степень дисбиоза					
		I		II		III	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гестоз	54	1	1,9	27	50*	26	48,1*
Инфицированность матери вирусами герпеса, цитомегалии, уреаплазмоз, хламидийная инфекция в анамнезе	28	3	10,7	13	46,4*	12	42,9*
Вагинальный кандидоз	41	2	4,9	20	48,8*	19	46,3*
ОРВИ во время беременности	30	4	13,3	13	43,3*	13	43,3*
Курение	18	1	5,6	10	55,6*	7	38,9*
Отсутствие факторов риска	7	5	71,4	2	28,6	0	0*

$p < 0,02$ – по сравнению с группой I

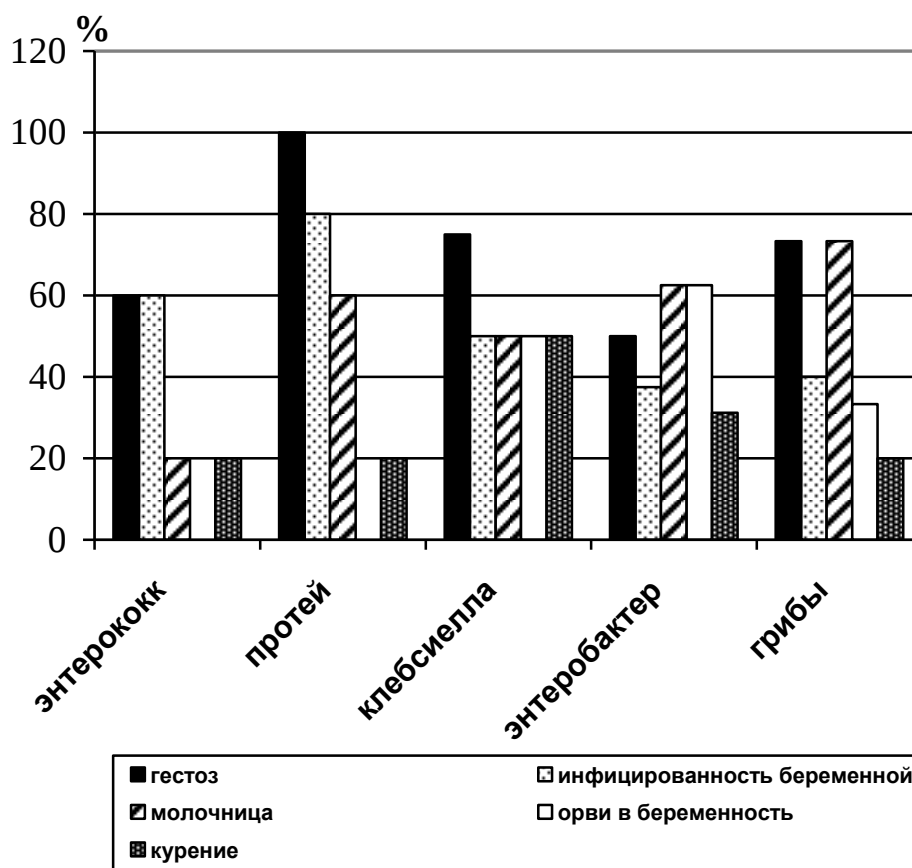


Рис. 2. Влияние неблагоприятных факторов риска течения беременности матерей на высеваемость УПМ из кала у детей первого года жизни.

доза, ОРВИ во время беременности, курение), на повышенное содержание УПМ в микробиоценозе кишечника детей первого года жизни показал, что у всех детей с повышенным содержанием УПМ, в анамнезе матерей выявлялось от одного до пяти неблагоприятных факторов риска течения беременности (рис. 2).

У детей, с повышенным содержанием отдельных представителей УПМ, матери имели гестоз во время беременности от 50% до 100% случаев, инфицированность вирусом герпеса, ЦМВ, наличие уреаплазмоза, хламидиоза во время беременности выявлялось в 37,5-60% случаев, вагинальный кандидоз – от 20% до 73,3%. Обращает на себя внимание тот факт, что в 73,3% случаев у детей, с повышенным высеваем грибов рода *Candida*, в анамнезе у матерей имелся вагинальный кандидоз.

Анализ течения родов показал, что в группе детей, имеющих I степень нарушения микробиоценоза кишечника, продолжительность родов составила в среднем $6,8 \pm 1,4$ ч (n

$= 11$). В этой группе не было детей, родившихся путем кесарева сечения. В группе детей со II степенью нарушения кишечного микробиоценоза, продолжительность родов составила $7,4 \pm 0,5$ ч ($n = 37$), а пять (5,8%) детей этой группы родились путем кесарева сечения. У детей, имеющих изменения микробиоценоза кишечника III степени, продолжительность родов составляла $10,1 \pm 0,9$ ч ($n = 28$), а 4 ребенка (4,7%) родились путем кесарева сечения. Увеличение продолжительности родов, создающее предпосылки для контаминации ЖКТ ребёнка условно-патогенной и патогенной микрофлорой, является фактором риска нарушения формирования кишечного микробиоценоза. Роды путём кесарева сечения, при которых нарушается естественная колонизация ЖКТ через рот, является существенным фактором, способствующим развитию дисбактериоза кишечника II–III степени.

Проведён анализ влияния массы у здоровых доношенных детей при рождении

на состояние их микробиоценоза кишечника. Масса тела при рождении составила у детей с нарушениями I степени – $3228 \pm 83,4$ г ($n = 11$), II степени – $3375 \pm 64,8$ г ($n = 42$), III степени – $3475 \pm 81,2$ г ($n = 32$). Показано, что степень нарушений микробиоценоза кишечника не зависит от массы тела детей при рождении ($p = 0,8$).

У этих детей проведен анализ состояния микробиоценоза кишечника в зависимости от оценки по шкале Апгар при рождении. При этом, оценка по Апгар 7/8 баллов при рождении расценивалась, как проявление гипоксии в родах (19 детей). Степень нарушения микробиоценоза кишечника у этих детей ($n = 19$) сравнивалась с группой детей, оценка по Апгар у которых при рождении составила $\geq 8/8$ баллов ($n = 66$). Установлено, что у всех детей с оценкой по Апгар при рождении 7/8 баллов, имелись изменения кишечной микрофлоры, соответствующие II и III степеням – 10 (11,8%) и 9 (10,6%) (соответственно). Среди этой группы не выявлено детей с незначительными изменениями показателей микрофлоры кишечника, соответствующие I степени дисбактериоза. Распределение детей с оценкой по шкале Апгар $\geq 8/8$ баллов в группе ($n = 66$) среди всех обследуемых детей, составило: I степень – 11 (12,9%), II степень – 32 (37,6%) и III степень – 23 (27,1%) (рис. 3).

Большое значение в формировании микробиоценоза кишечника имеют сроки первого прикладывания новорожденного к груди матери [5, 7]. У детей, имеющих изменения микробиоценоза кишечника I степени, не вы-

явлено достоверно значимых различий от сроков первого прикладывания к груди. Дети с изменениями микробиоценоза II и III степени в 2-3 раза чаще впервые прикладывались к груди через 2 суток после рождения или позже ($p < 0,05$).

Проведена оценка влияния на микробиоценоз кишечника последствий гипоксического поражения ЦНС. Учитывались такие проявления функциональных нарушений со стороны ЖКТ, как срыгивания и нарушения характера стула. Из 85 наблюдаемых детей, только у 53 (62,4%) были умеренные проявления ПЭП. Дисбактериоз кишечника I степени у этой группы детей встречался в 2 раза чаще, чем у детей без ПЭП. Нарушения микрофлоры кишечника II и III степени у детей с проявлениями ПЭП были в 8 раз чаще, чем при I степени и в 1,6 раза чаще, чем нарушения II и III степени у детей без проявлений ПЭП ($p < 0,05$).

Характер вскармливания оказывает большое влияние на формирование микробиоценоза кишечника детей раннего возраста. Проведена оценка состояния микробиоценоза кишечника у детей в возрасте от 1 до 4 месяцев в зависимости от вида вскармливания. Из 85 детей первого полугодия жизни 36 (42,4%) детей находились на грудном вскармливании, 49 (57,6%) детей – на искусственном вскармливании различными адаптированными смесями (Хипп, Микамилк, Хумана, Бона, Агуша) (табл. 2).

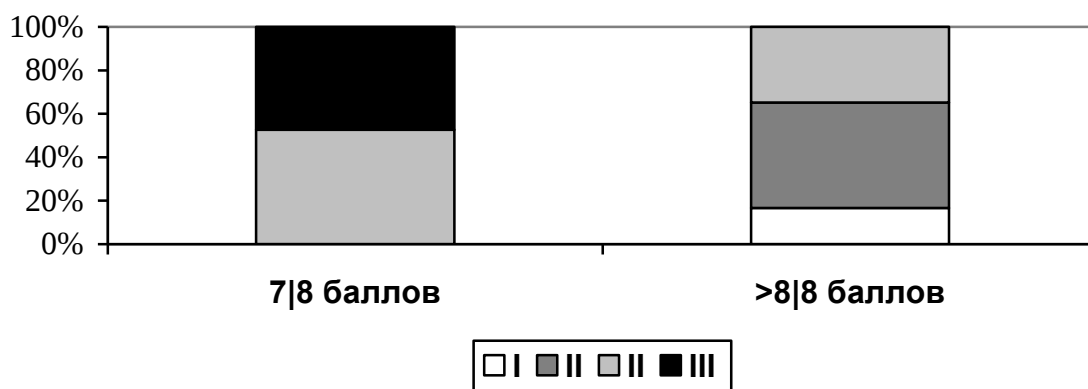


Рис. 3. Частота нарушений кишечного микробиоценоза в зависимости от оценки по Апгар при рождении.