

25. Inagaki E. Skin-Derived Precursors as a Source of Progenitors for Corneal Endothelial Regeneration / E. Inagaki [et. al.] // *Stem Cells Transl. Med.* – 2017. – Vol. 6. – P. 788-798.
26. Jiang T.S. Reconstruction of the corneal epithelium with induced marrow mesenchymal stem cells in rats / T.S. Jiang [et. al.] // *Mol. Vis.* – 2010. – Vol. 16. – P. 1304-1316.
27. Jiang Z. Paracrine effects of mesenchymal stem cells on the activation of keratocytes / Z. Jiang [et. al.] // *Br. J. Ophthalmol. Med.* – 2017.
28. Ke Y. Polysaccharide hydrogel combined with mesenchymal stem cells promotes the healing of corneal alkali burn in rats / Y. Ke, Y. Wu, X. Cui // *PLoS ONE* – 2015. – Vol. 19. – P. 1-18.
29. Kimbrel E.A. Pluripotent stem cells: The last 10 years / E.A. Kimbrel, R. Lanza // *J. Reg. Medicine.* – 2016. – Vol. 11. – P.831-847.
30. Kuroda Y. Unique multipotent cells in adult human mesenchymal cell populations / Y. Kuroda [et. al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2010. – Vol. 107. – P.8639-8643.
31. Lee M. J. Mesenchymal stem/stromal cells protect the ocular surface by suppressing inflammation in an experimental dry eye / M. J. Lee [et. al.] // *Mol. Ther.* – 2015. – Vol. 23. – P. 139-146.
32. Leow S. Safety and efficacy of human wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells therapy for retinal degeneration / S. Leow, C. Luu, M. Hairul Nizam // *PLoS ONE.* – 2015. – Vol. 10. – P. 1-20.
33. Maximow A. Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere // *J. Folia Haematologica.* – 1909. – Vol. 8. – P.1-9.
34. McCabe K.L. Efficient generation of human embryonic stem cell-derived corneal endothelial cells by directed differentiation / K.L. McCabe [et. al.] // *PLoS One* – 2015. – Vol. 10.
35. Mikhailova A. Small-molecule induction promotes corneal epithelial cell differentiation from human induced pluripotent stem cells / A. Mikhailova [et. al.] // *Stem Cell Reports.* – 2014. – Vol. 2. – P. 219-231.
36. Nakamura T. The successful culture and autologous transplantation of rabbit oral mucosal epithelial cells on amniotic membrane / T. Nakamura, K. Endo, L. Cooper // *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* – 2003. – Vol. 44. – P. 106-116.
37. Omoto M. Mesenchymal stem cells home to inflamed ocular surface and suppress allosensitization in corneal transplantation / M. Omoto, K. Katikireddy, A. Rezaadeh // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2014. – Vol. 55. – P. 6631-6638.
38. Pathak M. Clinical transplantation of ex vivo expanded autologous limbal epithelial cells using a culture medium with human serum as single supplement: a retrospective case series / M. Pathak, S. Cholidis, K. Haug. // *Acta Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 91. – P. 769-775.
39. Pellegrini G. Location and clonal analysis of stem cells and their differentiated progeny in the human ocular surface / G. Pellegrini [et. al.] // *J Cell Biol.* – 1999. – Vol. 145. – P.769-782.
40. Pellegrini G. Concise review: Hurdles in a successful example of limbal stem cell-based regenerative medicine / G. Pellegrini, P. Rama, A. di Rocco // *Stem Cells.* – 2014. – Vol. 32. – P. 26-34.
41. Rama P. Limbal Stem-Cell Therapy and Long-Term Corneal Regeneration / P. Rama [et. al.] // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 147-155.
42. Sangwan V.S. Transforming ocular surface stem cell research into successful clinical practice / V.S. Sangwan [et. al.] // *Indian J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 62. – P. 29-40.
43. Sareen D. Differentiation of human limbal-derived induced pluripotent stem cells into limbal-like epithelium / D.Sareen [et. al.] // *Stem Cells Transl. Med.* – 2014. – Vol. 3. – P. 1002-1012.
44. Shortt A.J. Characterization of the limbal epithelial stemcell niche: Novel imaging techniques permit in vivo observation and targeted biopsy of limbal epithelial stem cells / A.J. Shortt [et. al.] // *STEM CELLS.* – 2007. – Vol. 25. – P.1402-1409.
45. Shortt A.J. Three-Year outcomes of cultured limbal epithelial allografts in aniridia and Stevens-Johnson syndrome evaluated using the clinical outcome assessment in surgical trials assessment tool/ A.J. Shortt [et. al.] // *Stem Cells Transl. Med.* – 2014. – Vol. 2. – P. 267-275.
46. Soh Y.Q. Translational issues for human corneal endothelial tissue engineering / Y.Q. Soh [et. al.] // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* – 2016.
47. Susaimanickam P.J. Generating minicorneal organoids from human induced pluripotent stem cells / P.J. Susaimanickam [et. al.] // *Development.* – 2017. – Vol. 114. – P. 2338-2351.
48. Takahashi K. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors / K. Takahashi, S. Yamanaka // *J. Cell.* – 2006. – Vol. 126. – P.663-676.
49. Takahashi K. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factor s/ K. Takahashi [et. al.] // *Cell.* – 2007. – Vol. 131. – P.861-872.
50. Takeda K. Ocular surface reconstruction using the combination of autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation and eyelid surgery for severe ocular surface disease / K. Takeda [et. al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 152. – P. 195-201.
51. Thomson J.A. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts / J.A. Thomson [et. al.] // *J. Science.* – 1998. – Vol. 282. – P.1145-1147.
52. Villatoro A. Use of adipose-derived mesenchymal stem cells in keratoconjunctivitis sicca in a canine model / A. Villatoro, V. Fernández, S. Claros // *BioMed Research International.* – 2015. – Vol. 22. – P. 51-62.
53. Wu X. Safety evaluation of intracameral and subconjunctival injection of a novel mucoadhesive polysaccharide isolated from *Bletilla striata* in rabbit eye / X. Wu, X. Yang, H. Jiang // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 28. – P. 369-380.
54. Yu W.Y. Progenitors for the corneal endothelium and trabecular meshwork: A potential source for personalized stem cell therapy in corneal endothelial diseases and glaucoma / W.Y. Yu [et. al.] // *J. Biomed.* – 2011. – Vol. 305.
55. Zavala J. Corneal endothelium: developmental strategies for regeneration // *J. Eye* – 2013. – Vol. 27. – P.579-588.

УДК 616.34:616.5-002(616-053)(04)

© О.Н. Зайнуллина, Д.В. Печкуров, З.Р. Хисматуллина, 2017

О.Н. Зайнуллина¹, Д.В. Печкуров², З.Р. Хисматуллина¹
**ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА
 И ЕГО РОЛЬ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Самара

В статье приведен обзор современной научно-медицинской литературы, обобщающей результаты научных исследований микробиоты кишечника и его влияния на развитие и формирование atopического дерматита у детей. Микрофлора кишечника – сложное сообщество микроорганизмов с определенными качественными и количественными характеристиками.

ками. Нарушение состава кишечного биоценоза сопровождается развитием аллергических и иммунопатологических состояний. Неся большую функциональную нагрузку, кишечная микрофлора участвует в возникновении и поддержании патологических расстройств при atopическом дерматите.

Ключевые слова: atopический дерматит, кишечная микрофлора, кишечный микробиоценоз, микробиота, дети, иммунная система ребенка.

O.N. Zainullina, D.V. Pechkurov, Z.R. Khismatullina
**ROLE AND FEATURES OF THE INTESTINAL MICROBIOCENOSIS
IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS**

This article provides an overview of the current scientific medical literature, summarizing the results of scientific research regarding intestinal microbiocenosis and its effect on the development and formation of atopic dermatitis in children. Intestinal microflora is a difficult community of microorganisms with certain quality and quantity characteristics. The violation of the composition of intestinal biocenosis is accompanied by the development of allergic and immunopathological conditions. Carrying a large functional load, the intestinal microflora is involved in the genesis and maintenance of pathological disorders during atopic dermatitis.

Key words: atopic dermatitis, intestinal microflora, intestinal microbiocenosis, microbiota, children, child's immune system.

Многоплановость патогенеза atopического дерматита (АтД) у детей обуславливает необходимость изучения различных аспектов данной патологии. Немаловажную роль в формировании и поддержании патологического процесса на кожных покровах при АтД играет изменение микрофлоры кишечника. В последние годы появились новые данные о связи кишечного биоценоза не только с патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но и с аллергическими болезнями [58]. Имеются доказательства того, что изменение взаимоотношений между составом кишечной микробиоты и организмом человека сопровождается развитием аллергических и иммунопатологических состояний [3,51].

При АтД микробный пейзаж не только кожи, но и других биотопов значительно отличается от биотопов у здоровых лиц, что объясняется системными особенностями иммунологического реагирования. Между развитием АтД и нарушением микробиоценоза различных биотопов существует как прямая, так и опосредованная причинно-следственная связь [11]. Имеется большое количество работ, доказывающих связь АтД с микробной колонизацией кожи, ЖКТ и других биотопов [17,27]. При этом главенствующая роль отводится ЖКТ, так как именно с ним ассоциируется до 90% всего микробиома человека [1,6,14,15].

Микрофлора кишечника человека – это сложное сообщество микроорганизмов, содержащее более 500 видов и имеющее общую численность порядка 10^{14} микробных клеток. Кишечная микрофлора оказывает непосредственное влияние на формирование иммунной системы ребенка, обеспечивает защиту от патогенов, участвует во всех видах обмена [12,23]. Функции нормальной микрофлоры кишечника – обеспечение колонизационной резистентности, предотвращающей заселение кишечника патогенными микроорганизмами [32]; поддержание адекватного функциониро-

вания эпителиального барьера кишечника; участие в пищеварении; становление местного и системного иммунитета [24]. Одним из механизмов формирования колонизационной резистентности является конкуренция за питательные вещества [62]. Также многие бактерии микрофлоры кишечника способны синтезировать бактериоцины, обеспечивающие уничтожение патогенных микроорганизмов [35].

Кишечная микрофлора на протяжении многих лет привлекала внимание исследователей, однако из-за сложности или невозможности культивирования большинства микроорганизмов, входящих в её состав, информация о кишечной микрофлоре человека долгое время оставалась неполной. Развитие методов секвенирования ДНК позволило детально описать качественные и количественные характеристики микрофлоры и открыть возможность изучения всего многообразия её взаимодействий с макроорганизмом [30,37].

С использованием генетических методов было показано, что микробиота человека включает более 10 000 видов микроорганизмов, при этом не более 24% полученных последовательностей 16S РНК встречаются у известных ранее микроорганизмов. Остальные – это микроорганизмы, не поддающиеся культуральным методам исследования и, соответственно, до последнего времени не изучены. Для обозначения всей суммы генов микроорганизмов, населяющих тело человека, было введено понятие «микробиом» [46,65].

Современными методами показано, что микробиоценозы даже абсолютно здоровых людей значительно отличаются. Но эти различия в основном касаются видового состава и штаммов, в то время как на уровне типов бактерий сохраняются определенные закономерности. Установлено, что более 90% кишечных бактерий являются членами двух крупных микробных сообществ – Bacteroidetes и Firmicutes – с некоторой разницей в преобладании представителей тех или

других. Интересно отметить, что представители *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, которые, согласно традиционным представлениям, преобладают в микробном пейзаже и с современных позиций составляют весьма небольшую часть общей микробной популяции [42].

В соответствии с классическими представлениями в процессе внутриутробного развития ребенок находится в стерильной среде. Однако в последние годы этот тезис начал подвергаться сомнению – в значительном числе случаев при нормальном течении беременности в плаценте обнаруживаются бактерии, предположительно проникающие гематогенно из микрофлоры полости рта. Затем в процессе родов у ребенка, проходящего через родовые пути, происходит колонизация пищеварительного тракта вагинальной микрофлорой матери, после чего менее чем за неделю формируется типичный детский тип микрофлоры кишечника с преобладанием представителей рода *Bifidobacterium* [31,72].

К двум годам ребенка относительная численность бифидобактерий постепенно снижается, что означает переход к взрослому типу микрофлоры, с преобладанием представителей *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [38]. Необходимо отметить высокий уровень разнообразия количественных и качественных характеристик микрофлоры кишечника, зависящей как от индивидуальных особенностей организма, так и от исследуемой популяции [16,29,45,47].

Известно, что важную роль в становлении иммунной системы ребенка играет микрофлора кишечника, в частности грамположительные бактерии – бифидобактерии и лактобактерии. Компоненты клеточной стенки лактобактерий передают сигнал в клетку посредством связывания с TLR2 в комбинации с TLR6 [73]. Узнавание их опосредуется через связывание с липидными цепями, которые после трансляции связываются со специфическим N-терминальным липопротеином в процессе секреции [50].

Активированные TLR претерпевают конформационные изменения и через цитозольный адаптерный белок MyD88 активируют ядерный транскрипционный фактор NF- κ B, который регулирует транскрипцию большой группы генов, отвечающих за процесс воспаления, пролиферацию клеток и апоптоз. В частности, под влиянием лактобактерий происходит повышение фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов, их перекисных систем с увеличением фагоцитоза и уровня Th, TNF- α , IL 1, 6, 10 [60]. Кроме того, отмечена

способность лакто- и бифидобактерий регулировать число В-лимфоцитов и гуморальный ответ, а также стимулировать продукцию sIgA в кишечнике и других биотопах [56,67].

Оказалось, что ключевую позицию в механизме иммунного ответа занимают именно лактобактерии, которые способны вариабельно вызывать продукцию таких цитокинов, как IL-12 и фактор некроза опухолей (TNF- α), а также в меньшей степени – IL-6 и IL-10. Они могут дифференцированно определять тип иммунного ответа (Th1, Th2 или Th3), которому должны способствовать дендритные клетки. Для большинства видов лактобактерий характерна индукция синтеза IL-6, причем наряду с этим эффектом отмечается усиление синтеза IgA в ЖКТ и дифференцировки В-клеток в плазматические. В свою очередь IL-6 способен также направлять созревание «наивных» CD4-T-клеток в Th2-клетки-эффекторы. Клиническое значение этих данных состоит в том, что колонизация кишечника новорожденного бактериями с заданными свойствами может быть важным фактором, направляющим ответ еще незрелой иммунной системы к установлению баланса Th1/Th 2 [10].

Большое внимание уделяется иммуномодулирующим свойствам бифидобактерий, колонизирующих кишечник человека. Бифидобактерии являются неотъемлемым компонентом микрофлоры кишечника человека. В детском возрасте род *Bifidobacterium* является одним из численно доминирующих в кишечном микробиоценозе [48]. Среди основных групп облигатных анаэробов интестинальной микрофлоры бифидобактерии наиболее легко культивируются, что обуславливает большое количество информации, накопленной о данной группе микроорганизмов. Представители рода *Bifidobacterium* способны подавлять синтез провоспалительных цитокинов в условиях *invitro* и *invivo* [34,36].

Также значительную роль играет практически отсутствующая патогенность кишечных бифидобактерий, вследствие чего они активно используются в составе пробиотических препаратов. Применение пробиотиков женщинами в пренатальном периоде снижает риск развития аллергических заболеваний у их детей. Наличие в грудном молоке трансформирующего фактора роста (TGF- β) и IgA предотвращает развитие аллергических заболеваний у ребенка [59].

Показано, что кишечная флора индуцирует образование Treg-клеток, в ряде исследований была продемонстрирована ассоциация

изменений в её составе с развитием atopических заболеваний, а также некротизирующего энтероколита [40,68].

Состояние микробиоты кишечника играет существенную роль в становлении иммунной системы ребенка в целом, так как здоровая микрофлора обладает протективным действием по отношению к атопии. Нарушение микробиоты кишечника является фактором, определяющим темпы развития АтД у детей раннего возраста [49,69]. Изменения качества микробиоты и уменьшение ее видового разнообразия повышают риск атопии и приобретают особое значение у детей первых месяцев жизни, поскольку в критические периоды онтогенеза они создают предпосылки для формирования отсроченной патологии, связанной прежде всего с созреванием иммунной системы кишечника [41,63].

У всех детей грудного возраста с АтД выявляются нарушения биоценоза кишечника, при этом выраженность изменений состава кишечной микрофлоры зависит от характера вскармливания. Кроме этого, на количественный и качественный состав кишечной микробиоты оказывают влияние множество различных факторов, таких как путь родоразрешения, характер питания в более старшем возрасте, а также использование антибиотиков в неонатальном периоде и условия окружающей среды [52,54].

Очевидно, что еще до развития аллергических болезней состав микробиоты у детей с атопией имеет определенные особенности [71]. Наличие патогенной микрофлоры вызывает аутоенсибилизацию растущего организма с развитием аллергических реакций по IgE-зависимому типу. Микробиота кишечника при АтД у детей характеризуется медленной колонизацией, уменьшением разнообразия симбионтной флоры и высокой частотой условно-патогенной и патогенной микрофлоры [70].

На фоне снижения количества бифидобактерий повышается проницаемость эпителиального барьера кишечника для макромолекул пищи, усиливается пищевая сенсибилизация и возникает дефицит sIgA, что способствует формированию atopических болезней [33]. Замедление колонизации кишечника обуславливает также изменения ответа Т-хелперов по Th2-пути, что приводит к развитию атопии и утяжеляет ее течение [19].

Влияние нарушений микробиоты кишечника на сенсибилизацию организма при АтД подтверждается данными о том, что снижение количества лактобактерий в толстой кишке повышает уровень *St. epidermidis*

и особенно *St. aureus* на коже [18,53]. Анализ качественного и количественного состава бактерий рода *Lactobacterium* выявил сниженный титр в группе детей, страдающих аллергопатологией ($3,2 \pm 0,76$ Lg КОЕ/г), по сравнению с условно здоровыми детьми ($6,32 \pm 1,06$ Lg КОЕ/г) [20].

В то же время сведения о роли микробной контаминации кишечника в возникновении и течении дерматозов неоднозначны [8,13,61,66]. Есть мнение, что нарушение состава кишечной микрофлоры является первичным по отношению к аллергическим заболеваниям: колонизация *C. difficile*, *E. coli*, *St. aureus* детей в течение первого месяца жизни повышала вероятность развития АтД с последующим переходом в аллергический ринит и бронхиальную астму. У детей, колонизированных бифидо- и лактобактериями, аллергические заболевания встречаются реже. Тяжелое течение АтД ассоциируется с достоверным повышением уровня золотистого стафилококка ($5,58 \pm 0,37$ КОЕ/г) и снижением уровня бифидобактерий ($5,5 \pm 0,34$ КОЕ/г) [9].

По результатам большого количества исследований получены доказательства взаимосвязи кишечного микробиоценоза с atopическими заболеваниями. Так, выявлены не только изменения состава гастроинтестинальной микробиоты у пациентов с АтД (в частности, увеличение количества *Faecalibacterium prausnitzii*), но и снижение содержания в фекалиях противовоспалительных бактериальных метаболитов – бутирата и пропионата [39]. Более того, между тяжестью течения АтД и микробным разнообразием в кишечнике, количеством бутиратпродуцирующих бактерий *Corynebacterium eutactus*, а также некоторых видов кластридий имеется обратная корреляция [64].

Наиболее выраженные изменения микрофлоры кишечника наблюдаются при осложненном течении АтД, в этом случае установлено снижение бифидобактерий и отсутствие молочно-кислого стрептококка. Условно-патогенная флора кишечника при неосложненном течении АтД характеризуется ростом *St. aureus*, при осложненном течении – комбинацией *St. aureus* и *St. epidermidis* [17]. При АтД отмечают снижение количества бифидо- и лактобактерий, числа энтеробактерий с изменением их свойств, увеличение количества бактерий рода *Proteus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Saureus*, грибов рода *Candida*, *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis*, *Enterobacteriaceae* и *Clostridium perfringens* [55,57].

Общим этиологическим фактором, способным обусловить коморбидность пораже-

ний ЖКТ и кожи, является *Helicobacter pylori*, который обнаруживается не менее чем у трети детей, больных АтД и может быть причиной обострения заболевания [25]. Выявлено, что до 70% больных АтД имеют повышенный титр антител к *H.pylori* [44]. В ряде исследований было показано, что воспалительный процесс в ЖКТ, связанный с *Helicobacter pylori*, может быть причиной возникновения и ухудшения течения аллергодерматозов [7,26,43].

В исследованиях отмечается параллелизм течения заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта и АтД, а также корреляции между степенью хеликобактериоза и степенью дермальных проявлений [22]. Персистенция *H.pylori* и повышенное кислотообразование являются факторами, обуславливающими более тяжелое течение атопического дерматита по шкале SCORAD, прогрессирование процесса, раннее появление лихеноидной и пруригоподобной форм [25].

Обнаружена прямая связь между частотой АтД, как проявления пищевой аллергии, и уровнем anti-*H.pylori*-антител и anti-CagA IgG. Кроме того, персистенцией *H.pylori* можно объяснить и аутоиммунный компонент в ряде случаев АтД, который связан с избыточным синтезом ФНО- α , стимулирующим в высоких концентрациях иммунные реакции к клеткам собственного организма. Активизация НР-инфекции сопровождается сочетанным обострением хронического гастрита и АтД. К особенностям воспалительной инфильтрации слизистой оболочки желудка при НР-ассоциированном гастрите, протекающем сочетанно с АтД, относится преобладание эози-

нофилов и снижение числа тучных клеток [2]. В биоптатах антрального отдела желудка у детей обнаружены более выраженный отек, нейтрофильная инфильтрация и кровоизлияния [28].

Установлено, что в 59,5% случаев этиологическим фактором хронического гастродуоденита у детей с АтД является вирус Эпштейна–Барра. Вопросы развития патологического процесса у больных с аллергиями в сочетании с инфицированностью вирусом Эпштейна–Барра (ВЭБ) стали предметом пристального внимания исследований последних лет. Иммунопатологическая реакция в данном случае развивается по Th1 типу с экспрессией мРНК ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ10, ИФ γ и ФНО α [5].

Известно также, что клетки, инфицированные ВЭБ, способны продуцировать ИЛ5, а инфицированные ВЭБ В-лимфоциты у пациентов с АтД способны синтезировать ИЛ4 [21]. Активированные ВЭБ В-лимфоциты способны синтезировать IgE-связывающий фактор, который может индуцировать выброс тучными клетками в высоких концентрациях сосудодивергентных веществ: гистамина, серотонина, гепарина, сульфатов, гиалуронидазы, которые, накапливаясь в строме, повышают проницаемость сосудистой стенки [4].

Таким образом, кишечная микробиота в последние годы рассматривается как ключевой этиологический фактор развития аллергических и иммунопатологических состояний, в том числе АтД у детей. Имеющиеся данные указывают на необходимость дальнейшего изучения как всего микробного сообщества в целом, так и отдельных его представителей.

Сведения об авторах статьи:

Зайнуллина Олеся Николаевна – к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: olisenok@mail.ru.

Печкуров Дмитрий Владимирович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Адрес: 443095, г. Самара, ул. Ташкентская, 159.

Хисматуллина Зарема Римовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: hzr07@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баязитова, Л.Т. Вирулентные свойства стафилококковой микрофлоры кожи при атопическом дерматите: дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2009. – 117 с.
2. Биопсихосоциальная модель функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта: что нового в этиологии, патогенезе, диагностике и лечении? / Д.В.Печкуров [и др.] // *Вопр. дет. диетологии.* – 2014. – Т.12, №1. – С.61-65.
3. Булатова, Е.М. Кишечная микрофлора – один из факторов формирования здоровья человека / Е.М. Булатова, Н.М. Богданова // *Медицинский совет.* – 2013. – № 1. – С.30-33.
4. Голофеевский, В.Ю. Введение в клиническую морфологию желудка и двенадцатиперстной кишки / В.Ю. Голофеевский. – СПб., 2005. – 110 с.
5. Горюнова, М.М. Особенности формирования хронического гастродуоденита у детей с атопическим дерматитом / М.М. Горюнова, А.Н. Петровский, И.Ю. Мельникова // *Клиническая гастроэнтерология.* – 2010. – № 1. – С.137-140.
6. Гуслева, О.Р. Морфофизиологическая характеристика микробных сообществ и особенности эпидермального барьера кожи у пациентов с атопическим дерматитом: дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2011. – 127 с.
7. Данилычева, И.В. Крапивница: есть ли проблемы? / И.В. Данилычева // *Эффективная фармакотерапия.* – 2012. – № 2. – С. 42-47.
8. Дисбиоз кишечника как причина системной эндотоксинемии у больных псориазом / З.Ш. Гараева [и др.] // *Вестн. дерматологии и венерологии.* – 2007. – № 1. – С.22-25.
9. Знаменская, Л.К. Состояние микробиоценоза кишечника у пациентов с атопическим дерматитом в зависимости от степени тяжести заболевания / Л.К. Знаменская // *Таврический медико-биологический вестник.* – 2013. – Т.16. – № 1. – Ч. 3(61). – С.80-82.

10. Кешишян, Е.С. Особенности формирования микрофлоры кишечника у детей первого года жизни. Новый пробиотик Линекс детский: показания к применению / Е.С. Кешишян, Е.К. Бердникова // Практика педиатра. – 2013. – № 2. – С. 51-54.
11. Мазанкова, Л.Н. Патогенетическое значение изменений микробиоценоза кишечника при atopическом дерматите у детей / Л.Н. Мазанкова, Н.В. Матюнина, Н.В. Новосад // Пластическая хирургия и косметология. – 2012. – № 2. – С. 241-244.
12. Макарова, С.Г. Кишечная микробиота и использование пробиотиков в практике педиатра. Что нового? / С.Г. Макарова, Л.С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 1. – С. 38-45.
13. Матушевич, С.Л. Этеральная детоксикационная терапия в комплексном лечении больных псориазом с патологией желудочно-кишечного тракта: автореф. дис.... д-ра мед. наук. – Тюмень, 2011. – 40 с.
14. Микробиоценоз кишечника у детей, страдающих atopическим дерматитом, в зависимости от вида вскармливания и состояния микробиоты кишечника кормящих матерей / Х.К. Шодиев [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – № 1. – С. 57-60.
15. Микробиоценоз кожи у больных atopическим дерматитом и его коррекция / С.В. Батыршина [и др.] // Практическая медицина. – 2013. – 1-4 (73) сентябрь. – С. 33-37.
16. Николаева, И.В. Референтные значения состава кишечной микрофлоры у детей раннего возраста / И.В. Николаева, В.А. Анохин, С.В. Халиуллина // Практическая медицина – 2012. – Т. 62, № 7. – С. 114-117.
17. Репецкая, М.Н. Лечение atopического дерматита у детей с учетом микробиоценоза кожи / М.Н. Репецкая, Е.В. Шайдуллина, К.С. Богатырева // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 12. – С. 350-354.
18. Смирнова, Г.И. Atopический дерматит и инфекции кожи у детей / Г.И. Смирнова // Рос. педиатр. журн. – 2014. – № 2. – С. 49-56.
19. Смирнова, Г.И. Микробиота кишечника и использование пробиотиков в профилактике и лечении atopического дерматита у детей / Г.И. Смирнова // Лечащий врач. – 2016. – № 1. – С.
20. Сравнительный анализ качественного и количественного состава лактобактерий у детей с отягощенным аллергоанамнезом и у здоровых детей / М.Н. Саменова [и др.] // Тюменский медицинский журнал. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 47-51.
21. Тучные клетки в гастродуоденальной слизистой оболочке у детей с ВЭБ-ассоциированным хроническим гастродуоденитом / И.Ю. Мельникова [и др.] // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 64-68.
22. Файзуллина, Р.А. Использование нитрофурановых препаратов в эрадикационных схемах терапии хеликобактерной инфекции у детей / Р.А. Файзуллина, А.А. Гильманов // Фарматека. – 2008. – № 13. – С. 73-80.
23. Хавкин, А.И. Нарушение микробиоценоза кишечника у детей: пособие для врачей / А.И. Хавкин, О.Н. Комарова. – М.: ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. – 2016. – 48 с.
24. Харченко, О.Ф. Проблема дисбактериоза у детей в современных условиях / О.Ф. Харченко // Медицинские новости. – 2013. – № 6. – С. 50-56.
25. Чаплыгина, С.И. Особенности диагностики и лечения синдрома диспепсии у детей с atopическим дерматитом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Самара, 2011. – 22 с.
26. Чернуцкая, С.П. Особенности иммунного ответа к *Helicobacter pylori* у больных с аллергическими заболеваниями и поражением желудка и двенадцатиперстной кишки: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 23 с.
27. Шайдуллина, Е.В. Микробный пейзаж кожи и слизистых оболочек при atopическом дерматите у детей / Е.В. Шайдуллина // Материалы межрегиональной научной сессии молодых ученых 2010 года. – Пермь: Молодые ученые – здравоохранению Урала, 2010. – С. 62-68.
28. Эозинофильные воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта и пищевая аллергия у детей / П.В. Шумилов [и др.] // Практическая медицина. – 2010. – № 3. – С. 16-25.
29. 16S gut community of the Cameron County Hispanic Cohort / M.C. Ross [et al.] // Microbiome – 2015. – Vol. 3. – P. 7.
30. A framework for human microbiome research / B.A. Methe [et al.] // Nature. – 2012. – Vol. 486. – P. 215-221.
31. Aagaard, K. The placenta harbors a unique microbiome / K. Aagaard [et al.] // Sci. Transl. Med. – 2014. – Vol. 6, № 237. – P. 237.
32. Abt, M.C. Commensal bacteria mediated defenses against pathogens / M.C. Abt, E.G. Pamer // Curr. Opin. Immunol. – 2014. – Vol. 29. – P. 16-22.
33. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age / Y. M. Sjögren [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2009. – Vol. 39, № 4. – P. 518-526.
34. Anti-inflammatory properties of intestinal Bifidobacterium strains isolated from healthy infants / E.V. Khokhlova [et al.] // Microbiol. Immunol. – 2012. – Vol. 56, № 1. – P. 27-39.
35. Bacteriocin production: a probiotic trait? / A. Dobson [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. – 2012. – Vol. 78, № 1. – P. 1-6.
36. Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut / D. Groeger [et al.] // Gut Microbes – 2012. – Vol. 4, № 4. – P. 325-339.
37. Blaser, M.J. The microbiome revolution / M. J. Blaser // J. Clin. Invest. – 2014. – Vol. 124, № 10. – P. 4162-4165.
38. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section / H.E. Jakobsson [et al.] // Gut – 2013. – Vol. 63, № 4. – P. 559-566.
39. Faecalibacterium prausnitzii subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopical dermatitis / H. Song [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2015. – Vol. 137. – P. 852-860.
40. Francino, M.P. Early development of the gut microbiota and immune health / M.P. Francino // Pathog. (Basel, Switzerland). – 2014. – Vol. 3, № 3. – P. 769-790.
41. Gut immune maturation depends on colonization with a host-specific microbiota / H. Chung [et al.] // Cell. – 2012. – Vol. 149, № 7. – P. 1578-1593.
42. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly / M.J. Claesson [et al.] // Nature. – 2012. – Vol. 488, № 7410. – P. 178-84.
43. Helicobacter pylori infection in patients with chronic urticaria: correlation with pathologic findings in gastric biopsies / A.G. Abdou [et al.] // Int. J. Dermatol. – 2009. – № 48 (46). – P. 4-9.
44. Helicobacter pylori promotes the production of thymic lymphopoietin by gastric epithelial cells and induces dendritic cell-mediated inflammatory Th2 responses / M. Kido [et al.] // Infect. Immun. – 2010. – Vol. 78, № 1. – P. 108-114.
45. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia / A.V. Tyakht [et al.] // Nat. Commun. – 2013. – Vol. 4. – P. 2469.
46. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system / A.L. Kau [et al.] // Nature. – 2011. – Vol. 474, № 7351. – P. 327-36.
47. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa / C. De Filippo [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2010. – Vol. 107, № 33. – P. 14691-14696.
48. Intestinal microbiota in healthy U.S. young children and adults—a high throughput microarray analysis / T. Ringel-Kulka [et al.] // PLoS One – 2013. – Vol. 8, № 5. – P. e64315.
49. Li, M. Early development of the gut microbiome and immune-mediated childhood disorders / M. Li, M. Wang, S.M. Donovan // Semin. Reprod. Med. – 2014. – Vol. 32, № 11. – P. 74-86.
50. Lipoprotein biogenesis in Gram-positive bacteria: knowing when to hold 'em, knowing when to fold 'em / M.I. Hutchings [et al.] // Trends Microbiol. – 2009. – Vol. 17, № 1. – P. 13-21.
51. Maslowski, K.M. Diet, gut microbiota and immune responses / K.M. Maslowski, C.R. Mackay // Nat. Immunol. – 2011. – Vol. 12. – P. 5-9.
52. Microbiome and its impact on gastrointestinal atopy / A.B. Muir [et al.] // Allergy. – 2016. – Vol. 71. – P. 1256-1263.

53. Microbiome and skin diseases / P.L.Zeeuwen [et al.] // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 13, № 5. – P. 514-520.
54. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy / F.A.Van Nimwegen [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 128. – P. 948-955, e1-3.
55. Molecular analysis of infant fecal microbiota in an Asian at-risk cohort-correlates with infant and childhood eczema / G.C. Yap [et al.] // *BMC Res Notes.* – 2014. – Vol. 7. – P. 166.
56. Molecular identification of potential Th1/Th2 responses modulating bacterial genes using suppression subtractive DNA hybridization / D. Ghadimi [et al.] // *Immunobiology.* – 2014. – Vol. 219, № 3. – P. 208-217.
57. Oral application of bacterial lysate in infancy decreases the risk of atopic dermatitis in children with 1 atopic parent in a randomized, placebo-controlled trial / S. Lau [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 129. – P. 1040-1047.
58. Proal, A.D. Autoimmune disease in the era of the metagenome / A.D. Proal, P.J. Albert, T.G. Marshall // *Autoimmunity Reviews.* – 2009. – Vol. 8, № 8. – P. 677-81.
59. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial / C.K. Dotterud [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2010. – Vol. 163. – P. 616-623.
60. Probiotic mechanism of action / M. Bermudez-Brito [et al.] // *Annals of nutrition & metabolism.* – 2012. – Vol. 61. – P. 160-174.
61. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age / H.Bisgaard [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 128. – P. 646-652, e1-5.
62. Regulated virulence controls the ability of a pathogen to compete with the gut microbiota / N. Kamada [et al.] // *Science.* – 2012. – Vol. 336, № 6086. – P. 1325-1329.
63. Regulatory immune cells in regulation of intestinal inflammatory response to microbiota / M. Sun [et al.] // *Mucosal Immunol.* – 2015. – Vol. 8, № 5. – P. 969-978.
64. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria / L. Nylund [et al.] // *Allergy.* – 2015. – Vol. 70. – P. 241-244.
65. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome / C. Huttenhower [et al.] // *Nature.* – 2012. – Vol. 486. – P. 207-214.
66. Temporal variations in early gut microbial colonization are associated with allergen-specific immunoglobulin E but not atopic eczema at 2 years of age / O. Storrø, [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2011. – Vol. 41. – P. 1545-1554.
67. Terminology: nomenclature of mucosa-associated lymphoid tissue / P. Brandtzaeg [et al.] // *Mucosal Immunology.* – 2008. – Vol. 1. – P. 31-37.
68. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis / P.M. Smith [et al.] // *Science* – 2013. – Vol. 341, № 6145. – P. 569-573.
69. The role of intestinal microbiota and the immune system / F.Purchiaroni [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2013. – Vol. 17. – P. 323-333.
70. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders / J.Penders [et al.] // *Allergy.* – 2007. – Vol. 62, № 11. – P. 1223-1236.
71. Tomic-Canic, M. Cutaneous microbiome studies in the times of affordable sequencing / M. Tomic-Canic, G.I. Perez-Perez, M. Blumenberg // *J. Dermatol. Sci.* – 2014. – Vol. 75, № 2. – P. 82-87.
72. Wassenaar, T.M. Is a foetus developing in a sterile environment? / T.M. Wassenaar, P. Panigrahi // *Lett. Appl. Microbiol.* – 2014. – Vol. 59, № 6. – P. 572-579.
73. Wells, J.M. Immunomodulatory mechanisms of lactobacilli / J.M. Wells // *Microbial cell factor.* – 2011. – Vol. 10. – S. 1-17.

УДК 616.34-006.6

© Э.Т. Идиятуллина, В.Н. Павлов, 2017

Э.Т. Идиятуллина, В.Н. Павлов
**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКИ
 И ТЕРАПИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Целью данного обзора является анализ современных данных о колоректальном раке (КРР). Колоректальный рак в последнее время является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, требующих самого пристального внимания исследователей. Колоректальный рак может быть наследственным неполипозным (синдром Линча), наследственным при наличии семейного аденоматоза и спорадическим (ненаследственный). У больных язвенным колитом риск развития КРР зависит от давности заболевания, протяженности поражения толстой кишки, наличия сочетания с первичным склерозирующим холангитом, КРР у кровных родственников. Проблема КРР еще далека от окончательного решения – требуются дальнейшие исследования по выяснению причин и механизмов развития предраковых изменений в толстой кишке и КРР и по усовершенствованию методов хирургического и химиотерапевтического лечения больных и мер профилактики заболевания.

Ключевые слова: колоректальный рак, эпидемиология, факторы риска, диагностика, лечение, профилактика.

E.T. Idiyatullina, V.N. Pavlov
**MODERN ASPECTS OF EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS
 AND TREATMENT OF COLORECTAL CANCER**

Purpose of the review is to analyze modern data on colorectal cancer (CRC). Colorectal cancer has recently become one of the most urgent medical and social problem, which requires the closest attention of researchers. Colorectal cancer can be as a family hereditary non-lipoid (Lynch syndrome), hereditary with familial adenomatosis and sporadic (non-hereditary). The risk of CRC depends on the duration of the disease in patients with ulcerative colitis, as well as on the extent of the colon lesion, presence of the combination with primary sclerosing cholangitis, the presence of CRC in blood relatives. The problem is still far from being solved – further studies are needed to determine the causes and mechanisms of development of precancerous changes in the colon and CRC; we need to improve the methods of surgical and chemotherapeutic treatment of patients and preventive measures of the disease.

Key words: colorectal cancer, epidemiology, risk factors, diagnosis, treatment, prevention.