

Микробиота кишечника и перспективы применения пробиотиков при целиакии у детей

Хавкин А. И., Яблокова Е. А., Шаповалова Н. С., Ерохина М. И.

Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения Московской области
«Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства Здравоохранения
Московской области», (Большая Серпуховская ул, 62, Москва, 115093, Россия)

Резюме

Целиакия – хроническое заболевание, с преимущественным поражением тонкой кишки и провоцируемое употреблением глютена у генетически предрасположенных индивидуумов. Ранее проведенные масштабные исследования позволяют говорить о возможной роли микробиоты кишечника в патогенезе этого заболевания. Изменения качественно-количественных характеристик микробиоты

различного генеза могут привести к нарушению регуляции иммунного ответа, что, в свою очередь, может способствовать развитию непереносимости глютена.

В этом контексте является актуальным анализ данных об изменении микробиоты кишечника при целиакии и возможности её коррекции пробиотиками, как одной из стратегий лечения детей, страдающих целиакией.

Для переписки:

Хавкин

Анатолий Ильич

e-mail:

khavkin@nikid.ru

EDN: URIHQ7



Ключевые слова: целиакия, микробиота, пробиотики, дети

Gut microbiota and prospects for probiotics in paediatric celiac disease

A. I. Khavkin, E. A. Yablokova, N. S. Shapovalova, M. I. Erokhina

Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region;
(62 Bolshaya Serpukhovskaya, str., Moscow, 115093, Russia)

Summary

Corresponding author:

Anatoly I. Khavkin

e-mail:

khavkin@nikid.ru

Celiac disease is a chronic disease, with predominant damage to the small intestine and provoked by gluten consumption in genetically predisposed individuals. Previous large-scale studies suggest a possible role of the gut microbiota in the pathogenesis of this disease. Changes in the qualitative and quantitative characteristics of microbiota of different genesis can lead to

impaired regulation of immune response, which, in turn, may contribute to the development of gluten intolerance.

In this context, it is relevant to analyse the data on changes in the intestinal microbiota in celiac disease and the possibility of its correction with probiotics as one of the strategies for the treatment of children with celiac disease, suffering from celiac disease.

Keywords: celiac disease, microbiota, probiotics, children

Введение

Целиакия (Ц) – распространенное аутоиммунное заболевание кишечника, распространенность которого оценивается в 0,5–1% среди населения в целом [1]. Для него характерно хроническое воспаление тонкой кишки, спровоцированное употреблением глютена у генетически предрасположенных людей [2]. При этом, воспаление обусловлено генетическими и эпигенетическими факторами, и его можно идентифицировать по специфическому гистологическому и серологическому профилю.

Глютен – это белок, потребляемый человеком в значительных количествах. Одна из фракций глютена – глиадин – белок, богатый пролинами и глутаминами) и не полностью перевариваемый ферментами кишечника. У предрасположенных людей в качестве триггера дебюта Ц может выступить кишечная инфекция, когда глиадин активирует врожденные и адаптивные иммунные механизмы с последующим нарушением толерантности к глютену. Как сообщается в нескольких литературных исследованиях, это приводит к увеличению проницаемости кишечника и воздействию люминарных кишечных патогенов и компонентов кишечных бактерий (например, бактериальной ДНК, эндотоксинов и метаболитов) [3]. С этой точки зрения несколько исследований показали двуправленную роль микробиоты кишечника в патогенезе Ц. Например, у младенцев HLA-DQ2+ (младенцы с высоким риском развития Ц) наблюдалось более высокое содержание *Firmicutes* и пониженное представительство *Bacteroidetes* в образцах фекалий [4–7]. Кроме того, у них также было уменьшено количество видов *Lactobacillus* и увеличивает долю грамотрицательных бактерий. Другие исследования подтвердили, что у пациентов с Ц снижается количество лактобацилл, бифидобактерий и бактероидов. Интересно, что более высокая представленность грамотрицательных бактерий была связана с «клиническим проявлением» заболевания.

В настоящее время документально подтверждена возросшая распространенность симптоматической Ц, которая также может быть связана с изменениями микробиоты кишечника и модифицирующим влиянием

окружающей среды [8]. Исследования показывают, что взаимодействие между факторами хозяина (такими как состав микробиоты кишечника, воздействие непатогенных микроорганизмов и т.д.) и факторами окружающей среды может определять возникновение симптоматической Ц. Микробиота кишечника, состоящая из провоспалительных грамотрицательных бактерий и сниженного числа лактобактерий, приводит к активации иммунной системы, усилению воспаления и экспрессии эпитопов, имитирующих глютен/глиадин, путем стимуляции лимфоцитов. Более того, *Bacteroides* и *Escherichia coli* связаны с повышением кишечной проницаемости, а продукция короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) некоторыми из этих бактерий также может изменять регуляцию барьерной функции кишечника вместе с общим иммунным ответом на пищевые антигены [3, 9]. Были обнаружены различные микробные сообщества кишечника у пациентов с Ц с генотипами DQ2- и DQ2+, с преобладанием *Bacteroidetes* и *Enterococcus* и сниженным количеством *Clostridium perfringens*, *Parabacteroidetes* и *Veillonella* у детей с высоким генетическим риском. Однако в некоторых исследованиях сообщалось о влиянии характера кормления и раннего воздействия антибиотиков на модуляцию микробиоты кишечника с последующей предрасположенностью к развитию Ц [10, 11, 12]. Пациенты, соблюдавшие безглютеновую диету (БГД), причем с различной композицией микробиоты в образцах фекалий, имели более низкий иммуностимулирующий эффект на мононуклеарные клетки крови по сравнению с пациентами, употребляющими глютен [1, 5]. Доказано, что БГД изменяет состав и иммунные свойства микробиоты кишечника человека с уменьшением количества здоровых кишечных бактерий и сопутствующим увеличением количества вредных бактерий из-за снижения потребления полисахаридов с БГД. Хотя БГД считается основным методом лечения пациентов с Ц, некоторые безглютеновые продукты имеют повышенное содержание жира, углеводов, низкий уровень железа, магния, цинка и витаминов; это часто может

привести к дефициту питательных веществ [13]. Thompson и соавт. [14] провели опрос, в ходе которого они показали, что женщины, находящиеся на БГД, в среднем потребляли 46%, 44% и 31% от своей ежедневной потребности в клетчатке, железе и кальции; у мужчин эти значения были увеличены вдвое. В последние годы стали популярными псевдозерна, такие как киноа, амарант и другие злаки, с высоким содержанием питательных веществ, но с более высокой стоимостью, чем рис. В США для пациентов с Ц в недавних исследованиях использовались безглютеновые злаки, известные как сорго, которые содержат флавоны и дубильные вещества, противовоспалительная активность которых наблюдалась в доклинических исследованиях [15].

Мы уже отметили выше, что диета влияет на количественно-качественные показатели микробиоты. Например, полифенолы, полученные из цельного зерна, влияют на гомеостаз глюкозы, снижая перекисное окисление липидов и уменьшая окислительный стресс [16]. Golfetto и соавт. [8] при анализе микробиоты кишечника пациентов с Ц, соблюдавших БГД и здоровых людей из контрольной группы обнаружили дисбаланс в микробиоте

кишечника с уменьшением количества лактобацилл и бифидобактерий и увеличением количества энтеробактерий. Это главным образом связано со снижением потребления полисахаридов, поскольку некоторые бактерии используют больше пищевых субстратов по сравнению с другими в конкурентной борьбе, но, с другой стороны, изменение pH желчи может влиять на рост микробов [17]. Несмотря на это, мы до настоящего времени не можем с уверенностью ответить на вопрос: Возник ли дисбаланс качественно-количественных характеристик микробиоты до назначения БГД или развился позже.

Поскольку следовать БГД бывает сложно, ведется поиск альтернатив, которые могли бы помочь пациентам соблюдать их. В настоящее время изучаются биотехнологические подходы (ферментативная терапия или модифицированное зерно, использование пробиотиков) для получения более безопасных и здоровых продуктов питания для больных Ц и производства «детоксифицированной» клейковины с питательными и органолептическими свойствами, превосходящими таковые у безглютеновых продуктов, имеющих на рынке [15, 17, 18].

Роль микробиоты кишечника и ее коррекция пробиотиками при целиакии

Доказано, что микробиота кишечника человека участвует в регуляции многих функций организма, таких как питание, пищеварение и иммунитет. Как описано выше, генотип HLA-DQ может влиять на состав микробиоты кишечника и у пациентов с Ц, когда могут наблюдаться его изменения, влияя тем самым на иммунный ответ, целостность кишечного барьера, всасывание питательных веществ и метаболитов, баланс между врожденным и адаптивным иммунитетом, а также ингибирование роста патогенов. Показано, что у пациентов с Ц уровень растворимого CD14 – индикатора активации клеток врожденного иммунитета в ответ на транслокацию в слизистую оболочку граммотрицательных бактерий, увеличивается [19]. Кроме того, лактобактерии и бифидобактерии могут играть роль в расщеплении глютена и его пептидов,

изменяя их иммуногенность и способствуя развитию Ц [19]. Рядом исследований установлено, что штаммы бифидобактерий способны снижать проницаемость эпителия, вызванную глютенем, в то время как и другие виды, такие как *Escherichia coli*, могут оказывать защитное действие на целостность кишечного барьера. Лактобактерии также продемонстрировали иммуномодулирующие свойства, влияя на иммунные реакции на глютен [19]. Исследования на младенцах [20] показали, что дети с высоким генетическим риском Ц имеют кишечную микробиоту, представленную преимущественно протеобактериями и фирмикутами и в меньшей степени бифидо- и актинобактериями. В других исследованиях [21, 22] сообщается, что вскармливание формулами на основе коровьего молока младенцев с генотипом HLA-DQ – фактора риска развития

Ц, оказывает влияние на состав микробиоты кишечника. Кишечные бактерии, такие как штаммы *Lactobacilli* и *Bifidobacterium*, могут иметь некоторые преимущества у пациентов с высоким риском Ц, поскольку они могут модулировать иммунный ответ на глютен и его пептиды. Caminero и др. [1] продемонстрировали, что лактобактерии могут детоксифицировать глиадин после расщепления протеазами человека и что иммуногенные пептиды, продуцируемые протеазами *Pseudomonas aeruginosa*, разлагаются и становятся менее иммуногенными в присутствии лактобацилл. Анализ данных литературы показал, что пациенты с Ц и желудочно-кишечными симптомами имеют более низкие уровни *Faecalibacterium prausnitzii*, чем здоровые люди из контрольной группы [19]. Хотя *Streptococcus thermophilus* и является представителем *Escherichia coli*, он может оказывать защитное действие на барьерную функцию кишечника, оказывая противовоспалительное действие [23]. Эти выводы позволяют предположить, что определенные микробные штаммы могут влиять на активность переработки глютена и использоваться в качестве дополнительной терапии при Ц [16], а изменения в составе микробиоты кишечника могут быть ответственны за проявление Ц и более выраженное активное течение заболевания [16, 23], с возможной эволюцией. Показано, что преобладание видов *Bacteroides* у пациентов с Ц может способствовать деградации муцинов и повышению кишечной проницаемости [24]. *Pseudomonas aeruginosa* также может вызывать усиление воспаления кишечника на фоне воздействия глютена. Было высказано предположение о нескольких механизмах, объясняющих эту взаимосвязь между изменениями микробиоты кишечника и проявлением Ц. Среди них: инфекции, тип питания, использование антибиотиков, факторы окружающей среды и генетические факторы в сочетании с самой

микробиотой, участвующей в образовании иммуногенных пептидов глютена, эпитопов, имитирующих глиадин; стимуляции провоспалительного иммунного ответа, в результате которого высвобождаются повреждающие кишечный барьер цитокины. Всё обуславливает отдельные звенья патогенеза Ц и может способствовать активности Ц [22–25].

Эффекты пробиотиков изучались главным образом в отношении «типичных» симптомов целиакии (влияние на «атипичные» симптомы у пациентов с целиакией пока не изучено). Исследования на мышах HLA DQ8+ (иммунизированных глиадином) указывают, что некоторые штаммы, такие как *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus fermentum* и *Bifidobacterium lactis*, обладают способностью индуцировать выработку TNF- α благодаря их действию на врожденный и адаптивный иммунитет [24, 25], а *Bifidobacterium longum* CECT 7347 способен снижать выработку провоспалительных цитокинов и продукцию CD 4+ Т-клеток на мышинных моделях. Более того, *Bifidobacterium longum* CECT 7347 облегчает глиадин-индуцированную энтеропатию. *Bifidobacterium breve* предотвращает воспаление кишечника посредством модуляции Т-клеток и T_{reg}, а также индукции IL-10. *Saccharomyces boulardii* KK1 улучшает энтеропатию на животных моделях с Ц и снижает выработку провоспалительных цитокинов. Обнаружено, что *Lactobacillus casei* эффективно восстанавливает нормальную архитектуру слизистой оболочки кишечника; наконец, исследования *Lactobacillus rhamnosus* GG показали, что этот пробиотик может защитить слизистую оболочку кишечника от повреждений, вызванных иммунным ответом на глиадин. Однако, чтобы лучше понять роль кишечной микробиоты в патогенезе Ц, необходимо выработать терапевтический подход для предотвращения аутоиммунных явлений и восстановления толерантности.

Потенциальные преимущества использования пробиотиков у детей

В последние годы было проведено несколько рандомизированных контролируемых исследований, открытых исследований,

клинических исследований и пилотных исследований с целью изучения влияния пробиотиков на различные исходы у детей с Ц.

В обзоре Tremblay et al. и соавт. исследователи стремились оценить эффективность мультиштаммового пробиотика у детей с Ц, у которых наблюдались симптомы заболевания, несмотря на соблюдение БДГ [26]. В исследовании была включена группа детей, которых случайным образом распределили для приема пробиотика или плацебо в течение определенного периода времени. Результаты трех исследований показали значительное улучшение желудочно-кишечных симптомов (уменьшение болей в животе и вздутие живота, а также улучшение консистенции стула) в группе пробиотиков по сравнению с группой плацебо. Эти результаты позволяют предположить, что мультиштаммовый пробиотик может помочь облегчить дискомфорт, связанный с желудочно-кишечными симптомами, у детей с Ц, даже если они придерживаются БДГ. Аналогичным образом, исследование, проведенное Ali и соавт. продемонстрировало, что введение пробиотиков привело к значительному уменьшению болей в животе и вздутия живота по сравнению с исходными измерениями [18]. Это предполагает, что конкретный пробиотический штамм, использованный в исследовании, может иметь потенциальную пользу в облегчении желудочно-кишечных симптомов у детей с впервые диагностированной Ц. Более того, другие исследования показали значительное снижение кишечной проницаемости у пациентов с Ц, получавших пробиотик, по сравнению с плацебо [18, 27]. То есть, пробиотическое вмешательство может помочь восстановить барьерную функцию кишечника. В другом пилотном исследовании, проведенном Demirogen и соавт., определяли влияние синбиотика, комбинации пробиотиков и пребиотиков, на барьерную функцию кишечника у детей с целиакией [28]. Целью исследования было определить, может ли использование синбиотиков улучшить целостность кишечного барьера, влияя на экспрессию белков

плотных соединений, которые играют решающую роль в поддержании целостности кишечного барьера. Результаты пилотного исследования продемонстрировали многообещающие результаты: увеличение экспрессии белков плотных соединений в группе, получавшей синбиотики. Помимо воздействия на барьерную функцию кишечника и кишечную проницаемость, пробиотики также исследовались на предмет их влияния на иммунологические маркеры. Иммунный ответ на глютен играет центральную роль в патогенезе целиакии, и модуляция этого ответа представляет значительный интерес для терапевтических вмешательств. Рандомизированное контролируемое исследование, проведенное Klemenak и соавт., было посвящено оценке влияния конкретного пробиотического штамма на уровни провоспалительных цитокинов у детей с Ц, которые соблюдали БДГ [29]. Целью исследования было определить, могут ли пробиотики влиять на иммунный ответ на глютен и потенциально уменьшать воспаление. Участники были случайным образом распределены либо в группу пробиотиков, либо в группу плацебо, и их уровни провоспалительных цитокинов измерялись до и после периода вмешательства. Результаты исследования показали, что в группе пробиотиков наблюдалось значительное снижение количества провоспалительных цитокинов по сравнению с группой плацебо. Эти результаты позволяют предположить, что пробиотики могут оказывать иммуномодулирующее действие, потенциально смягчая иммунный ответ на глютен. Точные механизмы воздействия пробиотиков на иммунный ответ при Ц до сих пор полностью не изучены и требуют дальнейшего изучения. Результаты показывают, что пробиотические вмешательства могут привести к значительному снижению количества провоспалительных цитокинов, подчеркивая их потенциальные иммуномодулирующие эффекты.

Пробиотики и проницаемость кишечника

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [30] оценивалось влияние *B. infantis* на проницаемость кишечника, симптомы и наличие

воспалительных цитокинов у пациентов с нелеченой целиакией. Авторы продемонстрировали, что введение пробиотика не смогло изменить барьерную функцию кишечника.

В любом случае было зарегистрировано значительное улучшение диспепсических симптомов и уменьшение выраженности запоров. Также было обнаружено, что показатели интенсивности болей в животе и симптомов диареи уменьшились, хотя и незначительно, и не было различий в отношении маркеров воспаления между группами пациентов, получавших пробиотики и плацебо. Кроме того, дисбиоз кишечника может быть ответственным за изменение кишечной проницаемости у пациентов с ЦЗ за счет разрушения плотных соединений и изменения баланса между провоспалительными и противовоспалительными реакциями в пользу повышения регуляции Т-хелперов [31]. Фактически, исследование, проведенное на экспериментальной мышинной модели, продемонстрировало, как введение *Lactobacillus casei* может привести к восстановлению гомеостаза кишечника и восстановлению структуры слизистой оболочки [25]. Однако в литературе недостаточно исследований *in vivo*, чтобы продемонстрировать подобное восстановление слизистой оболочки, и действительно, существуют разные доказательства, что добавки с пробиотиками не могут заменить БГД [22, 32]. Наконец, большинство исследований в научной литературе оценивали, какие преимущества могут быть в отношении симптомов больных целиакией после приема пробиотиков. Francavilla и соавт. [33] проспективно и случайным образом оценили смесь пробиотиков, состоящую из *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium Animalis* и двух штаммов *Bifidobacterium breve*. Смесь пробиотиков, принимаемая ежедневно в течение 6 недель, доказала свою эффективность в уменьшении тяжести желудочно-кишечных симптомов; более того, авторы продемонстрировали изменения в составе микробиоты в течение 6 недель после прекращения приема добавок.

Постбиотики и целиакия

Постбиотики или «призрачные пробиотики» – «препараты неживых микроорганизмов и/или их компонентов, которые приносят пользу здоровью хозяина». Это биоактивные соединения, которые пробиотические

По данным систематического обзора и мета-анализа, проведенного Seiler и соавт [34] несколько лет назад, было выявлено шесть рандомизированных клинических исследований (четыре у взрослых и два у детей с целиакией) и обнаружили, что добавки с пробиотиками улучшают симптомы желудочно-кишечного тракта, которые оценивались с использованием опросника по шкале выраженности этих нарушений. Авторы также пришли к выводу, что общая достоверность доказательств варьировалась от очень низкой до низкой, не было различий в побочных эффектах, зарегистрированных в группах плацебо и пробиотиков, и данных об общем улучшении качества жизни было недостаточно. Систематический обзор и метаанализ, проведенный Mozafarybazargany и соавт. собрал данные об использовании пробиотиков при целиакии более чем у 800 пациентов, около 200 из которых были взрослыми [35]. Авторы подтвердили отсутствие различий в побочных эффектах по сравнению с плацебо и предоставили дополнительную поддержку идее о том, что пробиотики могут облегчить желудочно-кишечные симптомы у этой категории пациентов. Однако была подчеркнута важность повышения уровня доказательности с использованием новых клинических исследований. С другой стороны, на сегодняшний день нет доказательств того, что использование пробиотиков может предотвратить возникновение целиакии или заменить БГД [22, 35, 32]. Кроме того, известно, что состав микробиоты варьируется географически из-за генетической изменчивости между разными популяциями [36]. Таким образом, необходимо не только увеличить количество и качество клинических исследований, но и, возможно, в будущем усовершенствованная комбинация пробиотиков должна быть персонализирована для взрослых и детей с целиакией.

кишечные бактерии производят, когда потребляют пребиотики или продукты, выделяемые живыми бактериями либо же высвобождаемые после их лизиса [37]. Примерами постбиотиков являются такие молекулы,

как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), молочная кислота, и биоактивные пептиды. Это определение также можно распространить на белковые соединения, перекись водорода (H_2O_2), бактериоцины, органические кислоты, экзополисахариды и ферменты [38]. Благотворное влияние постбиотиков осуществляется за счет улучшения барьерной функции эпителия, модуляции иммунного ответа и системного метаболизма или передачи сигналов через нервную систему. Двумя основными механизмами являются модуляция иммунной системы путем стимуляции экспрессии различных цитокинов и иммуномодуляторов, усиление функции кишечного барьера за счет стимуляции плотных соединений и выработка слизи. Постбиотики по сравнению с пробиотиками имеют ряд преимуществ: во-первых, более высокую стабильность и безопасность; во-вторых, они не являются живыми бактериями, поэтому не несут риск микробной инфекции или транслокации. Тем не менее, точные механизмы действия и, следовательно, относительные молекулярные пути, ведущие к улучшению работы кишечника, до сих пор неизвестны. Что касается возможного положительного влияния постбиотиков при Ц, было проведено несколько экспериментов *in vitro* на клетках Caco-2. Исследование Conte и соавт. [39] показало полезный постбиотический эффект *Lactobacillus paracasei* CBA L74 в предотвращении глиадин-индуцированной активации воспалительных реакций. В другой модели органоидов *in vitro* у пациентов с Ц и без нее Freire и соавт. использовали постбиотический бутират, лактат и полисахарид А из *B. fragilis* и продемонстрировали, что они могут

уменьшить проявления синдрома «дырявого кишечника» за счет повышенной экспрессии плотного соединения, герметизирующей молекулы клаудин-18 [40]. Более того, бутират и лактат могут снижать индуцированную иммунную активацию органоидов от пациентов с Ц, предварительно обработанных глиадином. Желудочно-кишечные протеазы способны как *in vitro*, так и/или *in vivo* разлагать и инактивировать глютен, тем самым уменьшая количество пептидов глютена, попадающих в тонкий кишечник. Пептидазы можно получить из пробиотических препаратов с участием лактобактерий или других микроорганизмов, таких как штамм *B. tequilensis*. Недавно на рынке появились предварительно обработанные продукты, которые снижают содержание глютена и его токсичность. В частности, в этом процессе используют пролилэндопептидазу, полученную с использованием *Aspergillus niger*, или протеолитический фермент, полученный из растения папайи и папайна. Однако ни одна из этих пептидаз не расщепляет глютен полностью, поэтому их пока не используют для лечения Ц. Другие пролилэндопептидазы из *Flavobacterium meningosepticum*, *Sphingomonas capsulate* и *Myxococcus xanthus* разрушают иммуногенные аминокислотные последовательности глютена, снижая его токсичность. В одном клиническом исследовании бактериальная эндопептидаза под названием ТАК-062 показала высокую способность к гидролизу глютена, и после ее приема внутрь расщеплялось около 97–99% глютена [37]. Постбиотики представляют собой новый многообещающий терапевтический подход к лечению больных целиакией, даже если они еще недоступны.

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) при целиакии

В недавних исследованиях было начато изучение эффективности использования ТФМ при лечении Ц [41, 42]. Результаты, полученные Collado и соавт., продемонстрировали различия между фекальной микробиотой у детей и взрослых с Ц и здоровых людей (более высокое содержание *Bacteroides*,

Clostridium и *Staphylococcus* и более высокое количество *Clostridium histolyticum* и *Eubacterium Rectale*) [43, 44]. Отбор доноров и сама процедура очень сложны, и недостаточно исследований, чтобы продемонстрировать безопасность и эффективность трансплантации кала у пациентов,

страдающих Ц. На сегодняшний день опубликовано несколько сообщений о случаях заболевания. В описании случая пациента с рефрактерной целиакией II типа и рецидивирующей инфекцией *Clostridioides difficile* ТФМ прошла успешно. Процедура привела к излечению инфекции *Clostridioides difficile* и смягчила симптомы Ц. При последующем

наблюдении через шесть месяцев атрофии ворсинок в биоптатах двенадцатиперстной кишки не наблюдалось [42]. Как сообщается в других литературных исследованиях, применение ТФМ имеет некоторые риски: неправильный выбор донора может подвергнуть реципиента дисбиозу, ухудшая абдоминальные симптомы [45–48].

Выводы

В заключение следует отметить, что микробиота кишечника играет одну из ключевых ролей в патогенезе Ц. Механизмы, посредством которых микробиота кишечника модулирует реакцию иммунной системы на употребление глютена, полностью не известны, как и характеристики микробиоты при целиакии. Сбалансированный состав микробиоты может

иметь важное значение в профилактике и лечении Ц. Масштабные исследования могут привести к созданию новых методов лечения и стратегиям питания для курации этих пациентов, начиная от биотехнологических подходов, включающих детоксикацию глютена с помощью ферментной терапии и/или модифицированных зерновых, до добавок пробиотиков.

ИНФОРМАЦИЯ О ФИНАНСИРОВАНИИ

Финансирование данной работы не проводилось.

FINANCIAL SUPPORT

No financial support has been provided for this work.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that there is no conflict of interest.

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии, главный научный сотрудник отдела педиатрии

Яблокова Екатерина Александровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела педиатрии; доцент кафедры детских болезней КИДЗ им. Н. Ф. Филатова

Шаповалова Наталья Сергеевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела педиатрии

Ерохина Мария Ильинична, научный сотрудник отдела наследственных и метаболических болезней, заведующая отделением гастроэнтерологии

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, Head of the Moscow Regional Center of Pediatric Gastroenterology and Hepatology; Professor, Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases, Institute of Medicine; ORCID: 0000-0001-7308-7280

Ekaterina A. Yablokova, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Pediatrics; Associate Professor, Department of Pediatric Diseases of N. F. Filatov Clinical Institute of Children's Health; ORCID: 0000-0003-3364-610X

Natalia S. Shapovalova, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Pediatrics; ORCID: 0000-0002-0364-6785

Maria I. Erokhina, Research Assistant, Department of Inherited and Metabolic Diseases, Head of the Department of Gastroenterology; ORCID: 0000-0003-3441-4626

Литература | References

1. Caminero A., Verdu E.F. Celiac disease: should we care about microbes? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019 Aug 1;317(2):G161-G170. doi: 10.1152/ajpgi.00099.2019.
2. Tarar Z.I., Zafar M.U., Farooq U., Basar O., Tahan V., Daglilar E. The Progression of Celiac Disease, Diagnostic Modalities, and Treatment Options. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2021 Jan-Dec;9:23247096211053702. doi: 10.1177/23247096211053702
3. Verdu E.F., Galipeau H.J., Jabri B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Sep;12(9):497–506. doi: 10.1038/nrgastro.2015.90.
4. Cenit M.C., Codoñer-Franch P., Sanz Y. Gut Microbiota and Risk of Developing Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2016 Nov/Dec;50 Suppl 2, Proceedings from the 8th Probiotics, Prebiotics & New Foods for Microbiota and Human Health meeting held in Rome, Italy on September 13–15, 2015: S148–S152. doi: 10.1097/MCG.0000000000000688.
5. Krishnareddy S. The Microbiome in Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019 Mar;48(1):115–126. doi: 10.1016/j.gtc.2018.09.008.
6. Chibbar R., Dieleman L.A. The Gut Microbiota in Celiac Disease and probiotics. *Nutrients.* 2019 Oct 5;11(10):2375. doi: 10.3390/nu11102375.
7. Wu X., Qian L., Liu K., Wu J., Shan Z. Gastrointestinal microbiome and gluten in celiac disease. *Ann Med.* 2021 Dec;53(1):1797–1805. doi: 10.1080/07853890.2021.1990392.
8. Golfetto L., de Senna F.D., Hermes J., Beserra B.T., França Fda S., Martinello F. Lower bifidobacteria counts in adult patients with celiac disease on a gluten-free diet. *Arq Gastroenterol.* 2014 Apr-Jun;51(2):139–43. doi: 10.1590/s0004–28032014000200013.
9. Cenit M.C., Olivares M., Codoñer-Franch P., Sanz Y. Intestinal Microbiota and Celiac Disease: Cause, Consequence or Co-Evolution? *Nutrients.* 2015 Aug 17;7(8):6900–23. doi: 10.3390/nu7085314.
10. Cristofori F., Indrio F., Miniello V.L., De Angelis M., Francavilla R. Probiotics in Celiac Disease. *Nutrients.* 2018 Nov 23;10(12):1824. doi: 10.3390/nu10121824.
11. Dargenio V.N., Castellana S., Panico S., Papani M.E., Dargenio C., Schettini F., Francavilla R., Cristofori F. Probiotics and gastrointestinal diseases. *Minerva Pediatr (Torino).* 2022 Dec;74(6):703–723. doi: 10.23736/S2724–5276.22.07031–8.
12. Valitutti F., Leonard M.M., Kenyon V., Montuori M., Piemontese P., Francavilla R., Malamisura B., Norsa L., Calvi A., Lionetti M.E., Baldassarre M., Trovato C.M., Perrone M., Passaro T., Sansotta N., Crocco M., Morelli A., Raguseo L.C., Malerba F., Elli L., Cristofori F., Catassi C., Fasano A.; CD-GEMM Team. Early Antibody Dynamics in a Prospective Cohort of Children At Risk of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2023 Mar 1;118(3):574–577. doi: 10.14309/ajg.0000000000002192.
13. Aljada B., Zohni A., El-Matary W. The Gluten-Free Diet for Celiac Disease and Beyond. *Nutrients.* 2021 Nov 9;13(11):3993. doi: 10.3390/nu13113993.
14. Thompson T., Dennis M., Higgins L.A., Lee A.R., Sharrett M.K. Gluten-free diet survey: are Americans with coeliac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods? *J Hum Nutr Diet.* 2005 Jun;18(3):163–9. doi: 10.1111/j.1365–277X.2005.00607.x.
15. Pontieri P., Mamone G., De Caro S. et al. Sorghum, a healthy and gluten-free food for celiac patients as demonstrated by genome, biochemical, and immunochemical analyses. *J Agric Food Chem.* 2013 Mar 13;61(10):2565–71. doi: 10.1021/jf304882k.
16. Sivamaruthi B.S., Alagarsamy K., Thangaleela S., Bharathi M., Kesika P., Chaiyasut C. Composition, Microbiota, Mechanisms, and Anti-Obesity Properties of Rice Bran. *Foods.* 2023 Mar 18;12(6):1300. doi: 10.3390/foods12061300.
17. Kaliciak I., Drogowski K., Garczyk A., Kopeć S., Horwat P., Bogdański P., Stelmach-Mardas M., Mardas M. Influence of Gluten-Free Diet on Gut Microbiota Composition in Patients with Coeliac Disease: A Systematic Review. *Nutrients.* 2022 May 16;14(10):2083. doi: 10.3390/nu14102083.
18. Ali B., Khan A.R. Efficacy of Probiotics in Management of Celiac Disease. *Cureus.* 2022 Feb 8;14(2):e22031. doi: 10.7759/cureus.22031.
19. Pecora F., Persico F., Gismondi P., Fornaroli F., Iuliano S., de'Angelis G.L., Esposito S. Gut Microbiota in Celiac Disease: Is There Any Role for Probiotics? *Front Immunol.* 2020 May 15;11:957. doi: 10.3389/fimmu.2020.00957.
20. Olivares M., Benítez-Páez A., de Palma G. et al. Increased prevalence of pathogenic bacteria in the gut microbiota of infants at risk of developing celiac disease: The PROFICEL study. *Gut Microbes.* 2018 Nov 2;9(6):551–558. doi: 10.1080/19490976.2018.1451276.
21. Olivares M., Flor-Duro A., Sanz Y. Manipulation of the gut microbiome in gluten-intolerance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2021 Nov 1;24(6):536–542. doi: 10.1097/MCO.0000000000000791.

22. De Palma G., Cinova J., Stepankova R., Tuckova L., Sanz Y. Pivotal Advance: Bifidobacteria and Gram-negative bacteria differentially influence immune responses in the proinflammatory milieu of celiac disease. *J Leukoc Biol.* 2010 May;87(5):765–78. doi: 10.1189/jlb.0709471.
23. Leonard M.M., Valitutti F., Karathia H., Pujolassos M., Kenyon V., Fanelli B., Troisi J., Subramanian P., Camhi S., Colucci A., Serena G., Cucchiara S., Trovato C.M., Malamisura B., Francavilla R., Elli L., Hasan N.A., Zomorodi A.R., Colwell R., Fasano A.; CD-GEMM Team. Microbiome signatures of progression toward celiac disease onset in at-risk children in a longitudinal prospective cohort study. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Jul 20;118(29):e2020322118. doi: 10.1073/pnas.2020322118.
24. Rossi R.E., Dispinzieri G., Elvevi A., Massironi S. Interaction between Gut Microbiota and Celiac Disease: From Pathogenesis to Treatment. *Cells.* 2023 Mar 7;12(6):823. doi: 10.3390/cells12060823.
25. D'Arienzo R., Stefanile R., Maurano F., Mazzarella G., Ricca E., Troncone R., Auricchio S., Rossi M. Immunomodulatory effects of *Lactobacillus casei* administration in a mouse model of gliadin-sensitive enteropathy. *Scand J Immunol.* 2011 Oct;74(4):335–41. doi: 10.1111/j.1365–3083.2011.02582.x.
26. Tremblay A., Xu X., Colee J., Tompkins T.A. Efficacy of a Multi-Strain Probiotic Formulation in Pediatric Populations: A Comprehensive Review of Clinical Studies. *Nutrients.* 2021 Jun 1;13(6):1908. doi: 10.3390/nu13061908.
27. Drabińska N., Krupa-Kozak U., Jarocka-Cyrta E. Intestinal Permeability in Children with Celiac Disease after the Administration of Oligofructose-Enriched Inulin into a Gluten-Free Diet-Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Pilot Trial. *Nutrients.* 2020 Jun 10;12(6):1736. doi: 10.3390/nu12061736.
28. Demiroren K. Can a Synbiotic Supplementation Contribute to Decreasing Anti-Tissue Transglutaminase Levels in Children with Potential Celiac Disease? *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020 Jul;23(4):397–404. doi: 10.5223/pghn.2020.23.4.397.
29. Klemenak M., Dolinšek J., Langerholc T., Di Gioia D., Mičetić-Turk D. Administration of Bifidobacterium breve Decreases the Production of TNF- α in Children with Celiac Disease. *Dig Dis Sci.* 2015 Nov;60(11):3386–92. doi: 10.1007/s10620–015–3769–7.
30. Smecuol E., Hwang H.J., Sugai E., Corso L. et al. Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of Bifidobacterium infantis natren life start strain super strain in active celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2013 Feb;47(2):139–47. doi: 10.1097/MCG.0b013e31827759ac.
31. Fallani M., Young D., Scott J., Norin E., Amarri S., Adam R., Aguilera M., Khanna S., Gil A., Edwards C.A., Doré J.; Other Members of the INFABIO Team. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Jul;51(1):77–84. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181d1b11e.
32. Al-Toma A., Volta U., Auricchio R., Castillejo G., Sanders D.S., Cellier C., Mulder C.J., Lundin K.E.A. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019 Jun;7(5):583–613. doi: 10.1177/2050640619844125.
33. Francavilla R., Cristofori F., Vacca M., Barone M., De Angelis M. Advances in understanding the potential therapeutic applications of gut microbiota and probiotic mediated therapies in celiac disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 May;14(5):323–333. doi: 10.1080/17474124.2020.1745630.
34. Seiler C.L., Kiflen M., Stefanolo J.P., Bai J.C., Bercik P., Kelly C.P., Verdu E.F., Moayyedi P., Pinto-Sanchez M.I. Probiotics for Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Gastroenterol.* 2020 Oct;115(10):1584–1595. doi: 10.14309/ajg.0000000000000749. Erratum in: *Am J Gastroenterol.* 2021 Sep 1;116(9):1968.
35. Mozafarybazargany M., Khonsari M., Sokoty L., Ejtahed H.S., Qorbani M. The effects of probiotics on gastrointestinal symptoms and microbiota in patients with celiac disease: a systematic review and meta-analysis on clinical trials. *Clin Exp Med.* 2023 Oct;23(6):2773–2788. doi: 10.1007/s10238–022–00987-x.
36. Johnson T.C., Diamond B., Memeo L., Negulescu H. et al. Relationship of HLA-DQ8 and severity of celiac disease: comparison of New York and Parisian cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004 Oct;2(10):888–94. doi: 10.1016/s1542–3565(04)00390–8.
37. Pultz I.S., Hill M., Vitanza J.M., Wolf C., Saaby L., Liu T., Winkle P., Leffler D.A. Gluten Degradation, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of TAK-062, an Engineered Enzyme to Treat Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2021 Jul;161(1):81–93. e3. doi: 10.1053/j.gastro.2021.03.019.
38. Raju S.A., Sanders D.S., Penny H.A. Coeliac Disease and Probiotics: Clinicians Need to Provide the Evidence Base for this Unmet Need. *J Gastrointest Liver Dis.* 2021 Dec 21;30(4):423–426. doi: 10.15403/jgld-4092.

39. Conte M., Nigro F., Porpora M., Bellomo C., Furone F., Budelli A.L., Nigro R., Barone M.V., Nanayakkara M. Gliadin Peptide P31–43 Induces mTOR/NFκB Activation and Reduces Autophagy: The Role of *Lactobacillus paracasei* CBA L74 Postbiotic. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 26;23(7):3655. doi: 10.3390/ijms23073655.
40. Freire R., Ingano L., Serena G., Cetinbas M., Anselmo A., Sapone A., Sadreyev R.I., Fasano A., Senger S. Human gut derived-organoids provide model to study gluten response and effects of microbiota-derived molecules in celiac disease. *Sci Rep.* 2019 May 7;9(1):7029. doi: 10.1038/s41598-019-43426-w.
41. Bibbò S., Abbondio M., Sau R., Tanca A., Pira G., Errigo A., Manetti R., Pes G.M., Dore M.P., Uzzau S. Fecal Microbiota Signatures in Celiac Disease Patients With Poly-Autoimmunity. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Jul 23;10:349. doi: 10.3389/fcimb.2020.00349.
42. van Beurden Y.H., van Gils T., van Gils N.A., Kassam Z., Mulder C.J., Aparicio-Pagés N. Serendipity in Refractory Celiac Disease: Full Recovery of Duodenal Villi and Clinical Symptoms after Fecal Microbiota Transfer. *J Gastrointest Liver Dis.* 2016 Sep;25(3):385–8. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.253.cel.
43. Collado M.C., Donat E., Ribes-Koninckx C., Calabuig M., Sanz Y. Specific duodenal and faecal bacterial groups associated with paediatric coeliac disease. *J Clin Pathol.* 2009 Mar;62(3):264–9. doi: 10.1136/jcp.2008.061366.
44. Collado M.C., Donat E., Ribes-Koninckx C., Calabuig M., Sanz Y. Imbalances in faecal and duodenal Bifidobacterium species composition in active and non-active coeliac disease. *BMC Microbiol.* 2008 Dec 22;8:232. doi: 10.1186/1471-2180-8-232.
45. Vrieze A., Van Nood E., Holleman F., Salojärvi J. et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012 Oct;143(4):913–6.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.031.
46. Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E. et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science.* 2013 Sep 6;341(6150):1241214. doi: 10.1126/science.1241214.
47. Garrett W.S., Lord G.M., Punit S., Lugo-Villarino G., Mazmanian S.K., Ito S., Glickman J.N., Glimcher L.H. Communicable ulcerative colitis induced by T-bet deficiency in the innate immune system. *Cell.* 2007 Oct 5;131(1):33–45. doi: 10.1016/j.cell.2007.08.017.
48. Kelly C.R., Kahn S., Kashyap P., Laine L., Rubin D., Atreja A., Moore T., Wu G. Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook. *Gastroenterology.* 2015 Jul;149(1):223–37. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.008.