

Характер дисбиотических изменений кишечника и уровень системной эндотоксинемии при хронической гастродуоденальной патологии у детей

А. В. Налетов

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

дети, хроническая гастродуоденальная патология, *Helicobacter pylori*, микрофлора, эндотоксин

Введение

История изучения состава микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) началась в 1681 г., когда голландский исследователь Антони Ван Левенгук впервые сообщил о своих наблюдениях относительно бактерий и других микроорганизмов, обнаруженных в человеческих фекалиях, и выдвинул гипотезу о совместном существовании различных видов бактерий в пищеварительном тракте. Начатые более 300 лет назад исследования состава кишечного микробиоценоза, его нормальной и патологической физиологии, разработка способов положительного влияния на кишечную микрофлору продолжают и в настоящее время [7]. Эубиоз — это эволюционно-филогенетически сложившаяся совокупность сообществ микроорганизмов, колонизирующих ЖКТ здорового человека, которые характеризуются определенным количественным и качественным составом в различных биотопах и способны поддерживать биохимическое, метаболическое и иммунное равновесие, необходимое для сохранения здоровья человека [1]. Эубиоз ЖКТ здорового человека отличается относительным постоянством и сохранением динамического равновесия между макроорганизмом и ассоциацией микроорганизмов, колонизирующих его ЖКТ. Нормальная численность и состав микрофлоры, а также ее функциональная активность в различных отделах пищеварительного тракта может быть только при нормальном физиологическом состоянии организма [1, 8]. С одной стороны, нарушение качественного и количественного состава кишечной микробиоты связано с повышением риска развития различной патологии внутренних органов. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что микроразнообразие дисбаланс в ЖКТ отягощает течение заболеваний, способствует хронизации патологического процесса и снижает эффективность терапии. Колонизация кишечника различными патогенными микроорганизмами способствует структурным изменениям в слизистой оболочке (СО) кишки, снижает местный иммунитет и инициирует развитие воспаления. С другой стороны, наличие хронических заболеваний, особенно патологии ЖКТ, приводит к возникновению и прогрессированию дисбиоза кишечника в результате действия эндотоксинов, нарушения адаптационных и иммунологических механизмов защиты [4, 12].

Существует точка зрения, что длительное существование инфекции *Helicobacter pylori* (HP) в организме пациента, использование антибактериальных препаратов

для эрадикации данной бактерии может приводить к развитию вторичного иммунодефицита, который сопровождается развитием дисбиоза не только желудка и кишечника, с угнетением облигатной и прогрессивным ростом условно-патогенной и патогенной флоры, но и всего ЖКТ. Начальной точкой в развитии данного процесса является угнетение индигенного анаэробного микробного компонента, который в норме сдерживает размер популяции потенциально патогенных микроорганизмов и находится в режиме ауторегуляции. В связи с этим участие нормальной флоры в деятельности системы колонизационной резистентности не поддается сомнению, а нарушение ее количественного и качественного составов считается одним из патогенетических механизмов формирования хронической гастродуоденальной патологии (ХГДП) [2]. В свою очередь, дисбиотические изменения кишечной микрофлоры могут рассматриваться как одна из причин формирования резистентности HP к антибиотикам, которые традиционно используются в схемах эрадикации данного микроорганизма [9].

При снижении барьерной функции СО ЖКТ, обусловленной как воспалительными, деструктивными изменениями, так и дисбиотическими сдвигами, возможна транслокация бактерий и их антигенов в несвойственные им биотопы со снижением колонизационной резистентности как отдельных биотопов, так и всей микроразнообразной системы в целом [13].

В то время как микрофлора толстой кишки выполняет многообразные полезные функции в организме здорового человека, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, особенно в ее проксимальных отделах, почти всегда чреват негативными последствиями. В основе развития синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) тонкой кишки лежит транслокация условно-патогенной флоры в проксимальные отделы тонкой кишки из других биотопов, преимущественно толстой кишки, в количестве, превышающем 10^4 колониеобразующих единиц в 1 мл аспирата [3, 13].

Известно, что грамотрицательная микрофлора ЖКТ является источником эндотоксина. Нарушение нормального микробиоценоза различных отделов кишечной трубки может обуславливать накопление эндотоксинов грамотрицательных бактерий в просвете кишечника с последующим их всасыванием, поступлением в системный кровоток и развитием синдрома хронической эндогенной интоксикации. Эндотоксины — липополисахариды (LPS)

грамотрицательных бактерий относятся к высокотоксичным компонентам клеточной стенки грамотрицательных бактерий и являются одним из самых известных патоген-ассоциированных молекулярных паттернов всех грамотрицательных бактерий [10]. LPS являются мощным токсическим фактором, который играет важную роль в регуляции активности иммунитета и поддержании хронического воспаления. В минимальной концентрации в сыворотке выполняют адаптивную функцию, но при массивном поступлении в кровоток LPS выступают как общепатологический фактор, индуцирующий возникновение каскада реакций и различных синдромов.

В последние годы важная роль в развитии и рецидивировании эрозивно-язвенных поражений СО желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) отводится изменениям микроэкологии пищеварительного тракта на фоне персистенции НР [5, 6]. Однако данные работы касаются лишь взрослого контингента пациентов и носят в большинстве своем микробиологический характер. Исследования, посвященные изучению влияния состояния микрофлоры на течение ХГДП у детей, являются единичными, что и обуславливает особенный интерес к данному вопросу.

Цель работы — изучить характер дисбиотических изменений кишечника и уровень системной бактериальной эндотоксинемии у детей в зависимости от тяжести ХГДП.

Материалы и методы

На базе Городской детской клинической больницы № 1 г. Донецка и медицинского центра «Гастро-лайн» г. Донецка обследовано 280 пациентов с ХГДП в возрасте от 9 до 17 лет.

На первом этапе исследования все пациенты были разделены на четыре группы сравнения: I группа — 50 детей с хроническим поверхностным гастродуоденитом (ХПГД), неассоциированным с НР (НР-), II группа — 50 с ХПГД, ассоциированным с НР (НР+), III группа — 60 с язвенной болезнью (ЯБ) ДПК, IV группа — 120 с эрозивным бульбитом (ЭБ). У пациентов III, IV групп деструктивные изменения в СО ДПК были ассоциированы с инфекцией НР. В качестве контрольной группы обследовано 30 условно здоровых детей.

Для подтверждения диагноза всем пациентам проводилось эндоскопическое исследование желудка и ДПК с биопсией СО. Для диагностики НР использовали два метода: инвазивный — быстрый уреазный тест с биопсийным материалом и неинвазивный — уреазный дыхательный тест с использованием тест-системы «Хелик» с индикаторными трубками («АМА», Россия). Об инфицированности НР говорили в случае положительных результатов обоих методов.

Всем детям была проведена оценка СИБР тонкой кишки при помощи водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой с использованием цифрового анализатора выдыхаемого водорода «Лактофан2» («АМА», Россия). Микробиологическое исследование кала проводилось согласно общепринятой методике.

На втором этапе исследования изучение уровня системной бактериальной эндотоксинемии проведено у 60 детей с эрозивно-язвенными изменениями СО ДПК, ассоциированными с НР: 20 пациентов с ЯБ ДПК и 40 детей с ЭБ. В качестве контрольной группы обследовано 20 условно здоровых детей.

Концентрацию LPS в сыворотке крови определяли при помощи адаптированного к клинике ЛАЛ-теста «E-toxate» («SIGMA», США), основанного на способности

эндотоксина вызывать коагуляцию белковых фракций лимфы краба *Limulus polyphemus*, в ЕУ/мл.

Статистический анализ результатов проводили в пакете MedStat.

Результаты и обсуждение

При проведении водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой установлено, что ХГДП у большинства детей сочеталась с развитием СИБР тонкой кишки. При этом избыточный рост фекальной флоры в просвете тонкой кишки у пациентов с ХГДП, ассоциированной с НР, выявлялся достоверно чаще ($p < 0,01$) относительно детей без инфекции НР. Так, СИБР тонкой кишки установлен у 57 ($95,0 \pm 2,8$ %) пациентов с ЯБ ДПК, что было достоверно выше ($p < 0,01$) относительно I и II клинических групп. Среди детей с ЭБ СИБР тонкой кишки выявлен в 103 ($85,8 \pm 3,2$ %) случаях, что было достоверно выше ($p < 0,01$) относительно пациентов I группы — 23 ($46,0 \pm 7,0$ %) ребенка. При ХПГД (НР+) СИБР тонкой кишки установлен у 37 ($74,0 \pm 6,2$ %) пациентов. Среди детей группы контроля частота встречаемости СИБР тонкой кишки была достоверно реже ($p < 0,001$) относительно пациентов с ХГДП. Лишь у 4 ($13,1 \pm 6,2$ %) детей контрольной группы диагностирована избыточная микробная контаминация проксимальных отделов тонкой кишки.

Анализ результатов микробиологического исследования кала подтвердил данные о том, что для детей с ХГДП характерным является наличие нарушений состава нормальной кишечной микробиоты с развитием дисбиоза толстой кишки. Так, нормальное соотношение толстокишечной микрофлоры выявлено лишь у 2 ($3,3 \pm 2,3$ %) детей с ЯБ ДПК и у 10 ($8,3 \pm 2,5$ %) пациентов с ЭБ, что было достоверно реже ($p < 0,05$) относительно детей с поверхностными изменениями в СО желудка и ДПК, где нормальное соотношение микрофлоры толстой кишки установлено во II группе — в 10 ($20,0 \pm 5,7$ %) случаях и в I группе — у 21 ($42,0 \pm 7,0$ %) ребенка. При этом у детей с ХГДП, ассоциированной с НР, достоверно чаще регистрировался дисбиоз толстой кишки в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$), где нормальный состав микрофлоры толстой кишки выявлен у 23 ($76,7 \pm 7,7$ %) детей.

Для пациентов с ХГДП было характерным снижение облигатной микрофлоры толстой кишки. Так, дефицит лакто-, бифидобактерий и кишечной палочки регистрировался достоверно чаще ($p < 0,01$) среди детей, инфицированных НР, относительно группы контроля. Наиболее часто наблюдалось снижение концентрации лактобацилл, которое выявлено у 52 ($86,7 \pm 4,4$ %) детей с ЯБ ДПК, у 96 ($80,0 \pm 3,7$ %) — с ЭБ и у 32 ($64,0 \pm 6,8$ %) пациентов с ХПГД (НР+). На фоне снижения общего количества кишечной палочки у детей с ХГДП отмечался рост кишечной палочки со слабовыраженными ферментативными свойствами и гемолизирующей кишечной палочки. Снижение количества представителей облигатной микрофлоры толстой кишки у детей с ХГДП сочеталось с ростом условно-патогенных бактерий (клебсиелла, протей, энтеробактер и др.). Среди детей с эрозивно-язвенными изменениями СО усиленный рост условно-патогенной флоры выявлен более чем у половины пациентов — в 35 ($58,3 \pm 6,4$ %) случаях при ЯБ ДПК, и в 66 ($55,0 \pm 4,5$ %) — при ЭБ, что было достоверно чаще относительно пациентов с ХПГД ($p < 0,01$), где данные изменения установлены во II группе у 15 ($30,0 \pm 6,5$ %) детей и в I группе — у 11 ($22,0 \pm 5,9$ %). Кроме того, среди пациентов с ЯБ ДПК достоверно чаще ($p < 0,05$) относительно пациентов I группы регистрировалось повышение количества стафилококка, энтерококка и грибов рода кандиды.

Анализ уровня системной бактериальной эндотоксинемии, проведенный у пациентов с деструктивными изменениями СО ДПК, установил, что дисбиотические нарушения микрофлоры кишечника и длительная персистенция НР сочетаются с повышенной концентрацией LPS в сыворотке крови, превышающей нормальные значения данного показателя. Выявлено, что уровень LPS у детей с деструктивными изменениями в СО ДПК достоверно превышал ($p < 0,001$) данный показатель среди детей группы контроля ($0,52 \pm 0,1$ ЕУ/мл). Наиболее высокое содержание эндотоксина в сыворотке крови отмечено у детей с ЯБ ДПК — $2,1 \pm 0,1$ ЕУ/мл. При ЭБ среднее значение данного показателя в группе составило $1,9 \pm 0,1$ ЕУ/мл. Среди пациентов группы контроля у всех детей установ-

лена эндотоксинемия в пределах физиологической нормы, которая не превышала 1,0 ЕУ/мл. Физиологическая эндотоксинемия выявлена лишь у 2 ($10,0 \pm 6,7\%$) пациентов с ЯБ ДПК и у 5 ($12,5 \pm 5,2\%$) с ЭБ.

Выводы

Таким образом, ХГДП, ассоциированная с персистенцией НР, протекает на фоне выраженных изменений в количественном и качественном составе микробиоты различных отделов ЖКТ. Наиболее значительные изменения в соотношении микрофлоры различных отделов кишечной трубки развиваются среди пациентов с эрозивно-язвенными изменениями в СО ДПК, вызывая развитие системной бактериальной эндотоксинемии, что необходимо учитывать в лечении данных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардатская М. Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процесса пищеварения и всасывания / М. Д. Арданская // Паликлина. — 2009. — № 2. — С. 38–40.
2. Бекетова Г. В. Хронічний гастродуоденіт у дітей і підлітків: епідеміологія, етіологія, патогенез, діагностика (частина 1) / Г. В. Бекетова // Дитячий лікар. — 2012. — № 6. — С. 20–24.
3. Белоусова Е. А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника: взгляд на проблему / Е. А. Белоусова // Фарматека. — 2009. — № 2. — С. 8–16.
4. Дисбиоз кишечника — инфекция *Helicobacter pylori* — синдром раздраженного кишечника — метаболический синдром: что их объединяет? / Н. В. Барышникова, Ю. А. Фоминых, Е. В. Балухова, Ю. П. Успенский // Практическая медицина. — 2012. — № 3 [58]. — С. 11–16.
5. Казмирова А. А. Клинико-микробиологические и структурные основы оптимизации терапии хронического *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита у детей / А. А. Казмирова, Е. Л. Казачков // Пермский медицинский журн. — 2009. — Т. 26, № 1. — С. 71–77.
6. Леонтьева Н. И. Роль дисбактериоза кишечника у больных хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, ассоциированными с пилорическими хеликобактерами / Н. И. Леонтьева, Н. М. Грачева, И. Т. Щербаков // Вестник Башкирского университета. — 2011. — № 3. — С. 702–704.
7. Лоранская И. Д. Функциональный анализ микробиоценоза желудочно-кишечного тракта / И. Д. Лоранская, О. А. Лаврентьева // Русский медицинский журнал. — 2011. — № 19. — С. 1057–1060.
8. Налетов А. В. Особенности диагностики синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки / А. В. Налетов, Н. П. Гуз // Актуальні питання гастроентерології: матеріали наук.-практ. конф. — Донецьк, 2014. — С. 42–46.
9. Налетов А. В. Оценка состояния системной эндотоксинемии и напряженности антиэндотоксинового иммунитета у детей с эрозивно-язвенными изменениями слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки / А. В. Налетов // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2014. — № 2. — С. 47–50.
10. Самуилова Д. Ш. Липополисахарид-связывающий белок: основные функции и клиническое значение // Д. Ш. Самуилова, У. Л. Боровкова // Клиническая физиология кровообращения. — 2013. — № 4. — С. 5–9.
11. Циммерман Я. С. Эубиоз и дисбиоз желудочно-кишечного тракта: мифы и реалии / Я. С. Циммерман // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2014. — № 4. — С. 48–56.
12. DuPont A. W. The intestinal microbiota and chronic disorders of the gut / A. W. DuPont, H. L. DuPont // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — Vol. 16, No 8 (9). — P. 523–531.
13. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome / J. Bures, J. Cyran, D. Kohoutova [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 16, No 24. — P. 2978–2990.

УДК 616.3-036.12-008.87-099-053.2

**ХАРАКТЕР ДИСБИОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ
КИШЕЧНИКА И УРОВЕНЬ СИСТЕМНОЙ
ЭНДОТОКСИНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ
ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ**

А. В. Налытов

Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького**Ключевые слова:** дети, хроническая гастро-
дуоденальная патология, *Helicobacter pylori*,
микрофлора, эндотоксин.

Представлены результаты диагностики синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки, дисбиоза толстой кишки и оценки системной эндотоксинемии у детей с хронической гастродуоденальной патологией. Установлено, что прогрессирование хронической гастродуоденальной патологии протекает на фоне персистенции *Helicobacter pylori* и сочетается с нарушением нормального соотношения кишечной микрофлоры различных отделов кишечника с развитием дисбиоза толстой кишки и синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки. Эрозивно-язвенные заболевания слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и нарушения состава нормальной микрофлоры различных отделов пищеварительной системы у детей вызывают развитие системной бактериальной эндотоксинемии с повышением концентрации бактериального липополисахарида в сыворотке крови выше физиологических значений. При лечении детей с хронической гастродуоденальной патологией эрадикацию *Helicobacter pylori* необходимо проводить с учетом выявленных микробиологических изменений.

УДК 616.3-036.12-008.87-099-053.2

**ХАРАКТЕР ДИСБИОТИЧНИХ ЗМІН
КИШЕЧНИКА ТА РІВЕНЬ СИСТЕМНОЇ
ЕНДОТОКСИНЕМІЇ ПРИ ХРОНІЧНІЙ
ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ**

А. В. Налытов

Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького**Ключові слова:** діти, хронічна гастро-
дуоденальна патологія, *Helicobacter pylori*, мі-
крофлора, ендотоксин

Представлено результати діагностики синдрому надлишкового бактеріального росту тонкої кишки, дисбіозу товстої кишки та оцінки системної ендотоксинемії у дітей з хронічною гастродуоденальною патологією. Встановлено, що прогресування хронічної гастродуоденальної патології протікає на тлі персистенції *Helicobacter pylori* та поєднується з порушенням нормального співвідношення кишкової мікрофлори різних відділів кишечника з розвитком дисбіозу товстої кишки та синдрому надлишкового бактеріального росту тонкої кишки. Ерозивно-язвові захворювання слизової оболонки дванадцятипалої кишки та порушення складу нормальної мікрофлори різних відділів травної системи у дітей викликають розвиток системної бактеріальної ендотоксинемії з підвищенням концентрації бактеріального ліпополісахариду в сироватці крові вище фізіологічних значень. При лікуванні дітей з хронічною гастродуоденальною патологією ерадикацію *Helicobacter pylori* необхідно проводити з урахуванням виявлених мікробіологічних змін.

**THE STATE OF DYSBIOTIC CHANGES
OF THE INTESTINE AND THE LEVEL OF SYSTEM
ENDOTOXINEMIA IN CHILDREN WITH CHRONIC
GASTRODUODENAL PATHOLOGY**

A. V. Nalyotov

Donetsk National Medical University
n. a. M. Gorky

Key words: children, chronic gastroduodenal pathology, *Helicobacter pylori*, microflora, endotoxin. Article presents the results of the diagnostics of the small intestine bacterial overgrowth syndrome, large intestine dysbiosis and estimation of the systemic endotoxinemia in children with chronic gastroduodenal pathology. It is stated that progression of the chronic gastroduodenal pathology occurs on the background of persistence of *Helicobacter pylori* and combines with the abnormality of the ratio of intestine microflora of different intestine parts and development of large intestine dysbiosis and small intestine bacterial overgrowth syndrome. Erosive and ulcerous diseases of the duodenum mucosa and microflora abnormality of different parts of digestive system in children cause the development of systemic bacterial endotoxinemia with the increased concentration of bacterial lipopolysaccharide in the blood serum above the physiological significance. It is necessary to take into account the detected microbiological changes to eradicate *Helicobacter pylori* during the treatment of the children with chronic gastroduodenal pathology.