

А.В. Налетов

СОСТОЯНИЕ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ
ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Украина

Реферат. 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. При лечении детей с хронической гастродуоденальной патологией эрадикацию *Helicobacter pylori* необходимо проводить с учетом выявленных микробиологических изменений. Коррекция нарушений микрофлоры кишечника позволит улучшить эффективность терапии данных пациентов.

Ключевые слова: дети, хроническая гастродуоденальная патология, микрофлора, эндотоксин

Кишечный микробиоценоз представляет собой высокоорганизованную систему с регуляцией качественного и количественного состава микрофлоры в различных динамических состояниях организма человека [6]. Нормальная численность и состав микрофлоры, а также ее функциональная активность в различных отделах пищеварительного тракта может быть только при нормальном физиологическом состоянии организма [1,7]. С одной стороны, нарушение качественного и количественного состава микробиоты кишечника связано с повышением риска развития различной патологии внутренних органов. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что микробиологический дисбаланс в пищеварительной системе отягощает течение заболеваний, способствует хронизации патологического процесса и снижает эффективность терапии [5]. 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 желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), приводит к возникновению и прогрессированию дисбиоза кишечника в результате действия эндотоксинов, нарушения адаптационных и иммунологических механизмов защиты [3,8].

Длительное существование инфекции *Helicobacter pylori* (НР) в организме пациента, использование антибактериальных препаратов в эрадикации данной бактерии может приводить к развитию дисбиоза различных отделов пищеварительного тракта с угнетением бифидо- и лактобактерий, кишечной палочки и прогрессивным

ростом условно-патогенной флоры. Патогенетическое значение дисбиоза объясняется не только снижением количества нормальной микрофлоры, но и влиянием факторов патогенности кишечной микрофлоры на иммунную систему и организм в целом. При снижении барьерной функции СО ЖКТ, обусловленной как воспалительными, деструктивными изменениями, так и дисбиотическими сдвигами на фоне проводимой эрадикационной терапии, возможна транслокация бактерий и их антигенов в несвойственные им биотопы. В свою очередь, дисбиотические изменения кишечной микрофлоры могут рассматриваться как одна из причин формирования резистентности НР к антибиотикам, традиционно используемым в схемах антихеликобактерной терапии. Изменение биоценоза одного биотопа влечет за собой транслокацию микроорганизмов в нехарактерные биотопы со снижением колонизационной резистентности как отдельных биотопов, так и всей микробиологической системы в целом [9]. Проявлением такой транслокации микрофлоры может служить синдром избыточного бактериального роста (СИБР) тонкой кишки, в основе развития которого лежит повышенное заселение проксимальных отделов тонкой кишки преимущественно фекальной микрофлорой в количестве, превышающем 10^5 колониеобразующих единиц в 1 мл аспирата. Таким образом, СИБР тонкой кишки можно рассматривать как дисбактериоз данного отдела кишечника [2,9].

Известно, что грамотрицательная микрофлора кишечника является источником эндотоксина, массивное образование которого происходит при ее избыточном росте и гибели под действием антибиотиков во время эрадикации НР. Нарушение нормального соотношения микрофлоры различных отделов кишечной трубки может быть сопряжено с накоплением эндотоксинов грамотрицательных бактерий в просвете кишечника с последующим их всасыванием, поступлением в системный кровоток и развитием синдрома эндотоксикации. Эндотоксины — липополисахариды (LPS) грамотрицательных бактерий являются мощным токсическим фактором, играют важную роль в регуляции активности иммунитета и поддержании хронического воспаления. LPS при концентрации в сыворотке до 1,0 ЕУ/мл выполняют адаптивную функцию, тогда как более высокий их уровень способствует развитию различных воспалительных реакций. Известно, что 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 эрозивных и язвенных поражений СО желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) отводится изменениям микроэкологии пищеварительного тракта на фоне персистенции НР [4,6]. Однако данные работы касаются лишь взрослого контингента пациентов и носят в большинстве своем микробиологический характер. Работы, посвященные изучению влияния состояния микрофлоры на течение хронического гастродуоденальной патологии (ХГДП) в детском возрасте, являются единичными, что и обуславливает интерес к данному вопросу.

Целью работы было изучить частоту возникновения СИБР тонкой кишки, состояние микрофлоры толстой кишки и уровень системной бактериальной эндотоксинемии у детей в зависимости от тяжести ХГДП.

М а т е р и а л и м е т о д ы

На базе городской детской клинической больницы № 1 г. Донецка обследовано 280 пациентов с ХГДП в возрасте от 9 до 17 лет. Все пациенты были разделены на четыре группы сравнения: I группа – 50 (17,9±2,3 %) детей с хроническим поверхностным гастродуоденитом (ХПГД), неассоциированным с НР (НР-), II группа – 50 (17,9±2,3 %) с ХПГД, ассоциированным с НР (НР+), III группа – 60 (21,4±2,5 %) с язвенной болезнью (ЯБ) ДПК, IV группа – 120 (42,9±3,0 %) с эрозивным бульбитом (ЭБ). У пациентов III, IV групп ХГДП была ассоциирована с НР-инфекцией. 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.

Диагностика СИБР тонкой кишки была проведена всем обследованным пациентам при помощи водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой с использованием цифрового анализатора выдыхаемого водорода «ЛактофаН2» («АМА», Россия). Бактериологическое исследование кала проводилось согласно общепринятой методике.

Исследование 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 лизата гемолимфы краба *Limulus polyphemus*, в ЕУ/мл.

Статистический анализ результатов проводили в пакете MedStat.

Р е з у л ь т а т ы и о б с у ж д е н и е

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 НР-инфекции. Так, СИБР тонкой кишки установлен у 57 (95,0±2,8 %) пациентов с ЯБ ДПК, что было достоверно выше ($p < 0,01$), чем в группах детей с ХПГД. Среди пациентов с ЭБ СИБР тонкой кишки выявлен у 103 (85,8±3,2 %) детей, что достоверно выше относительно группы пациентов с ХПГД (НР-), где дисбактериоз тонкой кишки зарегистрирован в 23 (46,0±7,0 %) случаях. При ХПГД (НР+) СИБР тонкой кишки выявлен в 37 (74,0±6,2 %) случаях. Среди детей группы контроля установлено, что частота встречаемости СИБР тонкой кишки была достоверно реже ($p < 0,001$) относительно пациентов с ХГДП. Лишь у 4 (13,1±6,2 %) детей группы контроля был диагностирован СИБР тонкой кишки.

Анализ результатов бактериологического исследования кала подтвердил данные о том, что для детей с ХГДП характерным является наличие нарушений состава нормального соотношения кишечной микробиоты с развитием дисбиоза толстой кишки. Так, нормальный состав микрофлоры толстой кишки нами был выявлен лишь у 2 (3,3±2,3 %) детей с ЯБ ДПК и у 10 (8,3±2,5 %) пациентов с ЭБ, что было достоверно реже ($p < 0,05$) относительно детей без деструктивных изменений СО, где нормальное соотношение микрофлоры толстой кишки выявлено у 10 (20,0±5,7 %) детей II группы и у 21 (42,0±7,0) ребенка I группы. При этом у детей с ХГДП, ассоциированной с НР, достоверно чаще регистрировался дисбиоз толстой кишки в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$).

Для детей с ХГДП было характерным снижение облигатной микрофлоры на фоне роста условно-патогенных бактерий. Так, дефицит лакто-, бифидобактерий и кишечной палочки регистрировался достоверно чаще ($p < 0,01$) среди пациентов, инфицированных НР относительно группы контроля. Наиболее часто наблюдалось снижение концентрации лактобацилл, которое выявлено у 52 (86,7±4,4 %) детей с ЯБ ДПК, у 96 (80,0±3,7 %) – с ЭБ и у 32 (64,0±6,8 %) пациентов с ХПГД (НР+). На фоне снижения общего количества кишечной палочки у пациентов с ХГДП отмечался рост кишечной палочки со слабовыраженными ферментативными свойствами и гемолизующей кишечной палочки. Снижение количества представителей облигатной микрофлоры толстой кишки у детей с ХГДП сочеталось с ростом условно патогенной флоры (клебсиелла, протей, энтеробактер и др.). Среди детей с эрозивно-язвенными поражениями СО усиленный рост условно-патогенной флоры выявлен более чем у половины пациентов – в 35

(58,3±6,4 %) случаях при ЯБ ДПК, и в 66 (55,0±4,5 %) – при ЭБ, что достоверно чаще, чем у пациентов с ХПГД ($p<0,01$), где данные изменения выявлены во II группе у 15 (30,0±6,5 %) детей и в I группе – у 11 (22,0±5,9). Кроме того, среди пациентов с ЯБ ДПК достоверно чаще ($p<0,05$) относительно пациентов с ХПГД (НР-) регистрировалось повышение количества стафилококка, грибов рода кандиды, энтерококка.

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. Установлено, что уровень системной эндотоксинемии у обследованных больных, независимо от глубины поражения СО гастроудоденальной зоны, достоверно превышал ($p<0,001$) показатели детей группы контроля (0,52±0,1 ЕУ/мл,) и составил при ЭБ 1,9±0,1 ЕУ/мл, а при ЯБДПК – 2,1±0,1 ЕУ/мл. Наиболее высокое содержание эндотоксина в сыворотке крови отмечалось у детей с ЯБ ДПК. Среди группы контроля у всех детей установлена эндотоксинемия в пределах физиологической нормы, которая не превышала 1,0 ЕУ/мл. Физиологическая эндотоксинемия выявлена лишь у 2 (10,0±6,7 %) пациентов с ЯБ ДПК и у 5 (12,5±5,2 %) с ЭБ.

Таким образом, ХГДП, ассоциированная с персистенцией НР, протекает на фоне выраженных изменений в количественном и качественном составе кишечной микробиоты как в тонкой, так и в толстой кишке. Наиболее значительные изменения в соотношении микрофлоры различных отделов кишечной трубки развиваются среди пациентов с эрозивно-язвенными изменениями в СО ДПК. При этом персистенция НР и деструктивные процессы в СО ДПК сочетаются с более выраженными изменениями в концентрации кишечной микрофлоры, вызывая развитие системной бактериальной эндотоксинемии. При лечении детей с ХГДП эрадикацию НР необходимо проводить с учетом выявленных микробиологических изменений в кишечнике.

A.V. Nalyotov

The state of the intestine microflora among children who suffer from chronic gastroduodenal pathology

The results are presented of the diagnostics of the small intestine bacterial overgrowth syndrome, large intestine disbiosis and estimate of the systemic endotoxemia among the children who suffer from chronic gastroduodenal pathology. It is estimated that the progression of the chronic gastroduodenal pathology proceeds against the background of persistence of *Helicobacter pylori* and combines with the abnormality of the ratio of intestine microflora of different intestine parts to the development of large intestine disbiosis and small intestine bacterial overgrowth syndrome. It is necessary to take into account the detected microbiological changes to eradicate *Helicobacter pylori* during the treatment of the children who suffer from gastroduodenal pathology.

The correction of intestine microflora abnormality will make it possible to increase the effectiveness of the therapy among the mentioned patients (University clinic. – 2014. – Vol.10, №1. – P. 68-70).

Keys words: children, chronic gastroduodenal pathology, microflora, endotoxin.

A.V. Nalyotov

Стан мікрофлори кишечника у дітей з хронічною гастроудоденальною патологією

Представлено результати діагностики синдрому надлишкового бактеріального росту тонкої кишки, дисбіозу товстої кишки та оцінки системної ендотоксинемії у дітей з хронічною гастроудоденальною патологією. Встановлено, що прогресування хронічної гастроудоденальної 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. При лікуванні дітей з хронічною гастроудоденальною патологією ерадикацію *Helicobacter pylori* необхідно проводити з урахуванням виявлених мікробіологічних змін. Корекція порушень мікрофлори кишечника дозволить поліпшити ефективність терапії цих пацієнтів (Університетська клініка. – 2014. – Т.10, №1. – С. 68-70).

Ключові слова: діти, хронічна гастроудоденальна патологія, мікрофлора, ендотоксин.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Арданская М.Д.* Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процесса пищеварения и всасывания / М.Д. Арданская // Поликлиника. – 2009. – № 2. – С. 38-40.
2. *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.
3. Дисбиоз кишечника – инфекция *Helicobacter pylori* – синдром раздраженного кишечника – метаболический синдром: что их объединяет? / Н.В. Барышникова, Ю.А. Фоминых, Е.В. Балукова, Ю.П. Успенский // Практическая медицина. – 2012. – № 3 (58). – С. 11-16.
4. *Казимирова А.А.* Клинико-микробиологические и структурные основы оптимизации терапии хронического *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита у детей / А.А. Казимирова, Е.Л. Казачков // Пермский медицинский журн. 2009. Т. 26, № 1. – С.71-77.
5. Коррекция синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки при хронической гастроудоденальной патологии у детей / А.В. Налетов, Н.П. Гуз, Н.Н. Анисимова, К.А. Цыганок // Актуальні питання захворювань шлунково-кишкового тракту: матеріали наук.-практ. конф. – Донецьк, 2013. – С.62-65.
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. Шербаков // Вестник Башкирского университета. – 2011. – № 3. – С. 702-704.
7. *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.
8. *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, № 8 (9). – P. 523-531.
9. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome / Bures J., Cyrany J., Kohoutova D. [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16, № 24. – P. 2978-2990.

Надійшла до редакції: 24.12.2013