

С.Э.Загорский, Т.Н.Войтович, Н.Г.Зенова, Р.Н.Манкевич

Состояние биоценоза кишечника у детей и подростков с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Белорусский государственный медицинский университет

По данным бактериограммы кала изучалось состояние кишечной микрофлоры у 67 детей и подростков с эзофагитом, в возрасте 11-17 лет с учетом участия ряда факторов. У 74,6% пациентов выявлены лабораторные признаки кишечного дисбиоза, сопровождающиеся у 1/3 больных нарушениями стула. Для нарушений биоценоза были характерны изолированные изменения облигатной флоры (преимущественно E.Coli). Частота кишечного дисбиоза увеличивалась при наличии хеликобактерной инфекции и нарушениях переваривания углеводов (у 84,6% и 84,1% больных соответственно), но не зависела от эрозивных поражений пищевода, частых респираторных инфекций, симптомов непереносимости коровьего молока, нарушений переваривания жиров.

Ключевые слова: кишечная микрофлора, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дети.

Нормальное функционирование человеческого организма осуществляется в тесном и строго выверенном взаимодействии различных высокоорганизованных систем. Важнейшей составной частью этого сложного комплекса является огромное количество микроорганизмов, для которых человек служит не только средой обитания, но и «мишенью» для регулирования его жизнедеятельности [1-10,12-16]. Микрофлора человека, составляющая 5-8% массы его тела, по своему клеточному составу в десятки раз превышает количество клеток хозяина и вмешивается в регуляцию многих констант гомеостаза.

Наиболее значительной частью всего микробного сообщества, обитающего в организме, является микрофлора пищеварительного тракта. Видовой и количественный состав микрофлоры зависит от возраста и локализации по ходу желудочно-кишечного тракта. К окончанию грудного вскармливания (обычно к году) микрофлора ребенка в целом соответствует параметрам, наблюдаемым у взрослых. На протяжении жизни на ее состав оказывает влияние целый ряд факторов (инфекции, медикаменты, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, состояние ферментных систем и др.) [1,4,5,7,8,10,13-15]. Максимальная концентрация микроорганизмов отмечается в слепой и поперечно-ободочной кишке, достигая уровня 10^{12} - 10^{13} на 1 г содержимого. Нормальная микрофлора кишечника выполняет важнейшие функции, направленные на поддержание биохимического, метаболического, иммунного равновесия макроорганизма. Вся микрофлора кишечника может быть условно разделена на облигатную (постоянную), факультативную (непостоянную) и транзитную (случайную). Облигатная флора (преимущественно анаэробная) составляет более 90% всей микрофлоры кишечника, факультативная - до 10% и

транзиторная – не превышает 1% микробного состава.

Развитие микрoэкологическxх нарушений в пищеварительном тракте приводит к отягощению воздействия предрасполагающих факторов при различных заболеваниях [1,3-5,8,10,13-16]. Многогранные влияния дисбиоза кишечника на моторику желудочно-кишечного тракта, состояние эпителиоцитов, продукцию биологически активных веществ, газовый состав полостей, иммунный статус не исключают его участие в генезе и течении целoго ряда болезней как пищеварительной системы, так и за ее пределами.

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния кишечной микрофлоры у детей и подростков с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и ее зависимости от воздействия различных факторов.

Материалы и методы. Проанализированы результаты бактериологического исследования фекалий у 67 детей и подростков с ГЭРБ, сопровождающейся эзофагитом, в возрасте от 11 до 17 лет (средний возраст – $14,86 \pm 0,27$ лет; мальчиков - 43, девочек – 24). При анализе данных учитывалось участие ряда факторов: наличие эрозивных поражений слизистой оболочки пищевода, инфицирование слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* (HP), частые ОРИ в анамнезе (не менее 4 раза за год), субъективные признаки непереносимости молока, нарушения в копрограмме. В исследование не были включены пациенты, получавшие в течение последних двух месяцев антибактериальную и/или антисекреторную терапию или перенесшие острую кишечную инфекцию.

Диагноз ГЭРБ был верифицирован на основании типичных клинических симптомов (наличие изжоги, регургитации), а также результатов эндоскопического и морфологического исследования пищевода. Наличие изжоги (или регургитации) учитывалось с учетом критериев, приведенных в последнем Международном консенсусе (Монреаль, 2005) [17], согласно которому рекомендуется наличие симптома оценивать при его проявлении не реже одного раза в неделю.

Бактериoграмма кала проводилась по традиционной методике Р.Б.Эпштейн-Литвак, Ф.Л.Вильшанской (1969). С учетом характера изменений в составе кишечной микрофлоры выделяли три типа дисбиоза: I типу соответствовали умеренные нарушения облигатной флоры (снижение бифидо- и лактобактерий не более чем на 1-2 порядка, количественные и качественные изменения кишечной палочки); II типу – изолированный избыточный рост условно-патогенной флоры (УПФ); III типу – сочетанные изменения со стороны облигатной и УПФ.

Статистическая обработка материалов проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0 for Windows. Для сравнения групп рассчитывали среднюю арифметическую (M), стандартную ошибку средней (m) с определением критерия Стьюдента t. За уровень статистической достоверности принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

При анкетном опросе детей и подростков с ГЭРБ нарушения стула (неоформленные фекальные массы или запор не реже 1 раза в неделю) отмечены

у 19 (28,4%), метеоризм - у 4 (6,0%) пациентов.

При анализе результатов бактериограмм кала дисбиоз кишечника был выявлен у 50 (74,6%) обследованных детей с ГЭРБ. Сведения о высокой частоте встречаемости кишечного дисбиоза при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта имеются и в ряде литературных источников [1,2,4,5,8,9,10,12,13,15]. При этом клинические проявления отсутствовали у 33 пациентов, что составило 2/3 (66%) детей с лабораторными признаками дисбиоза. Большинство гастроэнтерологов также указывают на отсутствие четкой связи клинических симптомов с кишечным дисбиозом [1,7,10,12,13,15], однако, по нашим данным, нарушения стула достоверно чаще отмечались у детей с дисбиозом по сравнению с пациентами, не имеющими изменений в бактериограмме кала ($34,0 \pm 6,7\%$ и $11,8 \pm 7,8\%$ соответственно, $p < 0,05$).

Изменения отдельных компонентов биоценоза кишечника свидетельствуют о наиболее частых сдвигах в количественном и качественном составе кишечной палочки (*E.Coli*) (рис. 1). Изменения *E.Coli* встречались достоверно чаще по сравнению со снижением облигатной анаэробной флоры и увеличением удельного веса различных представителей УПФ (в т.ч. стафилококков и грибов рода кандиды) ($p < 0,001$).



Рис. 1. Изменения основных компонентов кишечной микрофлоры

Для более полной характеристики нарушений микробного пейзажа кишечника определяли тип дисбиоза, позволяющий установить сочетанные изменения микрофлоры. Характер распределения дисбиоза по типам нарушений представлен на рис. 2.

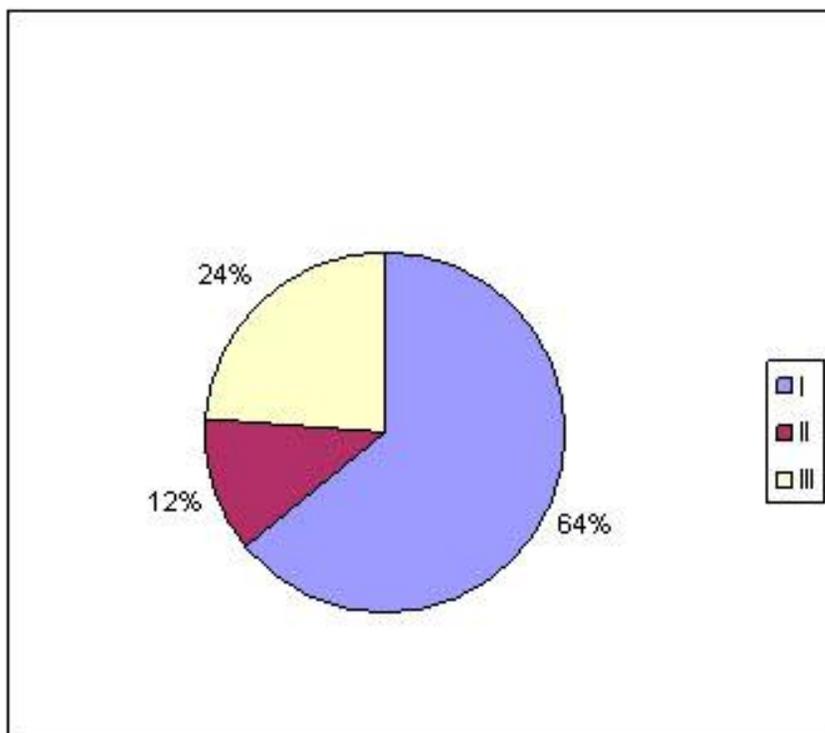


Рис. 2. Частота различных типов дисбиоза кишечника у детей с ГЭРБ
Изолированные изменения облигатной флоры (I тип дисбиоза) регистрировались значительно чаще, чем II и III типы дисбиоза ($p < 0,001$).

Следует отметить, что ни у одного из обследованных пациентов не был зарегистрирован рост патогенной флоры.

При анализе показателей бактериограммы кала у детей с ГЭРБ в зависимости от наличия деструктивных (эрозивных) поражений пищевода отмечена тенденция к увеличению частоты дисбиоза при нарушении целостности слизистой оболочки, однако различия были недостоверны. Кроме того, не было выявлено значительных различий в изменениях как количественного, так и качественного состава микрофлоры кишечника (таблица 1).

Таблица 1

Изменения кишечной микрофлоры у детей с ГЭРБ в зависимости от наличия деструктивных поражений слизистой оболочки пищевода

	Дети с эрозиями пищевода (n=35)	Дети без эрозий (n=32)
Дисбиоз кишечника	27 (77,1%)	23 (71,9%)
1 тип	18 (66,7%)	14 (60,9%)
2 тип	3 (11,1%)	3 (13,0%)
3 тип	6 (22,2%)	6 (26,1%)
Снижение бифидобактерий	7 (25,9%)	6 (26,1%)
Снижение лактобактерий	9 (33,3%)	7 (30,4%)
Изменения E. Coli	21 (77,8%)	18 (78,3%)
Увеличение стафилококков	3 (11,1%)	2 (8,7%)
Увеличение грибов рода кандиды	3 (11,1%)	4 (17,4%)
Увеличение другой УПБ	5 (18,5%)	5 (21,7%)

На основании полученных данных можно сделать вывод об отсутствии взаимосвязи между характером повреждения слизистой оболочки пищевода и выраженностью изменений биоценоза.

Как показал дальнейший анализ, инфицирование *Helicobacter pylori* чаще ассоциировалось со сдвигами в кишечном биоценозе. В частности, дисбиоз встречался достоверно чаще у детей с ГЭРБ, инфицированных НР, по сравнению с неинфицированными пациентами (соответственно в $84,6 \pm 5,8\%$ и $60,7 \pm 9,2\%$ случаев, $p < 0,05$). Различия в характере изменений состава кишечной микрофлоры у этих пациентов не были столь значительными (рис. 3).

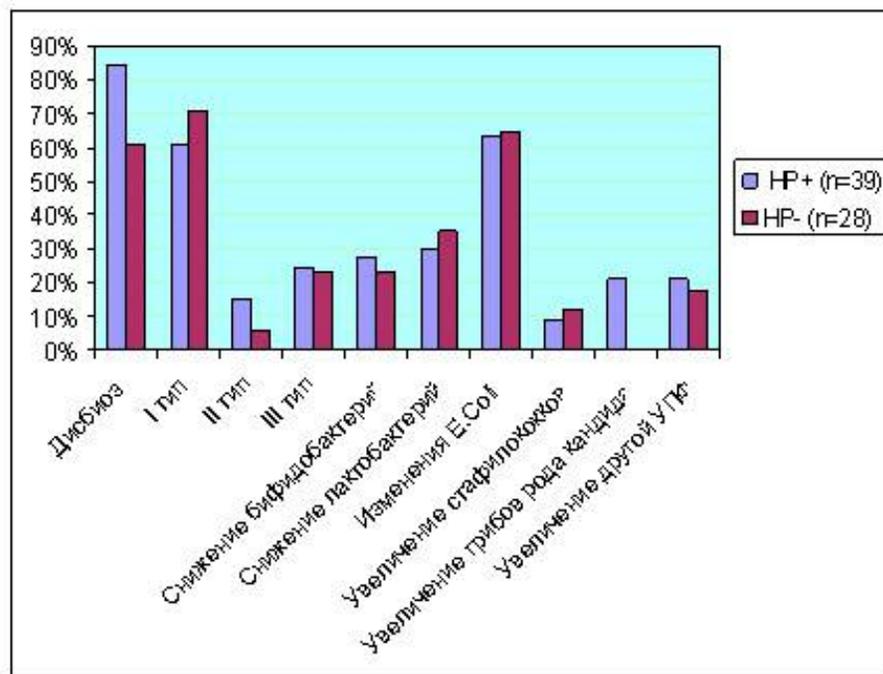


Рис. 3. Изменения биоценоза кишечника у детей с ГЭРБ в зависимости от инфицирования НР

Как следует из представленной диаграммы, при наличии НР чаще имели место такие изменения микробиоценоза, которые сопровождались избыточным ростом УПФ (II и III типы дисбиоза). Несмотря на недостоверные различия по этим параметрам, определялся достоверно более высокий рост отдельных компонентов УПФ у НР-положительных пациентов. Избыточный рост грибов рода кандиды отмечен у 21,2% детей с ГЭРБ и диагностированной НР-инфекцией, в то время как при отсутствии НР количество грибковых колоний не превышало допустимых значений ни у одного из обследованных пациентов ($p < 0,01$).

Результаты наших исследований дополняют литературные данные, указывающие на связь НР с дисбиотическими расстройствами [5,15], и уточняют их характер при ГЭРБ.

Учитывая вероятность отрицательного влияния инфекционных факторов и нередко проводимой на их фоне антибактериальной терапии на кишечную микрофлору [1,7,14,15], представлялось интересным определить состояние кишечного биоценоза у детей с частыми ОРИ. Кроме того, плохая переносимость коровьего молока может косвенно свидетельствовать о лактазной недостаточности или интолерантности к белку коровьего молока, что в свою очередь может сопровождаться нарушениями микробного пейзажа кишечника [6,11]. При анализе бактериограммы кала у детей с ГЭРБ не было выявлено значительных различий в дисбиотических изменениях в зависимости от частоты ОРИ и переносимости молока (таблица 2).

Таблица 2

Состояние кишечного биоценоза у детей с ГЭРБ в зависимости от частоты ОРИ и переносимости молока

	Частота ОРИ		Переносимость молока	
	Частые ОРИ (n=22)	Редкие ОРИ (n=43)	Плохая (n=24)	Хорошая (n=41)
Дисбиоз кишечника	81,8%	69,8%	70,8%	75,6%
I тип	66,7%	63,3%	58,8%	67,7%
II тип	11,1%	13,3%	12,5%	12,9%
III тип	22,2%	23,3%	35,3%	16,1%

Тем не менее, как видно из представленных данных, у детей с частыми ОРИ отмечалась тенденция к большей частоте дисбиоза кишечника, при однотипном характере изменений в сравнении с пациентами, редко болеющими респираторными инфекциями. А у детей, плохо переносящих молоко, чаще, чем при его нормальной переносимости (в 35,3% и 16,1% случаев соответственно), определялись сочетанные нарушения кишечной микрофлоры (изменения и облигатной, и условно-патогенной флоры - III тип дисбиоза), хотя различия и не достигали достоверных значений.

Проведена также оценка состояния кишечного биоценоза у детей с ГЭРБ при нарушениях переваривания углеводов и жиров по данным копрограммы, поскольку в литературе приводятся сведения об определенном параллелизме в их изменениях [6,14]. Из 65 обследованных пациентов нарушения переваривания углеводов (амилорея, перевариваемая клетчатка) выявлены у 44 (67,7%); нарушения переваривания жиров (стеаторея 1-го и 2-го типов) достоверно реже – у 24 (36,9%) ($p < 0,001$).

Копрологическим признакам нарушенного переваривания углеводов соответствовала высокая частота дисбиоза кишечника, достоверно превышающая таковую при нормальных соответствующих показателях копрограммы (84,1% и 52,4% соответственно, $p < 0,02$) (рис. 4).

Признаки стеатореи не сопровождалась увеличением частоты кишечного дисбиоза.

При обоих видах нарушений переваривания отмечались однонаправленные сдвиги в составе микрофлоры кишечника, отражением чего явились незначительные различия удельного веса различных типов дисбиоза у пациентов с патологическими и нормальными показателями копрограммы.

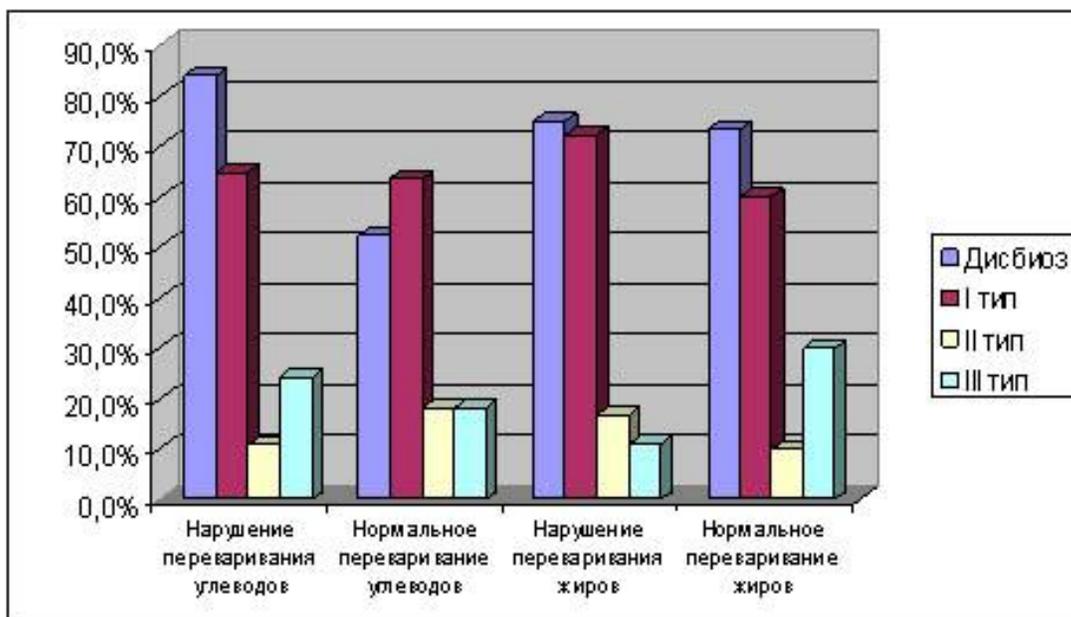


Рис. 4. Частота кишечного дисбиоза в зависимости от копрологических изменений

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о достаточно тесной взаимосвязи воспалительного процесса в верхних отделах пищеварительного тракта (пищевод) с изменениями кишечной микрофлоры в детском возрасте.

Выводы.

1. У детей и подростков с ГЭРБ часто (в 74,6%) выявляются лабораторные признаки кишечного дисбиоза, сопровождающиеся у 1/3 больных нарушениями стула.
2. Кишечный дисбиоз при ГЭРБ сопровождается преимущественно изолированными изменениями облигатной флоры, из которой наиболее часто отмечается дисбаланс в содержании *E.Coli*.
3. Эрозивные поражения пищевода не ассоциируются с более выраженными проявлениями кишечного дисбиоза.
4. У детей с ГЭРБ, инфицированных *Helicobacter pylori*, чаще встречается дисбиоз кишечника, нередко сочетающийся с избыточным ростом грибов рода кандиды.
5. Частые респираторные инфекции и клинические признаки интолерантности к коровьему молоку не приводят к увеличению риска развития дисбиотических изменений в кишечнике.
6. У 67,7% педиатрических пациентов с ГЭРБ имели место нарушения переваривания углеводов, что сочеталось с увеличением частоты кишечного дисбиоза (в 84,1% случаев). Нарушения переваривания жиров встречались реже (у 36,9% больных) и не были связаны с повышенным риском изменений кишечного биоценоза.

Высокая частота нарушений в составе кишечной микрофлоры у детей и подростков с ГЭРБ диктует необходимость проведения практических

мероприятий в виде диетической, а в ряде случаев и медикаментозной коррекции у этой группы больных.

Литература

1. 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.
2. Бережной, В. В. Кишечный дисбактериоз у детей / В. В. Бережной [и др.] // Перинатология та педиатрия. 1999. № 1. С. 25–30.
3. Булатова, Е. М. Кишечная микробиота: современные представления / Е. М. Булатова [и др.] // Педиатрия. 2009. № 3. С. 104–110.
4. Гастроэнтерология детского возраста / под ред. С. В. Бельмера, А. И. Хавкина. М.: ИД Медпрактика-М, 2003. С. 198–205.
5. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике: учеб.-метод. пособие. СПб., 2003. 36 с.
6. Корниенко, Е. А. Актуальные вопросы коррекции кишечной микрофлоры у детей / Е. А. Корниенко. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2006. 48 с.
7. Костюкевич, О. И. Современные представления о микробиоценозе кишечника. Дисбактериоз и его коррекция / О. И. Костюкевич // Рус. мед. журнал. 2007. Т. 15. № 28. С. 2–7.
8. Красноглазов, В. Н. Дисбактериоз кишечника / В. Н. Красноглазов. М.: Медицина, 1989. 208 с.
9. Маянский, А. Н. Дисбактериоз: иллюзии и реальность / А. Н. Маянский // Педиатрия. 2000. № 4. С. 80–88.
10. Минушкин, О. Н. Дисбактериоз кишечника: современное состояние проблемы / О. Н. Минушкин // Consilium-medicum. 2007. № 7. С. 12–23.
11. Мухина, Ю. Г. Современные аспекты проблемы лактазной недостаточности у детей раннего возраста / Ю. Г. Мухина, А. И. Чубарова, В. П. Гераскина // Вопросы дет. диетологии. 2003. № 1. С. 50–56.
12. Приворотский, В. Ф. Клинический подход к коррекции нарушенного микробиоценоза кишечника у детей / В. Ф. Приворотский, Н. Е. Луппова // Дет. гастроэнтерология. 2006. Т. 2. № 4. С. 19–23.
13. Римарчук, Г. В. Нарушение микрофлоры кишечника у детей (клиническое значение, диагностика, факторы риска, новые технологии в лечении): лекция для врачей / Г. В. Римарчук [и др.]. М., 2007. 32 с.
14. Урсова, Н. И. Микробиоценоз открытых биологических систем организма в процессе адаптации к окружающей среде / Н. И. Урсова // Рус. мед. журнал. Детская гастроэнтерология и нутрициология. 2004. Т. 12. № 16. С. 957–959.
15. Хавкин, А. И. Микрофлора пищеварительного тракта / А. И. Хавкин. М., 2006. 416 с.
16. Rolfe, R. D. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health / R. D. Rolfe // J Nutr 2000;130 Suppl2:396S–402S.
17. Vakil, N. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus / N. Vakil [et al.] // Am J Gastroenterol 2006;101:1900–1920.