

# Истоки патологии желудочно-кишечного тракта у детей

Л. А. ЛИТЯЕВА, О. В. КОВАЛЁВА

ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России

Цель: определить особенности становления кишечной микробиоты у детей раннего возраста и её роль в развитии патологии ЖКТ.

Проведено клиничко-микробиологическое обследование 60 пар «мать-дитя» с выявлением триггерных факторов риска врожденного снижения колонизационной резистентности (антенатальных факторов риска и микроэкологического статуса беременных) с последующим мониторингом здоровья детей до 3–5 лет.

Выявлено, что антенатальные факторы риска и нарушения микробиоты влагалища и кишечника у беременных способствуют врожденному снижению колонизационной резистентности у новорожденных, что инициирует персистенцию и усиленную пролиферацию условно-патогенных бактерий в кишечнике детей с развитием синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у большинства из них к 3–5 годам как проявление заболеваний желудочно-кишечного тракта.

**Ключевые слова:** микробиота, кишечник, синдром избыточного бактериального роста, дети

## The Origins of the Pathology of the Gastrointestinal Tract in Children

L. A. Lityaeva, O. V. Kovaleva

Orenburg State Medical University of Russian Ministry of Health

Objective: To determine the peculiarities of the intestinal microbiota in infants and its role in the development of gastrointestinal pathology.

Clinical and microbiological examination of 60 pairs of «mother-child» in identifying risk factors for antenatal and microecological status of pregnant women with subsequent monitoring of the health of children up to 3–5 years.

It was revealed that antenatal risk factors and disorders of the microbiota of the vagina and intestine in pregnancy contribute to innate decrease colonization resistance in children that initiates persistence and enhanced proliferation of opportunistic bacteria in the intestines of children with the development of the syndrome of bacterial overgrowth in the small intestine, most of them to 3–5 years.

**Keywords:** microbiota, intestine, bacterial overgrowth syndrome, children

**Контактная информация:** Литяева Людмила Алексеевна — д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней ОрГМУ МЗ РФ; 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6; +7(3532)56-02-53; lityaeva@yandex.ru

Lityaeva Lyudmila — MD, Professor, Department of Epidemiology and Infectious Diseases, Medical University, Russian Federation, 460000, Orenburg, st. Sovetskaya, 6; +7(3532)56-02-53; lityaeva@yandex.ru

УДК 616.34-092

В современных условиях качество здоровья новорожденных детей значительно снизилось, став причиной формирования контингента детей с врожденным снижением колонизационной резистентности, роста осложненного течения неонатального периода и высокого риска развития инфекционных, аллергических, метаболических заболеваний [1, 2].

Первоосновой тому послужило нарушение формирования кишечной микробиоты, оказывающей большое влияние на жизнедеятельность растущего детского организма [3].

Нормальная кишечная микробиота, ассоциированная в биопленку, будучи мишенью приложения любого попадающего обычным путём соединения, является метаболическим органом, первым вовлекаемым в трансформацию естественных и чужеродных субстанций [1–4].

Представители нормальной микробиоты кишечника контролируют численность и локализацию микробиоценозов тонкой и толстой кишки, имеющих разный численный состав микроорганизмов и химический состав среды, регулируя взаимоотношения в экосистеме «макроорганизм и его микробиота» для поддержания баланса между ними [5].

Микробиота принимает активное участие почти во всех процессах метаболизма, поступающих в организм

питательных веществ, в синтезе витаминов, в катаболизме холестерина, служит источником энергии, формирует многочисленные иммунные реакции, связанные с врожденным и приобретенным иммунитетом, обеспечивает колонизационную резистентность и модулирует отношение ребенка с патогенными микроорганизмами [2, 4–6].

Следует отметить, что нормальное функционирование кишечной микробиоты поддерживается уровнем pH в желудке, активностью секреторной функции поджелудочной железы, моторикой кишечника и структурной целостью ЖКТ. Нарушение одного из этих защитных механизмов при воздействии на организм комплекса токсических, бактериальных метаболитов, всасывающихся из просвета кишечника и их повреждающего действия на слизистую оболочку кишечника, приводит к усилению бродильных и гнилостных процессов и, как результат — усиление пролиферации бактерий и их метаболической активности в тонкой кишке [6, 7].

Формирование кишечной микробиоты и иммунной системы начинается внутриутробно и, в основном, происходит в первые два года жизни, когда закладываются основы физиологии ЖКТ и метаболизма, которые и будут определять здоровье ребенка [2, 4, 5].

Рост числа случаев патологии ЖКТ у детей с тенденцией роста её у детей раннего возраста определяют акту-

**Таблица 1.** Триггерные факторы риска врожденного снижения колонизационной резистентности

Наименование	%
Токсикоз первого триместра беременности	73%
Угроза прерывания	43,7%
Анемия	64%
Гестоз	61%
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	62%
Многоводие	23%
Фето-плацентарная недостаточность	19%
Хронический пиелонефрит	25%
Неспецифический вульвовагинит	57%
Цистит	12%
Хронический гастрит	48%
Холецистит	15%
ДЖВП	11%
Нарушение микробиоты влагалища	73,2%
Нарушение микробиоты кишечника	67,5%
Нарушение микробиоты в обоих биотопах	57,5%

альность изучения механизмов становления кишечной микробиоты и факторов, влияющих на развитие патологии ЖКТ.

**Цель:** определить особенности становления кишечной микробиоты у детей раннего возраста и её роль в развитии патологии ЖКТ.

### Материалы и методы исследования

Проведено клинико-микробиологическое обследование 60 пар («мать (бактериологический посев влагалищной и кишечной микрофлоры во время беременности) и дитя» (копрологическое, микробиологическое исследование кала (отраслевой стандарт диагностики и лечения больных с дисбактериозом кишечника от 2003 г.), анализ кала на наличие паразитов, УЗИ внутренних органов, водородный дыхательный тест с лактулозой (прибор Gastrolyzer-2, производства Bedford scientific LTD; Великобритания) для верификации синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) с последующим мониторингом здоровья этих детей (перенесенные ОРВИ, острые кишечные инфекции и др.) и диагностикой заболеваний ЖКТ по результатам обследования).

### Результаты и их обсуждение

Результаты исследования показали, что течение беременности у большинства женщин было осложненным: токсикоз первого триместра беременности (73%),

угроза прерывания (43,7%), анемия (64%), гестоз (61%), хроническая внутриутробная гипоксия плода (62%), многоводие (23%), фето-плацентарная недостаточность (19%), хронический пиелонефрит (25%), неспецифический вульвовагинит (57%), цистит (12%), хронический гастрит (48%), холецистит (15 %), ДЖВП (11%) (табл. 1).

Исследования микробиоценозов влагалища и толстой кишки этих женщин во время беременности обнаружили у 73,2% дисбиотические нарушения влагалища, у 67,5% — кишечника, у 57,5% — в двух биотопах одновременно. Степень выраженности этих нарушений определялась уровнем дефицита нормофлоры и пролиферации условно-патогенных бактерий этих биотопов.

Спектр условно-патогенных бактерий (УПБ) в обоих биотопах был представлен аэробными грамотрицательными бактериями семейства *Enterobacteriaceae* и их ассоциациями с грибами рода *Candida* в различных вариантах. При этом видовой состав выделенных УПБ в основном был идентичным в обоих биотопах. В то же время частота встречаемости и концентрация отдельных представителей УПБ в кишечном и влагалищном биоценозах была различной. Во влагалищном секрете значительно чаще и в большем количестве обнаруживались патогенные стафилококки (50%): (*St. saprophyticus* — 25%, *St. epidermalis* — 25%); *Enterococcus faecalis* — 25%, *Gardnerella vaginalis* — 10% и грибы рода *Candida* — 34% с дефицитом лактобактерий — у 75%. В кишечном биотопе соответственно все представители АЭГОБ: *Klebsiella* spp. (40%), *Proteus* spp. (26%), *Citrobacter* spp. (29%), *Enterobacter faecalis* (39%), синдром атипичных эшерихий (25%) на фоне снижения количественного уровня бифидобактерий до  $10^7$  КОЕ/г, лактобактерий — до  $10^5$  КОЕ/г у 78%.

Сопоставление степени выраженности микроэкологического дисбаланса в этих биотопах показало, что наиболее глубокие нарушения чаще отмечались в кишечной микробиоте.

Почти все дети (93%) родились на сроке 39–40 недель с массой  $3600 \pm 500$  г, 7% родились на сроке 37 недель, 18% — путем кесарева сечения. Послеродовый период почти у 1/3 протекал неблагоприятно: субинволюция матки (33%), мастит (6%), антибиотикотерапия (3%).

На грудном вскармливании до 1 года было 58% обследованных, 42% — на искусственном с 4–6 месяцев.

В первый месяц жизни у 1/3 детей отмечалось беспокойное поведение, вздутие и урчание в животе, при этом нарушений характера стула у них не было. Ко 2–3-му месяцу количество детей с подобными жалобами возросло до 75% и сопровождалось у большинства из них (64%) разжижением и непереваренностью стула с прозрачной слизью. У большей части детей (75%) отмечались боли в животе. У 20% из них регистрировалась склонность к за-

порам, у 5% стул был 1–2 раза в сутки, кашицеобразным, без патологических примесей.

После 1 года жизни у всех детей сохранялись кишечные дисфункции, преимущественно с нарушениями моторики кишечника, ставшие причиной частого обращения к врачу: периодические боли в животе (75%), запоры (25%), избыточная прибавка веса (25%), «овечий» кал (20%), изжога (20%), жидкий неперевааренный стул (20%), вздутие живота (20%), тяжесть в желудке (8%), неприятный запах изо рта (8%), кишечные колики (8%), сниженный вес (8%), затрудненная дефекация (8%), кислый привкус во рту (8%), урчание в животе (8%), частые ацетонемические приступы (8%) (рис. 1).

Следует отметить, что почти все наблюдаемые дети в раннем возрасте неоднократно перенесли ОРВИ и острые кишечные инфекции преимущественно с поражением верхних отделов ЖКТ (ротавирусная, аденовирусная, энтеровирусная, сальмонеллезная инфекции), спровоцировавшие снижение активности кишечной лактазы и развитие вторичной лактазной недостаточности и заболеваний верхних отделов ЖКТ, диагностированных впервые в 3–5 летнем возрасте.

Следует отметить, что на этапе диагностики заболеваний ЖКТ клинические проявления были тождественны таковым, ранее наблюдаемым у этих детей.

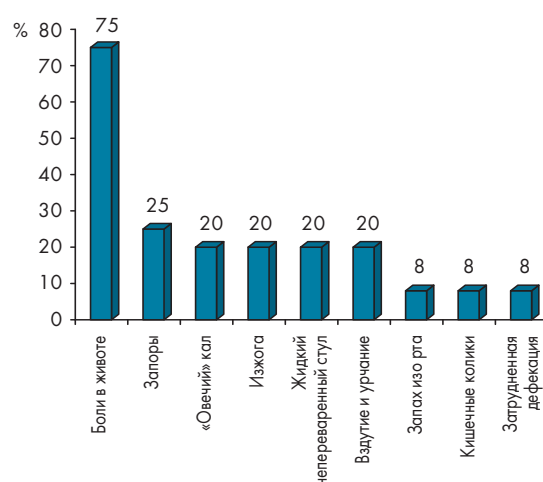
У всех них отмечался абдоминальный синдром, характеризующийся периодическими болями в животе, преимущественно в эпигастральной области (88%), правой и левой боковых областях (32%), изжогой (20%), отрыжкой (15%). При пальпации живота у половины из них отмечалась болезненность в околопупочной области, у 27% — в зоне Шоффара. У 16% — болезненность и уплотнение сигмовидной кишки. Почти у всех детей корень языка был обложен белым налетом.

У большинства детей стул был регулярным (75%), причем у одной четвертой из них (18%) — стул был 3 и более раз в сутки, кашицеобразным, неперевааренным. У части детей (25%) отмечались постоянные запоры, у некоторых — с затрудненной дефекацией (8%), «овечьим» характером каловых масс у 20%.

При копрологическом исследовании фекалий у части детей обнаруживалась стеаторея (нейтральные жиры (64%), жирные кислоты (28%), амилорея (58%) — показатели экзокринной недостаточности поджелудочной железы. У половины из них были изменены показатели pH кала: сдвиг pH в щелочную сторону регистрировался у 22,5%, значения  $pH \leq 4,5$  были у 14% детей — признаки синдромов мальдигестии и мальабсорбции.

Анализ кала на я/г у всех обследованных был отрицательным. У 27% ранее был лямблиоз кишечника, с положительной динамикой и подтверждением снижения титра антител в повторном анализе ИФА.

Результаты микробиологических исследований фекалий выявили дефицит бифидофлоры, лактофлоры (69%), синдром атипичных эшерихий (64%) и их сочетание на



**Рисунок 1.** Клиническая характеристика функциональных нарушений кишечника у детей 0–2 лет

фоне пролиферации различных аэробных грамотрицательных и грамположительных условно-патогенных бактерий (УПБ), нередко с их ассоциативным ростом. В спектре УПБ по-прежнему преобладали АЭГОБ: *Klebsiella spp.* (33%), *Proteus spp.* (17%), *Enterobacter spp.* (11%), *Citrobacter spp.* (10%) в сочетании с аэробной грамположительной флорой: *Staphylococcus spp.* (66%), *Enterococcus spp.* (11%), *Streptococcus spp.* (9%), спектр которых был близок к таковому у матерей.

УЗИ органов пищеварения регистрировало гепатомегалию (39%), эхопризнаки дискинезии желчевыводящих путей (48%), уплотнение стенки (29%) и лабильные перегибы (16%) желчного пузыря, наличие в нем осадка повышенной эхогенности (37%), диффузные изменения различных отделов поджелудочной железы (59%), утолщение стенки желудка (13%), наличие в желудке небольшого количества жидкости натошак (38%). Эзофагогастродуоденоскопия выявила поверхностный гастрит (26%), катаральный бульбит (25%), гастрит с эрозиями (13%), наличие желчи в желудке натошак (6%). У 45% детей был выделен *Helicobacter pylori*.

Результаты проведенных водородных дыхательных тестов с лактулозой показали, что у 2/3 детей (77%) был выявлен синдром избыточного роста микроорганизмов в тонкой кишке с расщеплением лактулозы бактериями в этом отделе кишечника: у них повышение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе ( $>10$  ppm) начало регистрироваться уже к концу первого часа и достигло «пика» к концу второго часа, и только в начале третьего часа (140 минута) концентрация водорода в выдыхаемом воздухе стала уменьшаться. Важно отметить, что они во время проведения теста отмечали: повышенное газообразование и флатуленцию (25%), вздутие живота (20%), появление диареи (20%), слабость (8%).

У 15 детей с синдромом избыточного бактериального роста (25%) выявлено нарушение функции илеоцекального клапана с развитием рефлюкс-илеита: у них подъем

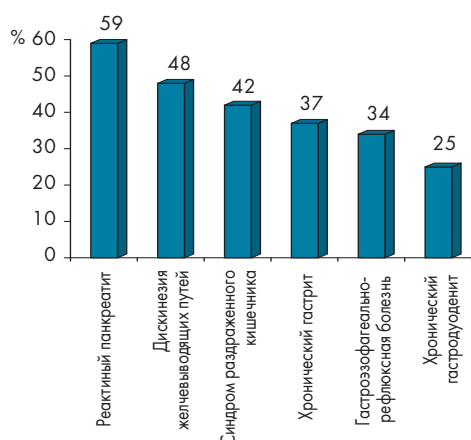


Рисунок 2. Спектр заболеваний ЖКТ у наблюдаемых детей

уровня водорода был отмечен на 60 минуте проведения теста с дальнейшим подъемом кривой на 90—120 минуте, сопровождающимся жалобами на вздутие, боль и урчание в животе, болезненность при пальпации в правой подвздошной области (свидетельство заброса содержимого толстой кишки в тонкую кишку).

Следует отметить, что почти у всех детей (55) уровень водорода в выдыхаемом воздухе натошак был в пределах нормы ( $2 \pm 2$  ppm).

У остальной 1/3 (33%) детей скорость ороцекального транзита была нормальной с расщеплением лактулозы в толстом отделе кишечника: уровень водорода в выдыхаемом воздухе в течение 90—100 минут был в пределах нормы и имел примерно одинаковое значение (ppm =  $5 \pm 3$ ) и стал повышаться через 120 минут исследования (ppm =  $12 \pm 2$ ).

По результатам проведенных комплексных исследований были диагностированы: хронический гастрит (37%), хронический гастродуоденит (25%), реактивный панкреатит (59%), дискинезия желчевыводящих путей (48%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (34%), синдром раздраженного кишечника (42%), экзогенно-конституциональное ожирение I—II степени (25%) (рис. 2).

## Выводы

Таким образом, результаты проведенных исследований детей первых 5 лет жизни с патологией ЖКТ показали, что у большинства из них нарушения кишечной микробиоты имели начало на этапе её внутриутробного становления, обусловленные антенатальными факторами риска (токсикоз первого триместра беременности, угрозы прерывания, ХВГП, гестоз, анемия) и нарушениями микробиологического статуса беременных женщин — триггерных факторов врожденного снижения колонизационной резистентности у детей.

У таких младенцев на фоне снижения количественного уровня бифидо- и лактобактерий регистрируется пролиферация условно-патогенных бактерий с удлинением

сроков их персистенции в кишечнике и стойкие функциональные нарушения кишечника с первых дней жизни.

Ранний перевод на смешанное/искусственное вскармливание, перенесенные ОКИ, усиливая пролиферацию УПБ и их метаболическую активность, способствуют распространению воспалительного процесса слизистой кишечника в верхние отделы ЖКТ с развитием синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у большинства из них (77%) в 3—5 лет как проявление заболеваний ЖКТ.

Отсутствие специфических клинических проявлений СИБР в тонкой кишке, затрудняющих своевременную диагностику его, определяют целесообразность превентивного проведения ВДТ с лактулозой детям со стойкими функциональными нарушениями кишечника в первые два года жизни.

Коррекция нарушений микробиологического статуса матерей в период беременности, оптимизируя условия внутриутробного развития плода, повысит уровень колонизационной резистентности детей при рождении, что снизит риск развития у них патологии ЖКТ.

## Литература/References:

- Collado M.C., Isolauri E., Laitinen K. et al. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight woman // *Am J Clin Nutr.* 2008; 88(4): 894—9.
- Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Особенности становления кишечной микрофлоры у детей раннего возраста // *Педиатрия.* 2014; 6(93):139—143.  
Zaharova I.N., Dmitrieva Yu.A. [Features of formation of intestinal microflora in infants] // *Pediatrya. Pediatrics.* 2014; 6(93):139—143. (In Russ.)
- Шендеров Б.А. Микробная экология человека и её роль в поддержании здоровья // *Метаморфозы.* 2014; 5: 72—80.  
Shenderov B.A. [Microbial ecology of man and its role in maintaining health] // *Metamorfozy. Metamorphosis.* 2014; 5: 72—80. (In Russ.)
- Николаева И.В. Формирование кишечной микрофлоры ребенка, факторы, влияющие на этот процесс // *Детские инфекции.* 2011; 3: 39—42.  
Nikolaeva I.V. [Formation of the intestinal microflora of the child, the factors influencing this process] // *Detskie Infekcii. Childrens Infections.* 2011; 3: 39—42. (In Russ.)
- Ледоховски М. Водородные дыхательные тесты: Методическое пособие. — 2008. — 58 с.  
Ledohovski M. Toolkit [Hydrogen Breath Tests]. — 2008. — 58 p. (In Russ.)
- Плотникова Е.Ю., Борщ М.В., Краснова М.В. и др. Некоторые аспекты диагностики и лечения синдрома избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки в клинической практике // *Лечащий врач.* 2 (13): 26—31.  
Plotnikova E.Yu., Borshch M.V., Krasnova M.V. et al. [Some aspects of diagnosis and treatment of excess intestinal bacterial contamination in a clinical syndrome praktike] // *Lechashhij Doctor. Treating Doctor.* 2 (13): 26—31. (In Russ.)
- Передирый В.Г., Ткач С.М., Сизенко А.К. и др. Клиническое применение водородных дыхательных тестов в гастроэнтерологии // *Гастроэнтерология.* 2010; 4(54): 26—33.  
Perediriy V.G., Tkach S.M., Sizenko A.K. et al. [Clinical application of hydrogen breath tests in gastroenterology] // *Gastrojenterologija. Gastroenterology.* 2010; 4(54): 26—33. (In Russ.)