

Синдром избыточного бактериального роста у детей подросткового возраста на фоне хронического вирусного гепатита С

Н. Д. ВЕНЦЛОВАЙТЕ¹, Л. Г. ГОРЯЧЕВА^{1,2}, В. А. ГРЕШНЯКОВА¹, Н. А. ЕФРЕМОВА¹, И. В. ШИЛОВА¹

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия

При хронических заболеваниях печени, в особенности сопровождающихся значительной степенью фиброза, прослеживается тесная взаимосвязь по так называемой оси «печень-кишечник». Избыточный бактериальный рост и нарушение состава микробиоты приводят к повышению проницаемости кишечного эпителия, развитию эндотоксинемии, активации провоспалительных цитокинов и, как следствие, дополнительному повреждению гепатоцитов.

Цель исследования. Оценить частоту развития синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонком кишечнике у детей подросткового возраста с диагнозом хронический гепатит С (ХГС), выявить взаимосвязь между наличием данного синдрома и цитолитической активностью, степенью фиброза.

Методы исследования: В исследуемую группу вошли 33 пациента в возрасте 12–17 лет с установленным диагнозом ХГС. Всем детям был проведен водородный дыхательный тест с лактулозой. Степень фиброза оценивалась по результатам эластографии печени (Fibroscan), цитолитическая активность определялась по уровню АЛТ сыворотки.

Результаты. Частота встречаемости СИБР в исследуемой группе составила 81,8%. В результате корреляционного анализа данных, связи между развитием СИБР и степенью цитолитической активности хронического гепатита С выявлено не было (критерий $\chi^2 = 0,914$, $p > 0,05$). Также не была отмечена взаимосвязь избыточного бактериального обсеменения и степени фиброза в ткани печени (критерий $\chi^2 = 0,914$, $p > 0,05$).

Выводы. СИБР в детском возрасте при наличии ХГС встречается значительно чаще, чем у взрослых. Однако, связи между наличием данного синдрома и выраженностью цитолитической активности, а также степенью фибротических изменений в печени выявлено не было.

Ключевые слова: хронический гепатит С, синдром избыточного бактериального роста в тонком кишечнике, микробиота, водородный дыхательный тест, фиброз печени

Bacterial overgrowth syndrome in adolescents with Chronic viral hepatitis C

N. D. Venclovaite¹, L. G. Goryacheva^{1,2}, V. A. Greshnyakova¹, N. A. Efremova¹, I. V. Shilova¹

¹Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

There is a close relationship between intestine and liver, so-called 'gut liver' axis, especially in patients suffered from chronic liver diseases with significant degree of fibrosis. Small intestinal bacterial overgrowth and disturbance in the microbiota composition lead to an increase in the permeability of the intestinal epithelium, the development of endotoxemia, the activation of pro-inflammatory cytokines and, as a consequence, an additional damage to hepatocytes.

Objective. To estimate the incidence of bacterial overgrowth syndrome (BOS) in the small intestine in adolescents with chronic hepatitis C (CHC), to identify the interaction between this syndrome and cytolytic activity, the degree of fibrosis.

Materials and methods. There is a group of 33 patients aged 12–17 years old with CHC. All children underwent a hydrogen breath test with lactulose. The degree of fibrosis was assessed by the results of liver elastography (Fibroscan), cytolytic activity was determined by the level of alanine transaminase in serum.

Results. The frequency of BOS was 81.8% in the study group. As a result of the correlation analysis, no relationship was found between the development of BOS and the degree of cytolytic activity of chronic hepatitis C (criterion $\chi^2 = 0.914$, $p > 0.05$). Also, there was no correlation between excessive bacterial contamination and the degree of fibrosis in the liver tissue (criterion $\chi^2 = 0.914$, $p > 0.05$).

Conclusion. BOS in children with CHC occurs much more often than in adults. However, no relationship was found between this syndrome and the severity of cytolytic activity, the degree of fibrotic changes in the liver.

Keywords: chronic hepatitis C, small intestine bacterial overgrowth syndrome, microbiota, hydrogen breath test, liver fibrosis

Для цитирования: Н. Д. Венцловайте, Л. Г. Горячева, В. А. Грешнякова, Н. А. Ефремова, И. В. Шилова. Синдром избыточного бактериального роста у детей подросткового возраста на фоне хронического вирусного гепатита С. Детские инфекции. 2021; 20(1):19-22.

doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-1-19-22

For citation: N. D. Venclovaite, L. G. Goryacheva, V. A. Greshnyakova, N. A. Efremova, I. V. Shilova. Bacterial overgrowth syndrome in adolescents with Chronic viral hepatitis C. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2021; 20(1):19-22. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-1-19-22

Информация об авторах:

Венцловайте Наталья Дмитриевна (N. Venclovaite, Junior Researcher), младший научный сотрудник отдела вирусных гепатитов, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, С.-Петербург, РФ; ventslovayte.nd@mail.ru; orcid.org/0000-0002-9793-8358

Горячева Лариса Георгиевна (L. Goryacheva, MD, professor), проф., д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела вирусных гепатитов, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, С.-Пб; goryacheva@list.ru; orcid.org/0000-0001-7890-733X

Грешнякова Вера Александровна (V. Greshnyakova, PhD), к.м.н., научный сотрудник отдела вирусных гепатитов, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, С.-Пб; veramatayeva@gmail.com; orcid.org/0000-0002-4509-5352

Ефремова Наталья Александровна (N. Efremova), младший научный сотрудник отдела вирусных гепатитов, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, С.-Пб; nafusy@inbox.ru; orcid.org/0000-0001-7976-1045

Шилова Ирина Васильевна (I. Shilova, PhD), к.м.н., научный сотрудник отдела вирусных гепатитов, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, С.-Пб; babuin2004@list.ru; orcid.org/0000-0001-9240-0690

Синдром избыточного бактериального роста в тонком кишечнике (СИБР) — это изменение состава микробиоты и обсеменение проксимальных отделов кишечника условно-патогенной флорой [1–3].

В здоровом организме содержание бактерий в этих отделах не превышает 10^3 – 10^4 КОЕ/мл, при СИБР их количество значительно повышается. В результате многофакторных причин, таких как нарушение моторики тонкого кишечника, приводящее к застою хилуса, за счет ретроградного поступления бактерий из толстого кишечника (при нарушении функционирования илеоцекального клапана), а также нарушения секреции соляной кислоты, желчи, ферментов поджелудочной железы, создаются благоприятные условия для жизнедеятельности бактерий [4–6]. Доказано, что наличие СИБР нарушает процессы пищеварения и всасывания в тонком кишечнике (нарушается всасывание липидов, жирорастворимых витаминов А, D, Е, К, фолиевой кислоты, никотиновой кислоты, снижение кислотности среды препятствует усвоению железа и других микроэлементов), приводя к дефицитным состояниям. Впервые понятие СИБР было предложено в 1939 году Barker и Hummel, которые изучали причины развития макроцитарной анемии у больных с кишечной стриктурой [7].

Более того, избыток бактериальной флоры вызывает хроническое воспаление в стенках тонкой кишки, что способствует повышению проницаемости кишечного барьера. Эндотоксины (липополисахариды (ЛПС) грамотрицательных бактерий) попадают в порталный кровоток, и взаимодействуют с Toll-like рецепторами-4 на гепатоцитах, приводя к экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, происходит активация клеток Ито, запускающих фибротические процессы [5, 7, 8].

Проведены исследования, продемонстрировавшие негативное влияние СИБР на течение хронических заболеваний печени, в том числе и на течение хронического гепатита С (ХГС) [6].

Вирусный гепатит С (ВГС) является основной причиной хронического поражения печени. В детском возрасте ХГС, как правило, характеризуется малосимптомным течением, медленным прогрессированием фиброза печени [9]. Однако, у трети пациентов по достижению взрослого возраста формируются жизнеугрожающие осложнения. В связи с тем, что основным механизмом заражения в детстве является перинатальный контакт, к подростковому возрасту эти пациенты имеют длительный стаж течения заболевания, что повышает вероятность развития фиброза и внепеченочных проявлений ХГС [10, 11]. Более того, у ряда пациентов отмечается негладкое течение болезни, наблюдается высокая биохимическая активность и прогрессирование фиброза уже в детском возрасте [12]. Причины такого нетипичного течения остаются неизученными.

Некоторые исследования свидетельствуют о значительном изменении в составе микробиоты кишечника у больных ХГС [5]. Возможность влияния ВГС на развитие дисбиоза кишечника может быть обусловлена

поражением В лимфоцитов, синтезирующих IgA, активацией местного иммунитета, приводящего к нарушению кишечной проницаемости, а также неадекватной секрецией желчи [13, 14]. Частота развития синдрома избыточного бактериального роста у взрослых пациентов с хроническим гепатитом С достигает 40%–60% [15–17]. Установлена связь между наличием данного синдрома и степенью выраженности некровоспалительных и фибротических процессов в печени. В связи с повышением проницаемости кишечного барьера при наличии хронического воспаления, ЛПС условно-патогенных бактерий, а также токсичные продукты метаболизма кишечной микробиоты оказывают дополнительное повреждающее действие на гепатоциты. Происходит активация провоспалительных цитокинов, стимуляция синтеза коллагена фибробластами, следствием чего является нарушение структуры и функции печени, что в свою очередь ведёт к неадекватной секреции желчи и усугублению дисбиотических процессов в кишечнике [6, 8, 18]. Подобные исследования в отношении больных детского возраста с диагнозом ХГС не проводились.

Цель исследования: оценить частоту развития СИБР у детей подросткового возраста с диагнозом ХГС, а также выявить взаимосвязь между наличием данного синдрома и выраженностью цитолитической активности и степенью фибротических процессов в ткани печени.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в группе пациентов в возрасте 12–17 лет с установленным диагнозом ХГС, наблюдавшихся на базе детского научно-клинического центра инфекционных болезней в 2020 г.

Диагноз ХГС был подтвержден вирусологически (методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридационно-флуоресцентной детекцией — набор реагентов для выявления РНК вируса гепатита С (HCV) в клиническом материале (крови) «АмплиСенс® HCV-FL»; методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени», набор реагентов для количественного определения РНК вируса гепатита С (HCV) «АмплиСенс HCV-Монитор-FL»). Степень фиброза определялась методом эластометрии на аппарате FibroScan 502 ECHOSENS S.A.

Диагноз СИБР был выявлен в результате проведения водородного дыхательного теста с лактулозой на аппарате Gastro+Gastrolyzer. В начале исследования у детей после соответствующей подготовки (натошак, последний прием пищи не позднее 14 часов перед тестом) был измерен базальный уровень водорода в выдыхаемом воздухе. В дальнейшем, после приема 25 грамм лактулозы оценка концентрации водорода проводилась каждые 20 минут в течение 120 минут.

Результат теста считался положительным в случае нарастания $[H^+]$ более, чем на 20 ppm и/или при базальном уровне превышающим уровень 10 ppm.

Результаты и их обсуждение

Было проведено лабораторное и инструментальное обследование 33 пациентов в возрасте 12–17 лет с установленным диагнозом хронический вирусный гепатит С. 81,8% детей были инфицированы перинатально, и имели стаж течения заболевания более 10 лет. Исследуемая группа включала 46% девочек и 54% мальчиков. 6 пациентов имели избыточную массу тела, у 4-х диагностирована неалкогольная жировая болезнь печени.

У 63% детей уровень печеночных трансаминаз на момент исследования не превышал референтных значений, у 30% была отмечена минимальная биохимическая активность (в пределах 2–5 норм), в 6% случаев уровень трансаминаз составил 5–10 норм, что свидетельствовало о выраженной активности процесса (табл. 1).

29 пациентам была проведена эластография печени для оценки степени фиброза. Были получены следующие результаты: у 24% больных диагностирован фиброз 1 степени (F1 по METAVIR), у 20,7% — начальные признаки фиброза (F0–1), у 54% — на момент исследования плотность печеночной ткани не превышала 5,9 кПа (F0) (табл. 2). У 3-х пациентов был выявлен стеатоз печени 2–3 стадии.

Всем детям после соответствующей подготовки был проведен водородный дыхательный тест с лактулозой. По результатам исследования, синдром избыточного бактериального роста в тонком кишечнике был выявлен у 81,8% пациентов. При этом диспепсические расстройства (жалобы на периодические боли в животе, тошноту, вздутие) отмечались лишь в трети случаев.

В результате корреляционного анализа данных, связи между развитием СИБР и степенью цитолитической активности хронического гепатита С у исследуемой группы больных выявлено не было (значение χ^2 -критерия составило 0,914; критическое значение χ^2 при уровне значимости $p \leq 0,05$ составляет 5,991; связь между факторным и результативным признаками статистически не значима, уровень значимости $p > 0,05$ ($p = 0,634$) (табл. 1).

Также не была отмечена взаимосвязь избыточного бактериального обсеменения и степени фиброза в ткани печени (χ^2 -критерий = 0,219; критическое значение χ^2 при уровне значимости $p \leq 0,05$ составляет 3,841; связь между факторным и результативным признаками статистически не значима, уровень значимости $p > 0,05$ ($p = 0,640$) (табл. 2).

Заключение

По результатам проведенного исследования можно сделать вывод, что у пациентов с ХГС в подростковом возрасте СИБР развивается значительно ча-

Таблица 1. Связь между развитием СИБР и степенью цитолитической активности хронического гепатита С у подростков в возрасте 12–17 лет

Table 1. Relationship between the development of Bacterial overgrowth syndrome and the degree of cytolytic activity of chronic hepatitis C in adolescents aged 12–17 years

Факторный признак	Биохимическая активность (уровень АЛТ)			Сумма
	норма	2–5 норм	Более 5 норм	
СИБР (+)	13	12	2	27
СИБР (-)	4	2	0	6
Всего	17	14	2	33

Таблица 2. Связь между развитием СИБР и степенью выраженности фиброза печени при хроническом гепатите С у подростков в возрасте 12–17 лет

Table 2. Relationship between the development of Bacterial overgrowth syndrome and the severity of liver fibrosis in chronic hepatitis C in adolescents aged 12–17 years

Факторный признак	Степень фиброза		Сумма
	Нет фиброза (F0)	Фиброз 1 степени (F1)	
СИБР (+)	16	7	23
СИБР (-)	4	1	5
Всего	20	8	28

ще, чем у взрослых (81,8% против 40–60%). Вероятно, высокий процент встречаемости измененной микробиоты связан с нерациональным питанием подростков в виде повышенного потребления продуктов, обогащенных насыщенными жирными кислотами и легкоусвояемыми сахарами, а также наличием сопутствующей гастропатологии. Тем не менее, в отличие от аналогичных исследований на взрослых, в нашей работе данных о взаимосвязи между наличием СИБР и активностью хронического гепатита в исследуемой группе получено не было. Не отмечено ни более значимого повышения активности печеночных трансаминаз, ни более высоких темпов формирования фиброза печени у пациентов с сопутствующим СИБР. Можно предположить, что данная патогенетическая связь (ось «кишечник-печень») устанавливается в случае значительных фибротических изменений в печеночной ткани, а в детском возрасте эти изменения минимальны. С учетом имеющихся данных об отягчающем влиянии СИБР на течение ХГС у взрослых, представляется целесообразным рекомендовать своевременное проведение курса терапии, направленной на коррекцию микробиоты тонкого кишечника у подростков. Опираясь на полученные нами данные о чрезвычайно высокой распространенности СИБР у подростков, можно рекомендовать проведение данной терапии на регулярной основе в качестве профилактического мероприятия.

Литература/References:

1. Ардатская М. Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания. Ремедиум Приволжье. 2017; 9:159. [Ardatskaya M.D. Syndrome of bacterial overgrowth and impaired digestion and absorption. *Remedium. Privolzh'ye*. 2017; 9:159. (In Russ)]
2. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2020 Feb; 115(2):165–178. doi: 10.14309/ajg.0000000000000501. PMID: 32023228.
3. Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, Förstl M, Rejchrt S, Kvetina J, Vorisek V, Kopacova M. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol*. 2010 Jun 28; 16(24):2978–90. doi: 10.3748/wjg.v16.i24.2978.
4. Ильченко А. А., Мечетина Т. А. Диагностика и лечение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. ЭИЖ. 2010; (3). [Ilchenko A.A., Mechetina T.A. Diagnostics and treatment of the syndrome of bacterial overgrowth in the small intestine. *EiKG*. 2010; (3). (In Russ)]
5. Немцов Л. М. Синдром избыточного бактериального роста в кишечнике при заболеваниях печени. Здоровоохранение (Минск), 2015; (4):26–34. [Nemtsov L.M. Syndrome of bacterial overgrowth in the intestine with liver disease. *Zdravookhraniye=Healthcare* (Minsk), 2015; (4): 26–34. (In Russ)]
6. Ghosh G, Jesudian AB. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients With Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2019 Mar-Apr; 9(2):257–267. doi: 10.1016/j.jceh.2018.08.006.
7. Вялов С. С. Синдром избыточного бактериального роста: особенности патогенеза иммунных нарушений. РМЖ. 2014; (15): 1083. [Vyalov S.S. Syndrome of bacterial overgrowth: features of the pathogenesis of immune disorders. *RMZH*. 2014; (15):1083. (In Russ)]
8. Agustín Albillos 1, Andrea de Gottardi 2, María Rescigno 3 The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol*. 2020 Mar; 72(3):558–577. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.003.
9. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018 Aug; 69(2):461–5112.
10. Giuseppe Indolfi, 1 Elisa Bartolini, 1 Biagio Olivito, and Massimo Resti. Autoimmunity and extrahepatic manifestations in treatment-naïve children with chronic hepatitis. Hindawi Publishing Corporation. *Clinical and Developmental Immunology*. Volume 2012, Article ID 785627 doi:10.1155/2012/785627 *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2016 Jun; 19(2): 83–95.
11. Indolfi, G., Easterbrook, P., Dusheiko, G., El-Sayed, M. H., Jonas, M. M., Thorne, C., Penazzato, M. (2019). Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*. 2019.
12. Диагностика и лечение хронических гепатитов у детей. Медицинское пособие. Горячева Л.Г., Рогозина Н.В., Шилова И.В., Карев В.Е., Грешнякова В.А. СПб, 2016. [Diagnostics and treatment of chronic hepatitis in children. Medical benefit. Goryacheva L.G., Rogozina N.V., Shilova I.V., Karev V.E., Greshnyakova V.A. SPb, 2016. (In Russ)]
13. Ridlon J.M., J.M. Alves, P.B. Hylemon, J.S. Bajaj. Cirrhosis, bile acids and gut microbiota: unraveling a complex relationship. *Gut Microbes*. 2013; 4(5):382–387.
14. Preveden T., E. Scarpellini, N. Milie et al. Gut microbiota changes and chronic hepatitis C virus infection. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. 2017; 11(9):813–819.
15. Жданов К.В., Гусев Д.А., Захаренко С.М., Козлов К.В., Сигидаев А.С., Куртуков М.В., Сукачев В.С. Синдром избыточного бактериального роста у больных хроническим гепатитом С. Журнал инфектологии. 2011; 3(4):98–101. [Zhdanov K.V., Gusev D.A., Zakharenko S.M., Kozlov K.V., Sigidaev A.S., Kurtukov M.V., Sukachev V.S. Syndrome of bacterial overgrowth in patients with chronic hepatitis C. *Zhurnal Infekologii=Journal of Infectology*. 2011; 3 (4): 98-101. (In Russ)] https://doi.org/10.22625/2072-6732-2011-3-4-98-101
16. Сукачев В.С. Оценка морфофункционального состояния тонкой кишки у больных хроническим гепатитом С: Автореф. дис. ... к.м.н. СПб, 2012: 26. [Sukachev V.S. Assessment of the morphofunctional state of the small intestine in patients with chronic hepatitis C: Author's abstract. dis. ... Ph.D. SPb, 2012: 26. (In Russ)]
17. Карякин С.С. Оценка функционального состояния кишечника у больных хроническим гепатитом С с избыточной массой тела: Автореф. дис. ... к.м.н. СПб, 2019. [Karjakin S.S. Assessment of the functional state of the intestine in overweight patients with chronic hepatitis C: Author's abstract. dis. ... Ph.D. SPb, 2019. (In Russ)]
18. Milosevic I, Vujovic A, Barac A, Djelic M, Korac M, Radovanovic Spurnic A, Gmizic I, Stevanovic O, Djordjevic V, Lekic N, Russo E, Amedei A. Gut-Liver Axis, Gut Microbiota, and Its Modulation in the Management of Liver Diseases: A Review of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 17; 20(2):395. doi: 10.3390/ijms20020395.

Статья поступила 09.12.2020

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.
Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported