

# Роль кишечной микробиоты в развитии дисфункции желчевыводящей системы у детей

КОВАЛЕВА О. В.<sup>1,2</sup>, ЛИТЯЕВА Л. А.<sup>1</sup>, ЖИЛЕНКОВА О. Г.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России

<sup>2</sup>ООО Медицинский центр «Диметра», Оренбург

<sup>3</sup>Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия

**Цель:** изучить состояние кишечной и билиарной микробиоты у детей с дисфункцией кишечника и желчного пузыря и определить особенности компонентного состава билиарной микробиоты. **Методы:** Проведено обследование 20 детей с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Определяли наличие синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке (с помощью водородного дыхательного теста (ВДТ) с лактулозой), микробные маркеры кишечной и билиарной микробиоты (методом газовой хромато-масс-спектрометрии). Также проводили микроскопию желчи (фазово-контрастная световая микроскопия), полученной при дуоденальном зондировании. **Результаты:** У всех детей с СРК верифицирован СИБР в тонкой кишке, с недостаточностью функции илеоцекального клапана у половины из них, ассоциированный с гипомоторной дискинезией желчного пузыря. При микроскопии желчи было обнаружено большое количество кристаллов и лейкоцитов. Исследование микробных маркеров кишечной и билиарной микробиоты у всех детей с СРК и СИБР выявило избыточный бактериальный ассоциативный рост грамотрицательных условно-патогенных бактерий (УПБ) в совокупности с вирусами семейства *Herpes*. Регистрировалось повышение уровня липополисахаридов (ЛПС) (превышение нормы в 2 раза) и дефицит микробных маркеров основных групп микроорганизмов (анаэробных бактерий), отвечающих за процессы метаболизма в энтерогапатической циркуляции (плазмалоген менее 50 мкг/мл). В желчи выявлен избыточный рост 28 видов УПБ в диагностически значимых концентрациях, сопряженных с гипомоторной дисфункцией желчного пузыря и литогенностью желчи.

**Заключение:** Установлено нарушение билиарной микробиоты с увеличением пропорции грамотрицательных условно-патогенных бактерий, спектр которых был близок к таковому кишечника и сопряженность их с дискинезией кишечника и желчевыводящих путей.

**Ключевые слова:** микробиота кишечника, микробиота желчи, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, дети

## The role of intestinal microbiota in the development of dysfunction of the biliary system in children

Kovaleva O. V.<sup>1,2</sup>, Lityaeva L. A.<sup>1</sup>, Zhilenkova O. G.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Orenburg, Russia

<sup>2</sup>Medical Center «Dimetra», Orenburg

<sup>3</sup>Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. N. Gabrichevsky Rospotrebnadzor, Russia

**Objective:** to study the state of the intestinal and biliary microbiota in children with intestinal and gallbladder dysfunction and to determine the features of the component composition of the biliary microbiota. **Methods:** We examined 20 children with irritable bowel syndrome (IBS). The presence of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) syndrome was determined (using a hydrogen breath test with lactulose), microbial markers of the intestinal and biliary microbiota (using gas chromatography-mass spectrometry). We also performed microscopy of bile (phase-contrast light microscopy) obtained through duodenal intubation. **Results:** In all children with IBS, SIBO was verified in the small intestine, with insufficiency of the ileocecal valve in half of them, associated with hypomotor dyskinesia of the gallbladder. Microscopy of the bile revealed a large number of crystals and leukocytes. A study of microbial markers of intestinal and biliary microbiota in all children with IBS and SIBO revealed excessive bacterial associative growth of gram-negative opportunistic bacteria in combination with viruses of the *Herpes* family. An increase in the level of lipopolysaccharides (2 times higher than normal) and a deficiency of microbial markers of the main groups of microorganisms (anaerobic bacteria) responsible for metabolism processes in the enterohepatic circulation (plasmalogen less than 50 µg/ml) were recorded. Excessive growth of 28 species of opportunistic bacteria was detected in bile in diagnostically significant concentrations associated with hypomotor dysfunction of the gallbladder and lithogenicity of bile. **Conclusion:** A violation of the biliary microbiota was established with an increase in the proportion of gram-negative opportunistic bacteria, the spectrum of which was close to that of the intestine and their association with intestinal and biliary dyskinesia.

**Keywords:** intestinal microbiota, bile microbiota, small intestinal bacterial overgrowth (SIBO), children

**Для цитирования:** Ковалева О.В., Литяева Л.А., Жиленкова О.Г. Роль кишечной микробиоты в развитии дисфункции желчевыводящей системы у детей. Детские инфекции. 2024; 23(1):18-24. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-1-18-24

**For citation:** Kovaleva O.V., Lityaeva L.A., Zhilenkova O.G. The role of intestinal microbiota in the development of dysfunction of the biliary system in children. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(1):18-24. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-1-18-24

### Информация об авторах:

Ковалёва Оксана Васильевна (Kovaleva O.), к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней ОрГМУ; oksana\_kovaleva\_73@list.ru; <https://orcid.org/https://orcid.org/0000-0003-3701-7175>

Литяева Людмила Алексеевна (Lityaeva L.), д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней ОрГМУ; lityaeva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6695-219X>

Жиленкова Ольга Геннадьевна (Zhilenkova O.), к.б.н., ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории биологии бифидобактерий МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского; o.g.zhilenkova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3206-6648>

Микрофлора пищеварительного тракта, будучи первичной мишенью приложения любых соединений экзогенного и эндогенного происхождения, находится во взаимосвязи с печенью через энтерогапатическую систему. Увеличение пропорции грамотрицательных условно-патогенных бактерий при дисбалансе

кишечной микробиоты ведет к значительному накоплению в просвете кишечника эндотоксинов. Последние, нарушая кишечный барьер, проникают через слизистую оболочку кишечника в местную систему кровоснабжения, а затем через воротную систему в печень.

Кишечная микробиота в процессе кишечно-печеночной рециркуляции способна осуществлять биотрансформацию желчных кислот, холестерина, стероидных гормонов в различные метаболиты. Первичные желчные кислоты (ЖК) (холевая, хенодезоксихолевая) синтезируются из холестерина. Они конъюгируются с глицином и таурином, превращаясь в гликохолевую и в гликохенодезоксихолевую или таурохолевую (таурохенодезоксихолевую) кислоты [1, 2, 3]. Конъюгированные ЖК по билиарным протокам попадают в желчный пузырь, где концентрируются в ответ на поступление пищи с желчью, затем попадают в двенадцатиперстную кишку, где эмульгируют пищевые жиры.

Кишечная микробиота, способствуя деконъюгированию, дегидрированию, дегидроксилированию в дистальном отделе тонкой кишки и в толстой кишке, изменяет химическое разнообразие ЖК [4].

ЖК выполняют принципиально важные функции. К ним относятся выведение многих продуктов метаболизма (холестерин и билирубин) из организма через фекалии, абсорбция и переваривание липидов и жирорастворимых витаминов в кишечнике и вместе с иммуноглобулином А, секретиром эпителием желчных протоков, обладают антимикробными свойствами, которые ингибируют рост и адгезию бактерий, тем самым защищая от инфекций в билиарном тракте.

Установлена важная роль кишечной микробиоты не только в образовании вторичных ЖК, но и в качестве регулятора синтеза первичных ЖК в печени [5]. В присутствии кишечной микробиоты уровень ЖК в желчном пузыре снижается. Наличие кишечной микробиоты увеличивает гидрофобность пула ЖК и генерирует их профили.

Кишечные бактерии регулируют метаболизм желчных кислот посредством активности гидролазы желчных солей, деконъюгирующей желчные кислоты и активности 7 альфа-дегидроксилазы, превращающей первичные желчные кислоты во вторичные [6]. Ферментативная активность этого феномена существует только в ограниченном количестве кишечных бактерий, принадлежащих к роду *Clostridium* spp. [7], повышенное содержание которых может привести к более высокому уровню вторичных ЖК, связанных с более высокой секрецией желчного холестерина. Это способствует повышению литогенности желчи и образованию желчных камней.

Желчный пузырь также, как и кишечник, содержит сложную микробиоту, а слизистая оболочка его служит химическим, механическим и иммунологическим барьером, препятствующим контаминации желчного пузыря условно-патогенными и патогенными бактериями из верхних отделов ЖКТ. Препятствие потоку желчи (сужение желчных протоков по разным причинам) негативно отражается на микробиоте как кишечной, так и билиарной, что повышает проницаемость слизисто-эпителиального барьера и восприимчивость к инфекциям [8, 9].

Роль кишечной микробиоты в функционировании энтерогепатической системы определяет актуальность ис-

следования её роли в развитии дискинезии кишечника и желчевыводящей системы.

**Цель:** изучить состояние кишечной и билиарной микробиоты у детей с дисфункцией кишечника и желчного пузыря и определить особенности компонентного состава билиарной микробиоты.

## Материалы и методы исследования

Проведено клиничко-лабораторное наблюдение 20 детей с диагнозом синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Для подтверждения диагноза, помимо клиничко-анамнестических данных, было проведено лабораторное исследование, включающее общий анализ крови, общий анализ мочи, копрограмму, исследование кала на яйца глистов и простейших, УЗИ внутренних органов.

Для выявления синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) проводился водородный дыхательный тест с лактулозой с использованием прибора Gastrolyzer-2, производства Bedfont scientific LTD (Великобритания). За 12 ч до исследования детям запрещали прием пищи для минимизации базовой экскреции водорода. Тест проводили натощак, измеряли исходную концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе, затем через каждые 20 мин в течение 3 ч после пероральной нагрузки раствором лактулозы (1 г/кг, не более 20 г) в 100 мл воды. Использовали препарат Дюфалак, содержащий лактулозу 667 мг в 1 мл. Концентрацию водорода измеряли в показателях ppm. Критериями СИБР были: увеличение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе (>10 ppm) в течение первых 40–60 мин исследования и ускорение «пика» его нарастания.

С целью выявления видового состава микробиоты тонкой кишки использовался метод газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) мазков крови с определением профиля микробных маркеров (ФС2010/038 от 24.02.2010) в лаборатории бифидобактерий ФБУН МНИЦЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора. Исследовали видовой состав и количественное содержание микробиоты кишечника с определением микробных маркеров в крови, показатели эндотоксина и плазмалогена, отражающего дефицит анаэробных бактерий, играющих важную роль в образовании вторичных ЖК. Помимо этого, определяли соотношение бактерий групп *Firmicute/Bacteroides*, количественное содержание основных групп нормобиоты.

Для выявления функции желчного пузыря, изучения состава желчи, исключения паразитарных инвазий у 6 из 20 детей было проведено дуоденальное зондирование с микроскопией желчи и проведением исследования мазка желчи методом ГХ-МС. Проведение дуоденального зондирования выполнялось по стандартной методике. В качестве желчегонного средства использовался раствор сорбита. Для изучения морфологической картины пузырной желчи применялся метод микроскопии. Желчь порции «В» в объеме 3 мкл наносилась в виде капли на поверхность обезжиренного шлифованного кварцевого стекла, высушивалась при комнатной температуре 25°C в течение суток. Просмотр препаратов

производили методом фазово-контрастной световой микроскопии, а также с использованием иммерсионной микроскопии при помощи микроскопа Axiostar plus (K. Zeiss, Германия) (объективы  $\times 10$  и  $\times 100$ ).

О видовом составе микробиоты желчи судили по профилю микробных маркеров, определенных с помощью ГХ-МС, с последующей реконструкцией состава и структуры микробного сообщества с помощью программ автоматического анализа и обработки данных [10]. В основе метода — высокоточное определение специфических маркерных молекул, входящих в состав клеточных липидов микроорганизмов, а также являющихся их специфическими метаболитами. Исследования проведены в лаборатории бифидобактерий ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора (г. Москва). Для количественного видового анализа микробных сообществ использовали 50 мг лиофилизированного биоматериала. Содержание индивидуальной жирной кислоты рассчитывали как процент от общего количества жирных кислот [11]. Высушенный биоматериал (желчь порции «А») подвергали кислотному метанолизу при температуре  $80^{\circ}\text{C}$  в течение 50 минут, при котором молекулярные маркеры высвобождаются из сложных липидов микроорганизмов и других клеток образца в виде метиловых эфиров и диметилацеталей. Продукты экстрагировали гексаном и подвергали дериватизации для улучшения хроматографической подвижности гидроксикислот и стеролов. На этапе пробоподготовки в пробу вводили внутренний стандарт — дейтерированная тридекановая кислота, по которому в дальнейшем проводили количественный расчет. С помощью автосемплера вводили 2 мкл пробы в газовый хроматограф «МАЭСТРО ГХ — 7820 А» с селективным масс-детектором ионов 5975 series MSD Agilent Technologies Inc (США).

Селективно регистрировали специфические ионы, характерные для маркерных соединений, в избранных интервалах времени (режим регистрации выбранных ионов, Single Ion Monitoring, SIM). Суммарно в режиме SIM регистрируются 37 спектральных линий (масс-ионов), которые перекрывают 150 таксономически значимых маркеров микроорганизмов [11].

## Результаты и их обсуждение

Дети обратились в ООО «Медицинский центр «Диметра» с жалобами на периодические боли в животе (100%), боли в правом подреберье (90%), метеоризм (70%), избирательный аппетит (60%), запоры (урежение дефекаций до 2–3 раз в неделю) (50%), периодически возникающий частый, жидкий, непереваренный стул (30%), сочетание запоров и диареи (20%), кожные высыпания (30%). Дети были в возрасте 7–14 лет. Мальчиков — 14, девочек — 6.

У всех детей данные жалобы возникли в течение последних двух лет, развивались постепенно.

Из анамнеза жизни известно, что все дети были из группы высокого риска по развитию инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ). Отягощенный акушерский анамнез (ОАА): перенесенные мед. аборт, выкидыши на ранних сроках, замершие беременности были

у 20% матерей. Беременность у женщин протекала на фоне анемии легкой степени тяжести (70%), раннего токсикоза (100%), угрозы прерывания (30%), гестоза (60%), ОРВИ (30%) (рис. 1). Роды произошли в срок 39–40 недель, были физиологичными, без осложнений. Стимуляцию родовой деятельности получали 10% матерей.

Дети родились с нормальными весо-ростовыми показателями (вес  $3400 \pm 300$  г, рост  $53 \pm 2$  см), с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов (12 детей), 8/8 баллов (8 детей).

Следует отметить, что у всех детей со 2–3 дня жизни возникла физиологическая желтуха, которая сопровождалась повышением билирубина в среднем  $127 \pm 28$  мкмоль/л за счет непрямой фракции и имела пролонгированное течение (более 1 месяца). Помимо этого, с первых дней жизни у них регистрировались функциональные нарушения кишечника в виде метеоризма (100%), кишечных колик (100%), запоров (30%), у 10% детей имела место вторичная лактазная недостаточность.

Дети находились на грудном вскармливании до 6–8 месяцев (50%), до 1 года (30%), до 1 года 6 месяцев (20%). У 30% детей с 6–8 месяцев жизни стали регистрироваться проявления атопического дерматита.

При объективном осмотре было выявлено, что все пациенты были нормального телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы у половины из них (50%) были сухими, бледноватыми (30%), с элементами аллергической сыпи (30%).

При пальпации живота отмечалась болезненность в околопупочной области (100%), правой и левой подвздошных областях (50%), в правом подреберье (10%). Язык почти у всех детей (90%) был обложен бело-серым налетом у корня, у 10% был «географическим».

У половины детей стул был нерегулярный — 2–3 раза в неделю, дефекация сопровождалась натуживанием, болезненными ощущениями, каловые массы имели фрагментированный характер, по Бристольской шкале кала — тип 1, 2. У 30% детей стул был 4–5 раз за сутки, непереваренный, по Бристольской шкале кала — тип 5, 6. У 20% детей отмечалось сочетание запоров и частото кашцеобразного, непереваренного стула. Следует отметить, что после акта дефекации у всех детей отмечалось купирование абдоминальных болей.

Результаты проведенного лабораторного исследования показали, что в общем анализе крови и мочи патологии не было.

Исследование кала на яйца глистов и простейших не выявило наличия паразитарных заболеваний.

В копрограмме у всех детей имела место стеаторея (нейтральный жир + + +), у 60% — амилорея (+ + / + +), у 50% — регистрировались признаки воспаления (слизь + +, лейкоциты до 10–12 в поле зрения), кокки и палочки в большом количестве были у 80% обследованных.

При проведении УЗИ внутренних органов было выявлено утолщение стенок желчного пузыря (100%), ла-

бильный перегиб желчного пузыря (80%), признаки сгущения желчи (60%).

Всем детям проводился водородный дыхательный тест с лактулозой. После первого измерения уровня водорода (натошак) последующий замер производили через 20 минут, затем с интервалом каждые 20 минут, в течение 3 часов.

В результате исследования было выявлено, что базальный уровень водорода в выдыхаемом воздухе у всех детей был в норме (0–2 ppm), регистрировалось повышение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе в течение первых 60 минут исследования более, чем на 10 ppm, что свидетельствовало о ферментации лактулозы бактериями тонкой кишки и о синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Измерение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе каждые 20 минут в течение трех часов показало, что у 50% детей она постоянно нарастала, достигнув пика к 80–100 минуте, что свидетельствует о недостаточности илеоцекального клапана (рис. 2).

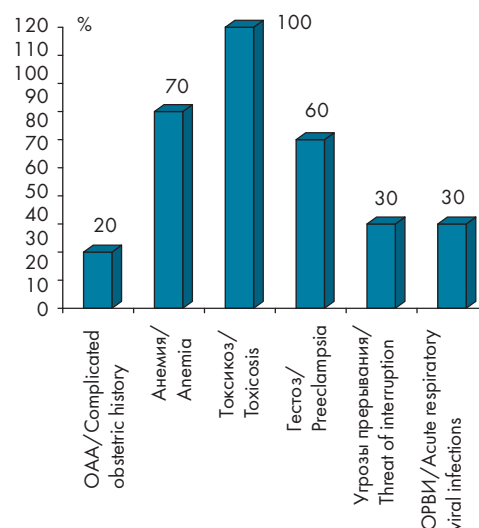
У других 50% детей концентрация водорода снизилась до базального уровня к 80-й минуте, затем на 120-й она вновь повысилась более, чем на 10 ppm, что свидетельствовало о полноценной функции илеоцекального клапана, нормальном времени оро-цекального транзита и ферментации лактулозы микрофлорой толстого отдела кишечника (рис. 3).

У большинства детей (60%) во время исследования субъективно появились жалобы на вздутие живота и жидкий стул, у 10% были жалобы на слабость и головную боль. Эти симптомы также свидетельствовали в пользу синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

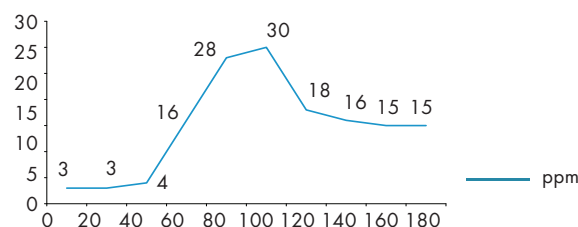
С учетом жалоб на изменение частоты стула у части пациентов (30%) до 4 и более раз за сутки, у другой части (50%) — количество дефекаций было менее 2–3 раз в неделю, у всех детей нарушение формы и консистенции каловых масс, наличие абдоминальных болей с частотой 1–2 раза в неделю в течение последних 6 месяцев, связь этих болей с актом дефекации и улучшение состояния пациентов после акта дефекации, периодически возникающий синдром метеоризма, а также на основании отсутствия патологических изменений в общем анализе крови и наличия в копрограмме признаков воспаления (слизь ++, лейкоциты до 10–12 в поле зрения), детям был выставлен диагноз СРК с запором (50%), СРК с диареей (30%), смешанного СРК (20%). На основании результатов проведенного водородного дыхательного теста с лактулозой — у всех детей имел место СИБР в тонкой кишке, у половины из них — в сочетании с недостаточностью илеоцекального клапана.

Принимая во внимание периодически возникающие боли в правом подреберье, а также результаты УЗИ желчного пузыря (утолщение стенок желчного пузыря (100%), лабильный перегиб желчного пузыря (80%), признаки сгущения желчи (60%), у детей регистрировались дисфункции желчного пузыря.

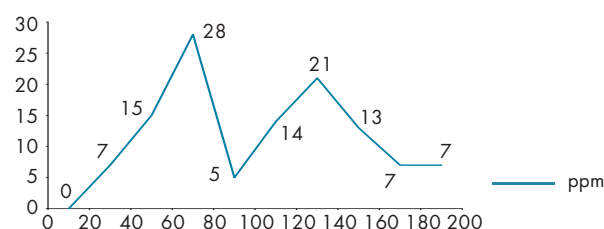
Исследование микробных маркеров микробиоты тонкой кишки методом ГХ-МС показало, что у всех де-



**Рисунок 1.** Антенатальные факторы риска  
**Picture 1.** Antenatal risk factors



**Рисунок 2.** Показатели водорода в выдыхаемом воздухе у детей с СИБР  
**Picture 2.** Hydrogen levels in exhaled air in children with small intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBO)



**Рисунок 3.** Показатели водорода в выдыхаемом воздухе у детей с СИБР и нормальным функционированием илеоцекального клапана  
**Picture 3.** Hydrogen levels in exhaled air in children with small intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBO) and normal ileocecal valve function

тей регистрировался избыточный бактериальный рост условно-патогенных бактерий в ассоциациях от 2 до 15 видов. Наиболее часто регистрировались *Eggertella lenta* (80%), *Staphylococcus aureus* (80%), *Blautia coccoides* (70%), *Clostridium histolyticum* (70%). Реже встречались *Peptostreptococcus anaerobicus* 18623 (30%), *Streptococcus* spp. (30%), *Clostridium tetani* (30%). *Staphylococcus epidermidis* (30%), *Helicobacter pylori* (30%) (табл. 1).

**Таблица 1.** Наиболее частые представители условно-патогенных бактерий в тонкой кишке у детей с СРК и СИБР  
**Table 1.** The most common representatives of opportunistic bacteria in the small intestine in children with irritable bowel syndrome and SIBO

| Название микроорганизма/<br>Name of microorganism | Средний показатель/<br>Average | Максимальный<br>показатель/<br>Maximum indicator | Минимальный<br>показатель/<br>Minimum indicator | Норма/<br>Norm |
|---------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------|
| <i>Eggerthella lenta</i>                          | 162                            | 287                                              | 63                                              | 68             |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                      | 380                            | 594                                              | 255                                             | 120            |
| <i>Blautia coccoides</i>                          | 26                             | 98                                               | 0                                               | 0              |
| <i>Clostridium histolyticum</i>                   | 136                            | 482                                              | 0                                               | 0              |

**Таблица 2.** Показатели количественного уровня представителей нормальной микробиоты тонкой кишки у детей с СРК и СИБР  
**Table 2.** Indicators of the quantitative level of representatives of the normal microbiota of the small intestine in children with IBS and SIBO

| Название микроорганизма/<br>Name of microorganism | Средний<br>показатель/<br>Average | Максимальный<br>показатель/<br>Maximum indicator | Минимальный<br>показатель/<br>Minimum indicator | Норма/<br>Norm |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------|
| <i>Propionibacterium Freudenreichii</i>           | 1430                              | 2488                                             | 296                                             | 4480           |
| <i>Lactobacillus spp.</i>                         | 2124                              | 7463                                             | 0                                               | 6613           |
| <i>Bifidobacterium bifidum</i>                    | 2343                              | 3810                                             | 237                                             | 5067           |
| <i>Eubacterium</i>                                | 3442                              | 5958                                             | 0                                               | 6912           |

Помимо этого, у части детей имели место маркеры избыточного роста *Peptostreptococcus anaerobicus* 17642 (20%), *Pseudomonas aeruginosa* (20%), *Clostridium propionicum* (20%), *Clostridium ramosum* (20%), *Clostridium mucosalis* (20%), *Clostridium perfringens* (20%), *Streptococcus mutans* (20%), *Propionibacterium jensenii* (20%) (рис. 4).

Следует отметить, что у части пациентов обнаруживались маркеры вирусов *Herpes* (30%), Эпштейна-Барр (20%).

У всех обследованных детей было снижение уровня *Propionibacterium freudenreichii* (100%), у большинства (60%) был низкий показатель *Lactobacillus spp.*, у двоих детей маркеры *Lactobacillus spp.* вообще отсутствовали. У 70% обследованных регистрировалось резкое снижение уровня маркеров *Bifidobacterium bifidum*, у 30% имело место снижение *Eubacterium* (табл. 2).

У всех детей было выявлено клинически значимое повышение эндотоксина в крови (более 0,5 нмоль/мл), что является маркером повышения проницаемости кишечной стенки [12]. Почти у всех детей (90%) выявлено снижение плазмалогена (менее 50 мкг/мл), свидетельствующих о нарушении окисления полиненасыщенных жирных кислот и выброса холестерина из клеток [13].

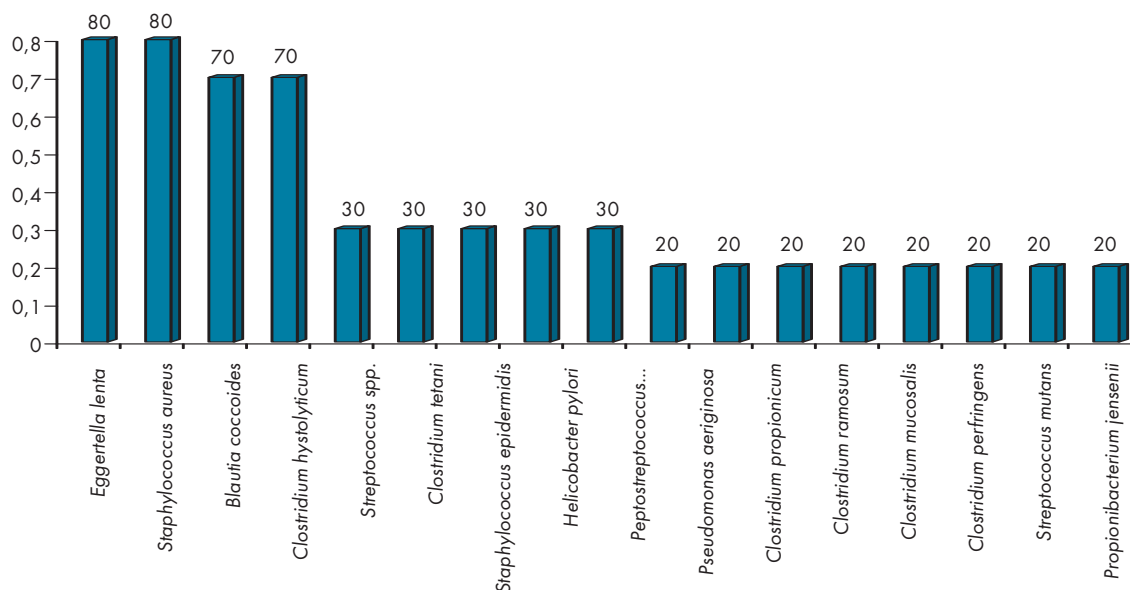
У части детей (30%) было проведено дуоденальное зондирование. В ходе исследования у всех детей было выявлено замедление времени появления желчи порции В (через 30–40 минут после введения раствора сорбита), что говорит о гипомоторной дискинезии желчевыводящих путей, а также регистрировалось увеличение объема желчи порции В, что свидетельствует о гипотонии мышц желчного пузыря.

При макроскопии желчь порции В у этих детей отличалась скоплением большого количества слизи, была вязкой, осадок выпадал в виде хлопьев слизи. Ph желчи порции В была нормальной (в среднем 6,5–7,5). При микроскопии желчи регистрировалось большое количество лейкоцитов, кристаллов.

Исследование желчи методом газовой хромато-масс-спектрометрии выявило превышение количества микробных маркеров в 2 и более раза (относительно нормы) от 13 до 28 видов микроорганизмов. У всех обследованных отмечалось повышение таких бактерий, как *Clostridium histolyticum*/*Str. pneumonia*, *Peptostreptococcus anaerobius* 17642, *Actinomyces spp.*, *Pseudonocardia spp.*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium spp.* (группа *C. tetani*), *Staphylococcus aureus*, *Blautia coccoides*. У 2 детей были выявлены маркеры *Streptococcus spp.*, *Bacillus cereus*, *Peptostreptococcus anaerobius* 18623, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium propionicum*, *Clostridium mucosalis*, *Aspergillus spp.*, *Helicobacter pylori*, *Clostridium perfringens*, *Streptococcus mutans* (анаэробные), *Nocardia asteroides*, Эпштейна-Барр вирус. У одного ребенка выявлялись маркеры *Eggerthella lenta*, *Propionibacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*/*Haemophilus spp.*, *Alcaligenes spp.*, *Rhodococcus*, *Prevotella spp.*, *Chlamydia trachomatis*, *Propionibacterium jensenii*, *Mycobacterium spp.* (рис. 5).

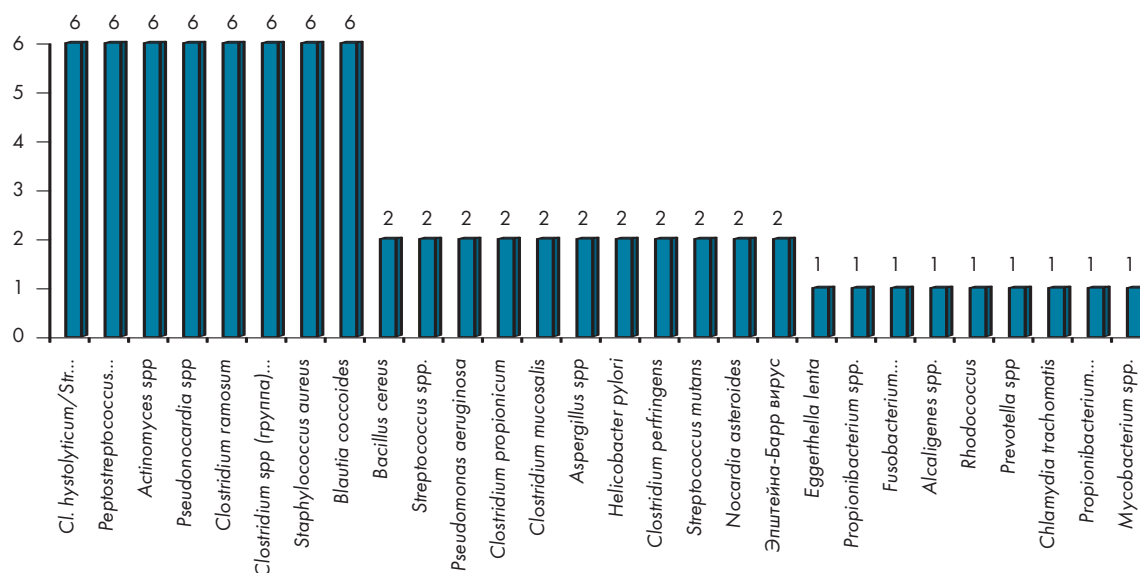
Сопоставление спектра микробных маркеров кишечника и желчи у этих детей показало идентичность состава бактерий тонкой кишки и желчи. Однако спектр микробных маркеров желчи был более разнообразным по сравнению со спектром таковых тонкой кишки.

У детей с синдромом раздраженного кишечника, синдромом избыточного бактериального роста в тон-



**Рисунок 4.** Микробный пейзаж тонкой кишки у детей с СРК и СИБР

**Picture 4.** Microbial landscape of the small intestine in children with irritable bowel syndrome and SIBO



**Рисунок 5.** Микробный пейзаж желчи

**Picture 5.** Microbial landscape of bile

кой кишке выявлена гипомоторная дискинезия желчевыводящих путей, обусловленная дефицитом основных групп микроорганизмов, отвечающих за выполнение ключевых метаболических функций и поддерживающих гомеостаз и барьерную функцию кишечника, разбалансировка которых привела к запуску метаболических нарушений в энтерогепатической системе.

Нарушение синтеза и метаболизма желчных кислот и барьерной функции слизистой оболочки желчного пузыря привело к развитию дисбиотических изменений билиарной микробиоты и повышению литогенности желчи.

## Закключение

Таким образом, результаты исследования показали, что у всех детей группы риска с СРК верифицирован синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке с недостаточностью илеоцекального клапана у половины из них и дискинезией кишечника и желчевыводящих путей.

Нарушения микробиоты кишечника, ассоциированные с повышением проницаемости слизисто-эпителиального кишечного барьера, способствовали контаминации желчного пузыря условно-патогенными бактериями верхних отделов кишечника с развитием дискинезии желчевыводящих путей и нарушением билиарной микробиоты.

## Список литературы:

1. Волюнец Г.В., Хавкин А.И., Скворцова Т.А., Никитин А.В., Маткаш В.В. Болезни печени и кишечный микробиом. Российский педиатрический журнал. 2018; 21(6):366–377. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-6-366-377>
2. Dawson P.A., Karpen S.J. Intestinal transport and metabolism of bile acids. *J Lipid Res.* 2015; 56(6):1085–99.
3. Ridlon JM, Harris SC, Bhowmik S, Kang DJ, Hylemon PB. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria. *Gut Microbes.* 2016; 7(1):22–39.
4. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res.* 2006; 47(2):241–59.
5. Sayin SI, Wahlström A, Felin J, Jäntti S, Marschall HU, Bamberg K et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metab.* 2013; 17(2):225–35.
6. Jones BV, Begley M, Hill C, Gahan CG, Marchesi JR. Functional and comparative metagenomic analysis of bile salt hydrolase activity in the human gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105(36):13580–5.
7. Funabashi M., Grove T. L., Wang M., Varma Y., McFadden M. E., Brown L. C., et al. A metabolic pathway for bile acid dehydroxylation by the gut microbiome. *Nature.* 2020; 582:566–570.
8. Pflughoeft K.J., Versalovic J. Human microbiome in health and disease. *Annu Rev Pathol.* 2012; 7(1):99–122.
9. Ding JW, Andersson R, Soltesz V, Willén R, Bengmark S. The role of bile and bile acids in bacterial translocation in obstructive jaundice in rats. *Eur Surg Res.* 1993; 25:11–9.
10. Баранов В.М., Осипов Г.А., Мухамедиева Л.Н., Белобородова Н.В., Пахомова А.А., Родионова Т.А. Оценка микрoэкологического статуса человека методом хроматомасс-спектрометрии. Новая медицинская технология. МЗ РФ № НЮ-40006, 17.08.2009.
11. Попов Д.А., Овсиенко С.Т., Осипов Г.А., Вострикова Т.Ю. Ускоренный способ идентификации возбудителей бактериемий с применением метода газовой хромато-масс-спектрометрии. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; 5:54–58.
12. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С., и соавт. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Журнал Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(1):202.
13. Полякова С.И., Засурцев Г.В., Паршина П.В., Кобринский Б.А. Перспективы диагностики и лечения дефицита плазмалогенов. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66(4):14–24.

## References:

1. Volyneec G.V., Havkin A.I., Skvortcova T.A., Nikitin A.V., Matkash V.V. Liver diseases and intestinal microbiome. *Russkij Pediatricheskij zhurnal=Russian Pediatric Journal.* 2018; 21(6):366–377. (in Russ.) <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-6-366-377>
2. Dawson P.A., Karpen S.J. Intestinal transport and metabolism of bile acids. *J Lipid Res.* 2015; 56(6):1085–99.
3. Ridlon JM, Harris SC, Bhowmik S, Kang DJ, Hylemon PB. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria. *Gut Microbes.* 2016; 7(1):22–39.
4. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res.* 2006; 47(2):241–59.
5. Sayin SI, Wahlström A, Felin J, Jäntti S, Marschall HU, Bamberg K et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metab.* 2013; 17(2):225–35.
6. Jones BV, Begley M, Hill C, Gahan CG, Marchesi JR. Functional and comparative metagenomic analysis of bile salt hydrolase activity in the human gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105(36):13580–5.
7. Funabashi M., Grove T. L., Wang M., Varma Y., McFadden M. E., Brown L. C., et al. A metabolic pathway for bile acid dehydroxylation by the gut microbiome. *Nature.* 2020; 582:566–570.
8. Pflughoeft K.J., Versalovic J. Human microbiome in health and disease. *Annu Rev Pathol.* 2012; 7(1):99–122.
9. Ding JW, Andersson R, Soltesz V, Willén R, Bengmark S. The role of bile and bile acids in bacterial translocation in obstructive jaundice in rats. *Eur Surg Res.* 1993; 25:11–9.
10. Baranov V.M., Osipov G.A., Muhamedieva L.N., Beloborodova N.V., Pahomova A.A., Rodionova T.A. Assessment of human microecological status using gas chromatography-mass spectrometry. *New medical technology. Ministerstvo zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii* № NYU-40006, 17.08.2009 (in Russ.)
11. Popov D.A., Ovsienko S.T., Osipov G.A., Vostrikova T.YU. An accelerated method for identifying bacteremia pathogens using the gas chromatography-mass spectrometry method. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika=Clinical Laboratory Diagnostics.* 2013; 5:54–58. (in Russ.)
12. Simanenkova V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S., et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national consensus. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika=Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021; 20(1):202. (in Russ.)
13. Polyakova S.I., Zasurev G.V., Parshina P.V., Kobrinskij B.A. Prospects for diagnosis and treatment of plasmalogen deficiency. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii=Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2021; 66(4):14–24. (in Russ.)

Статья поступила 28.12.23

**Конфликт интересов:** Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflicts of interest, financial support, which should be reported