

О.Ю. Белоусова, д.м.н., профессор кафедры педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Клиническая составляющая толстокишечного дисбиоза у детей

Одним из наиболее обсуждаемых вопросов современной гастроэнтерологии (не только педиатрической) является дисбиоз кишечника, распространенность и клиническая значимость которого, по мнению отечественных педиатров, возводятся в ранг серьезной общепедиатрической проблемы. При этом не может не обратить на себя внимание непреложный факт – подход отечественных педиатров и терапевтов, а также зарубежных специалистов к определению самого понятия «дисбиоз» и к необходимости коррекции дисбиотических изменений значительно отличаются.

Прежде всего, необходимо отметить, что в Международной классификации болезней 10-го пересмотра рубрика «дисбактериоз кишечника» отсутствует и клинические проявления, связываемые в нашем представлении с дисбиозом кишечника (периодические схваткообразные боли по ходу толстой кишки, метеоризм, расстройства стула со склонностью к поносу, запору или их чередование) расцениваются как проявления синдрома раздраженного кишечника (СРК). В предложенных Международной рабочей группой по изучению функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта критериях (Римские критерии 3) выделяются рубрики: для новорожденных и детей раннего возраста (группа G) – функциональная диарея (G5), функциональный запор (G7); для старших детей и подростков (группа H) – синдром раздраженного кишечника (H2b), функциональный запор (H3), в контексте которых и рассматривается кишечный дисбиоз.

Более того, если в странах СНГ под дисбиозом кишечника подразумеваются изменения микробной флоры преимущественно толстой кишки, то за рубежом выделяют преимущественно дисбиоз тонкой кишки, именуемый синдромом «избыточного роста бактерий», «избыточного размножения бактерий или «избыточного микробного обсеменения».

Исходя из факторов, способствующих возникновению синдрома избыточного роста бактерий и механизмов его развития, следует признать, что для педиатрической практики он имеет меньшее значение, чем дисбиоз кишечника применительно к толстой кишке: наиболее реальными причинами развития синдрома избыточного бактериального роста являются состояния, редкие в педиатрической практике – резекция илеоцекального клапана с последующим забросом содержимого толстой кишки в тонкую, резекция кишки с наложением анастомозов бок в бок, желудочно-толстокишечные или тонко-толстокишечные свищи, стриктуры кишечника при болезни Крона, радиационном энтерите и т.д.

В то же время отождествление термина «синдром избыточного роста бактерий» с понятием «дисбиоз кишечника», как это нередко встречается в современной отечественной литературе, безусловно, неверно. Синдром избыточного роста бактерий можно рассматривать лишь как частный случай дисбиоза кишечника, принимая во внимание при этом, что дисбиоз толстой кишки это не увеличение, а угнетение роста микробов, прежде всего нормальной микрофлоры. Объединяющим же оба понятия обстоятельством является вторичность, признаваемая подавляющим большинством исследователей.

В этом плане уместно привести высказывание известного российского гастроэнтеролога Я.С. Циммермана: «Учение о микробиоценозе (эубиозе и дисбиозе) толстой кишки и его роли в жизнедеятельности человеческого организма

в норме и патологии, созданное выдающимися учеными И.И. Мечниковым и А.Ф. Билибиним, не признается некоторыми современными представителями медицинской науки. Отечественная наука вправе гордиться учением о толстокишечном нормо- и дисбиозе, но вместо этого нам настоятельно рекомендуют отказаться от него в пользу сравнительно недавно предложенного за рубежом «синдрома избыточного бактериального роста», который не может служить ему альтернативой хотя бы потому, что относится к патологии тонкой (а не толстой) кишки и имеет иное патофизиологическое и клиническое значение».

Дисбиоз кишечника в большинстве случаев вторичен и на начальных этапах может не иметь четких кишечных проявлений, однако даже легкие степени кишечного дисбиоза, часто не имеющие клинического эквивалента, негативно сказываются на состоянии макроорганизма, снижая его общую резистентность и сопровождаясь метаболическими и пищеварительными дисфункциями.

Микрофлора ребенка обладает огромным биологическим потенциалом, способным обеспечить полную защиту организма и его метаболическую поддержку.

Вместе со слоем слизи, секреторными иммуноглобулинами сапрофитная микрофлора составляет надэпителиальный защитный слой, защищающий слизистую оболочку от физической и химической агрессии, а также от патогенных микроорганизмов, бактериальных токсинов и паразитов. Низкомолекулярные метаболиты сахаролитической микрофлоры, в первую очередь короткоцепочечные жирные кислоты, способны ингибировать рост сальмонелл, дизентерийных шигелл, многих грибов, предотвращают адгезию потенциально патогенных бактерий к эпителию и дают возможность индигенным микроорганизмам заселять соответствующие экологические ниши. Обсуждается возможность микрофлоры перехватывать и выводить вирусы. Для повышения эффективности деятельности надэпителиального слизистого слоя вполне оправдано назначение цитомукопротекторов, которые формируют комплексные связи с муцинами слизи, секреторируемой слизистой оболочкой кишечника.

Детоксикационная способность индигенной кишечной микрофлоры сопоставима с детоксикационной способностью печени: оба органа участвуют в процессах печеночно-кишечной рециркуляции различных органических и неорганических соединений. Процессы кишечного метаболизма протекают с доминированием реакции гидролиза и восстановления, печеночного – окисления и синтеза с образованием водорастворимых продуктов.

Среди факторов, приводящих к повреждению кишечного барьера, детоксикационной функции микрофлоры и развитию дисбактериоза одно из первых мест занимает антибиотикотерапия.

По многочисленным исследованиям, уже на третий день применения антибиотиков в организме развивается дисбиоз. Антибиотики угнетают пептидазную и дисахаридазную активность эритроцитов, способствуя развитию синдрома мальабсорбции, прямо или косвенно воздействуют на слизистую оболочку кишечника, вызывая воспаление или нарушая слой нормальной микрофлоры, иммуноглобулина В и слизи. Развитию дисбиоза на фоне антибиотикотерапии, безусловно, способствуют стрессовые состояния, иммунодефицит, интоксикации. Факторами риска являются преморбидный фон, характер вскармливания, пищевая сенсibilизация. Не трудно убедиться, что многие из этих факторов имеют место при развитии гастродуоденальной патологии.

Термин «дисбиоз» предпочтительнее термина «дисбактериоз». Дисбиоз – это состояние экосистемы (зубиоза), при котором имеет место нарушение функций всех ее компонентов: макроорганизма, его резидентной микрофлоры (причем не только бактерий, но и грибов рода *Candida*), среды их обитания, а также механизмов взаимодействия. Поэтому в клинической практике целесообразно использовать термины «дисбиоз толстой кишки» и «дисбиоз тонкой кишки». Эти изменения в большинстве случаев вторичны; может быть, по этой причине ни один из рассматриваемых терминов не отражен в МКБ-10.

Клиника. Клиническая симптоматика различных проявлений толстокишечного дисбиоза у детей обычно включает боль в животе, чаще монотонную, «тянущую» или «распирающую», усиливающуюся во второй половине дня. При усиленной моторике кишечника боль носит приступообразный характер, а при вовлечении в процесс мезентериальных лимфатических узлов становится постоянной, с более четкой локализацией и усилением после физической нагрузки. При этом клинические проявления дисбиоза толстой кишки у детей разнообразны и неспецифичны, причем в большинстве случаев отмечается сочетание различных синдромов с преобладанием какого-либо из них, что обусловлено характером и степенью нарушения биоценоза кишечника.

Основные клинические синдромы дисбиоза сопровождаются полигиповитаминозом, причем наиболее выражен гиповитаминоз группы В, ранним и начальным признаком которого является нарушение моторной функции кишечника со склонностью к гипотонии. В значительной степени нарушается содержание в организме витаминов С, А, Е, D, что накладывает отпечаток на клинические проявления при дисбиозе кишечника. Нарушается водно-солевой обмен и всасывание микроэлементов с постепенным нарушением всех видов обмена веществ, что клинически проявляется снижением массы тела больного, трофическими изменениями кожи и ногтей, отеками, жировой дистрофией



О.Ю. Белоусова

печени. В периферической крови выявляется гипопротейнемия, гипохолестеринемия, гипокальциемия, признаки железодефицитной или гипохромной анемии. Разумеется, столь выраженные изменения развиваются постепенно, с нарастанием тяжести дисбиоза, но предпосылки к их развитию закладываются уже в начальной стадии заболевания, которую собственно и следует в ряде случаев рассматривать как функциональное расстройство. По мере увеличения в кишечнике несвойственной организму ребенка микрофлоры и увеличения ее патогенных свойств могут развиваться признаки стафилококкового, протейного, кандидозного, синегнойного дисбиоза с возможным исходом в псевдомембранозный колит и кандидосепсис.

В зависимости от выраженности клинических проявлений дисбиоза выделяют три его клинико-бактериологические степени – компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную.

При компенсированном дисбиозе у детей отмечается снижение аппетита, нестабильность нарастания массы тела, метеоризм, иногда – запор, неравномерная или слабая окраска каловых масс. Чаще всего развитие компенсированного дисбиоза связано с нарушением режима питания, искусственным вскармливанием, преждевременным введением прикорма или его компонентов, а также реакцией на пищевые аллергены, т.е. носит характер функционального расстройства. При исследовании фекалий на микрофлору отмечается снижение количества бифидо- и/или лактобактерий на 1-2 порядка, снижение (менее 10⁶ КОЕ/г фекалий, т.е. на 80%) или повышение (выше 10⁸ КОЕ/г) содержания кишечных палочек, появление небольших титров (более 15%) кишечных палочек с атипичными биологическими свойствами.

При субкомпенсированном дисбиозе нарастает выраженность имевшихся клинических симптомов и присоединяется целый ряд новых. Нарушается поведение ребенка (беспокойство, повышенная раздражительность), снижается аппетит, стул в большинстве случаев учащенный, разжиженный, зеленоватого цвета с включением непереваренных частиц пищи, неприятного запаха, с примесью слизи, иногда с прожилками крови, но в ряде случаев может отмечаться кашицеобразный неустойчивый стул или даже запор; pH кала сдвигается в щелочную сторону. Это связано с развитием энтероколита, что обуславливает и появление признаков нерезко выраженной интоксикации, изменения кожного покрова, спорадических аллергических реакций, иногда – субфебрильной температуры. С развитием энтероколита дисбиоз уже не может расцениваться как функциональное расстройство. Он представляет собой нарушение одной из основных функций этого заболевания, что находит отражение и в характере толстокишечной микрофлоры:

наличие одного вида условно-патогенных микроорганизмов в концентрации не выше 10^5 КОЕ/г фекалий или их ассоциаций в небольших титрах — 10^3 – 10^4 КОЕ/г, высокие титры лактазоотрицательных кишечных палочек (более 10^4 КОЕ/г) или *E. coli* с измененными ферментативными свойствами (не способные осуществлять гидролиз лактозы).

При декомпенсированном дисбиозе постепенно развиваются дистрофические и деструктивные изменения слизистой оболочки кишечника, приводящие к нарушению барьерной функции кишечной стенки. Условно-патогенные микробы проникают в кровяное русло и другие внутренние органы, возникает транзиторная бактериемия, бактериурия, бактериохолия. На фоне сниженной иммунной реактивности макроорганизма формируются очаги эндогенной инфекции. Отмечаются выраженные расстройства со стороны ЖКТ вследствие расстройства моторной, всасывательной и ферментативной функций кишечника. Бактериологическое исследование кала выявляет резкое снижение содержания бифидо- и лактобактерий, значительное уменьшение количества кишечной палочки и ее качественные изменения, доминирование условно-патогенной флоры в высоких титрах как одного вида, так и в ассоциациях, а также грибов рода *Candida*.

Всю совокупность причин диареи, развивающейся после применения антибиотиков, можно представить следующим образом.

Аллергические, токсические и фармакологические побочные эффекты собственно антибиотиков.

– Антибиотикоассоциированная диарея (ААД) – осмотическая диарея в результате нарушения метаболизма желчных кислот и углеводов в кишечнике.

– Избыточный микробный рост в результате подавления облигатной интестинальной микрофлоры.

Симптомокомплекс, развившийся на фоне применения антибиотикотерапии, может варьировать от незначительного проходящего интестинального дискомфорта до тяжелых форм диареи и колита. Клинически выделяют четыре варианта заболевания:

- Так называемое умеренное недомогание – комплекс любых симптомов диареи, которые не подходят под классическое определение ААД. Данный симптомокомплекс чаще всего обозначают термином «дисбактериоз кишечника» (правильнее – «дисбиоз кишечника»).

- Антибиотикоассоциированная диарея.

- Псевдомембранозный колит.
- Сегментарный геморрагический колит.

Одним из самых частых побочных эффектов применения антибиотиков является дисбиоз кишечника с присущей ему картиной относительно умеренного нарушения состояния ребенка, что имеет место при компенсированном, а иногда и субкомпенсированном варианте заболевания. Такой возникающий после применения антибиотиков синдром обычно ассоциирован с избыточным интестинальным ростом микробов *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Candida spp.*

Классическим проявлением дисбиоза толстой кишки, развившегося в результате токсического действия антибиотиков на резидентную микрофлору, является ААД. В ее развитии важную роль играют нарушения процессов расщепления углеводов с образованием короткоцепочечных жирных кислот и развитием осмотической диареи. У части больных (примерно 1%) прием антибиотиков вызывает развитие псевдомембранозного колита в результате подавления

индигенной микрофлоры и колонизации в толстой кишке анаэробных бактерий типа *Clostridium difficile*, вырабатывающих эндотоксины А и В.

Согласно данным литературы ААД развивается у 3–28% больных, получавших антибиотикотерапию. Как показали последние исследования, в 10–20% всех случаев ААД вызваны *Clostridium difficile*. Другими микроорганизмами, вызывающими ААД, могут быть *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella spp.*, *Candida spp.*

ААД может протекать легко, с проявлениями необильной (3–5 раз в сутки) диареи и абдоминальным дискомфортом при общем удовлетворительном состоянии больных, однако выраженные формы сопровождаются частым водянистым стулом с небольшой примесью слизи, но без крови. Абдоминальный синдром часто сопровождается тошнотой, рвотой. При пальпации живота отмечается болезненность по ходу толстой кишки, явления метеоризма. Состояние больных в значительной степени нарушено, в анамнезе имеются указания на прием антибиотиков. При ректороманоскопическом (колоноскопическом) исследовании признаки воспаления отсутствуют или имеет место очаговая, реже – диффузная гиперемия.

Самым тяжелым проявлением ААД является псевдомембранозный колит (ПМК). Главные факторы риска ПМК, ассоциированного с *Clostridium difficile*, – младенческий возраст и госпитализация. В клинической картине доминируют симптомы прогрессирующей интоксикации, отмечается водянистая диарея до 15–30 раз в сутки на протяжении от 3–5 дней до 8–10 недель, иногда имеют место ложные позывы, тенезмы. Диарея обычно без слизи и крови, за исключением выраженных случаев, при которых не исключена возможность перфорации. Живот вздут, отмечаются интенсивные схваткообразного характера (реже – постоянные) боли в животе. Часто отмечаются тошнота, рвота, анорексия, повышается температура тела. У части детей развиваются явления экссудативной энтеропатии.

На обзорной рентгенографии живота можно увидеть неравномерный контур слизистой и сглаживание гаустр, а при эндоскопическом осмотре кроме типичных признаков колита отмечают псевдомембранозные наложения – характерные точечные, плотно прикрепленные к слизистой бляшки, желто-белого цвета, иногда полностью обтурирующие просвет кишечника. Такая эндоскопическая картина напоминает так называемую молочно-шоковую, что иногда ведет к ошибкам – диагностируют кандидоз, в то время как этиология псевдомембранозного колита связана с *Clostridium difficile*.

Диагноз ПМК верифицируется обнаружением типичных псевдомембранозных бляшек при эндоскопии и наличии токсина *Clostridium difficile* в фекалиях больных.

Сегментарный геморрагический колит встречается реже, *Clostridium difficile* при лабораторном исследовании не обнаруживают. При эндоскопическом исследовании отмечают признаки геморрагического колита, этиологически связанного с *Klebsiella oxytoca*.

Лечение ААД и ПМК заключается в немедленной отмене антибиотика, ответственного за развитие диареи. При ААД иногда этого достаточно, для прекращения диареи в течение 4–5 дней.

В большинстве случаев развития дисбиоза кишечника необходимо провести его коррекцию. Добиться нормализации микрофлоры кишечника при ее повреждении можно двумя основными способами: заселением кишечника недостающими микроорганизмами путем использования

основных для организма живых бактериальных культур (бифидумбактерии, лактобактерии); введением веществ, способствующих активации роста и жизнедеятельности собственной микрофлоры. В первом случае речь идет о назначении пробиотиков, во втором – пребиотиков.

Пробиотиками называются препараты из живых микроорганизмов, оказывающих при введении в организм благоприятный эффект за счет коррекции кишечной микрофлоры (лактобактерии, бифидумбактерии, колибактерии). Однако при проведении терапии пробиотиками следует помнить, что заселение толстого кишечника недостающими микроорганизмами сопряжено с рядом препятствий. Во-первых, это защитная кислая среда желудка (резко выраженная при гастродуоденальной патологии) и связанные с этим сложности производства микробиологических препаратов, способных преодолеть это препятствие; во-вторых, конкурентная борьба с собственной микрофлорой толстого кишечника, тем более что пробиотическая микрофлора доходит до кишечного биотопа в ослабленном состоянии (активируется лишь 5% лиофилизированных бактерий, составляющих основу пробиотика). Таким образом, при выборе пробиотика врач должен руководствоваться ключевыми критериями их селекции: безопасностью, эффективностью и стабильностью (под которой подразумевают, прежде всего, устойчивость пробиотиков к трем основным повреждающим агентам – кислороду, соляной кислоте желудка и желчным кислотам). Кроме того, несмотря на авирулентность пробиотической микрофлоры, некоторые ее представители, в частности *E. coli*, способны в ряде случаев приобретать агрессивные свойства, заимствованные от других потенциальных патогенов своего или близкого вида. Это обуславливает значительную осторожность при назначении прежде всего *E. coli*-содержащих пробиотиков, поскольку они могут привести к увеличению популяции гемолитических форм кишечной палочки с вытекающими отсюда неблагоприятными последствиями.

Согласно Практическим рекомендациям Всемирной гастроэнтерологической организации, посвященным пробиотикам и пребиотикам (2008), благоприятное действие пробиотиков является штаммоспецифичным и не может быть применимо к другим штаммам (подчеркивается отсутствие нулевого риска в использовании пробиотиков, т.е. идет речь о потенциальном риске отдаленных последствий беспорядочного использования биопрепаратов, не подтвердивших свою эффективность и безопасность). Рекомендуются штаммы должны быть фено- и генотипически классифицируемыми, не должны обладать патогенностью, должны сохраняться живыми, быть кислотоустойчивыми или заключенными в кислотоустойчивую капсулу, а также проявлять способность к адгезии к кишечному эпителию и к колонизации кишечника. Использование других штаммов, не имеющих доказательств благоприятного действия, может быть потенциально опасным и должно быть запрещено.

Однако, несмотря на простоту и атравматичность применения большинства штаммов пробиотиков, доказавших свою безопасность в двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, эффективность использования многих штаммов оставляет желать лучшего. Это заставило обратить внимание на препараты пребиотического действия – ростстимулирующие (бифидогенные) вещества, способные селективно увеличивать в кишечнике популяционные уровни физиологических

бактерий, прежде всего бифидофлоры. Пребиотики представляют собой неперевариваемые компоненты пищи, которые оказывают положительное влияние на состояние здоровья человека путем селективной стимуляции роста и/или активности одного или ограниченного количества штаммов бифидобактерий в толстой кишке.

Кроме того, пребиотики подавляют рост патогенных бактерий и связывают токсические метаболиты (аммиак, скатол, индол) и ферменты (β -глюкоронидазу, нитроредуктазу), способствуют абсорбции кальция, снижают рН кишечника, стимулируют перистальтику, повышают влажность фекалий и их осмотическое давление. Важнейшими пребиотиками являются лактулоза, олигосахариды, инулин.

Однако наиболее перспективным для профилактики и коррекции дисбиотических изменений, вызванных антибиотикотерапией, являются пробиотики метаболитного типа, реализующие свое положительное влияние на физиологические функции и биохимические реакции организма хозяина, непосредственно воздействуя на метаболическую активность клеток соответствующих органов и тканей или влияя опосредованно путем воздействия на регуляцию функционирования биопленок на слизистых оболочках макроорганизма.

Антибактериальные средства назначаются только по строгим показаниям и на короткий срок (7–10 дней). Начинают обычно с кишечных антисептиков, обладающих широким спектром антибактериальной активности, но не угнетающих облигатную микрофлору толстой кишки. Для эрадикации *Clostridium difficile* в ряде случаев назначают антибактериальные препараты (метронидазол, ванкомицин в возрастных дозировках) в сочетании с определенными штаммами пробиотиков, являющихся специфическими для лечения и профилактики *Clostridium difficile*-инфекции, а также доказавшими свою эффективность при диарее, связанной с приемом большинства антибиотиков (линкомицина, клиндамицина, ампициллина, амоксициллина и цефалоспоринов). Длительность применения каждого из препаратов – 7–14 дней. При возникновении рецидива (около 30% случаев) курс лечения повторяют. При обезвоживании организма проводят инфузионную терапию под контролем диуреза и величины центрального венозного давления.

Противопоказано назначение средств, угнетающих кишечную перистальтику (лоперамид), так как при этом нарастает эндотоксемия и возникает опасность развития токсического мегаколона.

В заключение следует подчеркнуть, что кишечный дисбиоз – не мифическое понятие, а четкий клиничко-лабораторный синдром, достаточно часто сопровождающийся самыми различными заболеваниями у детей и требующий соответствующей коррекции. Даже легкие формы дисбиоза снижают резистентность организма и сопровождаются метаболическими и пищеварительными дисфункциями. Толстокишечный дисбиоз следует отличать от синдрома избыточного роста бактерий, характерного для тонкой кишки. Одной из самых частых причин возникновения толстокишечного дисбиоза является антибиотикотерапия, часто необоснованная и не соответствующая классическим принципам ее проведения. Антибиотико-ассоциированные заболевания представляют собой весьма важную проблему в педиатрии и затрагивают разные стороны эффективной профилактики и адекватной коррекции заболеваний у детей.

Список литературы находится в редакции. 3

ЛЕКСИН®

Напівсинтетичний
цефалоспориновий антибіотик
I покоління
для перорального застосування



Вірний старт

- Ефективність при гострому бронхіті у дітей **93,3%**.¹
- Висока ефективність у дітей при лікуванні таких ускладнених форм ГРВІ, як середній отит, гострий бронхіт, гострий обструктивний бронхіт...²
- Наявність чутливості до Лексину у **90,1%** штамів *Streptococcus pneumoniae*, у **87,2%** штамів *Streptococcus pyogenes*, у **80%** колоній *Staphylococcus aureus*... є підставою для його включення до комплексу терапії загострення хронічного тонзиліту у дітей...³

¹О.В. Тяжка та соавт. Застосування препарату Лексин в лікуванні хворих на гострий бронхіт

²Абатуров А.Е. и соавт. Место цефалоспоринов первого поколения в лечении осложненных форм респираторных вирусных инфекций у детей

³Нагорная Н.В. и соавт. Особенности микрофлоры зева и пути ее коррекции при обострении хронического тонзиллита у детей с соединительно-тканной дисплазией сердца