

В.В. Бережний, д.м.н., професор, В.Г. Козачук, к.м.н., кафедра педіатрії № 2 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

# Порушення мікробіоти кишечника у дітей

**Кількісні та якісні зміни нормальної кишкової мікрофлори, порушення її антагоністичних функцій та інших біологічних властивостей, а також розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів, які в нормальному біоценозі відсутні або становлять його незначну частину, призводять до виникнення дисбактеріозу кишечника. Діагноз дисбактеріозу не розглядається відповідно до Міжнародної класифікації хвороб і проблем, пов'язаних зі здоров'ям, десятого перегляду (МКХ-10). За природою кишковий дисбактеріоз – це вторинне явище, яке відображає функціональний стан шлунково-кишкового й біліарного тракту, що виникає в процесі взаємодії з навколишнім середовищем і залежить від інших проблем, пов'язаних зі здоров'ям. У зарубіжній літературі термін «дисбактеріоз кишечника» майже не трапляється, там це поняття замінюється такими термінами, як порушення бактеріального гомеостазу, дисбіоз, порушення нормальної кишкової флори. Низка авторів пропонує в практичній діяльності застосовувати термін «синдром надмірного бактеріального росту». Однак згідно із сучасними уявленнями синдром надмірного бактеріального росту – аномальна колонізація верхніх відділів тонкої кишки мікроорганізмами, характерними для товстої кишки. Але термінологія не вирішує суті справи. Наведені вище поняття дисбактеріозу кишечника, які прийняті у вітчизняній науці, найбільш змістовні, вдалі та відображають суть як норми, так і патології з боку конкретної екосистеми організму, яка в нормі стабільна, має аналогічну рівновагу та існує як єдине ціле.**

Безпосередньо з моменту народження дитини відбувається інтенсивний процес бактеріальної колонізації новонародженого, що є необхідним етапом формування його нормальної мікробіоти. Виняток становлять патологічні стани, за яких інфікування плоду вірусними чи бактеріальними агентами відбувається ще внутрішньоутробно в результаті проникності плідних оболонок і плаценти.

Особливості становлення кишкової мікрофлори в новонароджених залежать від мікроекологічної ситуації зовнішнього середовища, здоров'я матері та характеру вигодовування дитини. У здорових новонароджених мікробна колонізація починається при проходженні ними родових шляхів, тому саме мати є головним джерелом цього процесу. Мікробна колонізація новонароджених відбувається протягом трьох фаз: перша фаза – асептична, у момент народження дитини, характеризується стерильним мезонієм; друга фаза – перші 2-3 дні після народження – це заселення травного каналу мікроорганізмами за відсутності ще формування постійної флори; третя фаза – трансформації та проліферації, коли біфідобактерії стає основою мікробного середовища при порівняно швидкому витісненні тимчасових представників мікрофлори (коки, протей та ін.). Варто відзначити, що і в новонароджених дітей спочатку (друга фаза) заселяються не тільки облигатні мікроорганізми, а й факультативні в однаковій кількості. Факультативні мікроорганізми – це, як звичайно, умовно-патогенні мікроби, які новонароджений може отримати переважно із зовнішнього середовища (пологовий зал, обслуговуючий персонал, предмети догляду) й значно рідше від матері. Саме тому другу фазу характеризують як транзиторий дисбіоз і вважають пограничним станом раннього періоду адаптації новонароджених.

Основним джерелом облигатної мікрофлори є мати. Нормальна мікрофлора піхви в здорових жінок репродуктивного віку характеризується великою різноманітністю видів бактерій. Провідне місце в вагінальному біотопі займають *H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>* – продукуючі факультативні лактобацили, що становлять близько 90-95% усіх мікроорганізмів. На частку інших видів мікроорганізмів, що знаходяться в малих концентраціях, припадає менше 5-10% загальної вагінальної флори: дифтероїди, стрептококи, стафілококи, кишкова паличка, гарднерела, облигатні анаероби. Низка авторів відзначає, що *G. vaginalis* виділяється з піхви в 5-60%, *Mobiluncus spp.* – у 5% здорових жінок, а співвідношення анаеробів і аеробів становить приблизно 10:1. На тлі переважання кислотопродукуючих мікроорганізмів створюється оптимально кисле середовище цервіко-вагінальної ніші, що й зумовлює рівновагу між різними формами бактерій, які колонізують жіночі статеві шляхи.

В останні терміни вагітності в кишковій мікрофлорі матері підвищується

кількість біфідобактерій, а перед пологами на шкірі довкола сосків молочних залоз накопичується молочнокисла флора. Грудне вигодовування незамінне для забезпечення повноцінного розвитку й росту дитини. Висока біологічна цінність та унікальність материнського молока пояснюється оптимальною кількістю й співвідношенням білків, жирів, вуглеводів, вітамінів та мінеральних речовин, а також гормонів, імунних тіл, ферментів, антимікробних та біфідогенних чинників. Імунні фактори материнського молока (передусім молозива): секреторний IgA, лактоферин, лізоцим, макрофаги, лімфоцити, біфідус-фактор (біфідобактерії в грудному молоці) – блокують колонізацію умовно-патогенних мікроорганізмів. Окрім того, доведено, що біфідогенними речовинами є олігосахариди грудного молока. У жіночому молоці їх концентрація досягає 1 г/100 мл. Після лактози (7 г/100 мл) олігосахариди є другою за значимістю групою вуглеводів материнського молока. Неперетравлювані олігосахариди грудного молока стимулюють у кишечнику дитини ріст корисних мікроорганізмів, таких як біфідобактерії і лактобактерії. Олігосахариди грудного молока не перетравлюються в тонкому кишечнику під впливом травних ферментів і досягають товстого кишечника незміненими. У нижньому відділі товстого кишечника олігосахариди піддаються ферментації (переварюванню) власними біфідобактеріями організму, в результаті чого виробляються кінцеві продукти метаболізму неперетравлених вуглеводів – молочна кислота й коротколанцюгові жирні кислоти. Коротколанцюгові жирні кислоти є додатковим джерелом енергії для епітеліальних клітин слизової оболонки кишечника і володіють трофічним ефектом. Це є основою формування захисного бар'єра слизової оболонки кишечника. У разі пізнього прикладання до грудей (після 2 годин життя) та при штучному вигодовуванні порушується мікробна колонізація кишечника, сповільнюється формування нормальної мікрофлори: переважають умовно-патогенні мікроорганізми. У дітей перших місяців життя, які знаходяться на грудному вигодуванні, біфідобактерії займають домінуючу позицію, становлячи 60-91% усієї бактеріальної популяції кишечника. При цьому переважають *Bifidobacterium breve* та *B. infantis*. Також у кишечнику дітей виявляють *B. bifidum*, *B. longum*, *B. gallicum*, *B. adolescentis*, *B. angulatum*, *B. dentium*, *B. catenulatum*, *B. pseudocatenulatum*, *B. pseudolongum*, *B. thermophilum*, *B. lactis*. У разі штучного вигодування дітей біфідобактерії виявляють у 28-75%. При додаванні в раціон дитини твердої їжі кількість біфідобактерій у товстому кишечнику зменшується.

Ось чому в ранній профілактиці дисбіозу надзвичайно важливе значення має факт раннього прикладання новонародженого до грудей матері (в перші 30 хвилин і не пізніше 2 годин від моменту народження). У сучасних умовах стабільне

переважання біфідобактерій над аеробними мікроорганізмами настає на 8-9-ту добу життя дитини. Дуже важливими є мікроекологічні стосунки, що складаються в кожному конкретному рододопоміжному закладі. Зіткнення новонародженого з бактеріальними екосистемами того чи іншого положового відділення приводить до контактації немовляти не лише представниками облигатної мікрофлори, необхідної для становлення нормальної мікробіоти, а й різноманітними умовно-патогенними мікроорганізмами, зокрема госпітальними штамми. У цьому аспекті мікробна колонізація як природне біологічне явище тісно пов'язана з дуже гострою медичною проблемою – внутрішньолікарняними інфекціями в положових будинках.

Останніми роками значну увагу приділяють вивченню епідеміологічної ситуації в положових будинках з різною системою обслуговування матері й дитини. Виявлено, що при їхньому спільному перебуванні в положовому будинку мати є головним і найкращим джерелом мікробної колонізації дитини. Здорові діти досить швидко колонізуються материнською мікрофлорою, яка має найбільше шансів прижитися в організмі дитини, сприяти швидкому формуванню нормальної мікрофлори та становленню колонізаційної резистентності.

У дітей до року склад і кількість анаеробних мікроорганізмів у товстому кишечнику наближується до дорослих людей. Щільність бактерій, за даними A. Parker (1999), у різних відділах шлунково-кишкового тракту така: шлунок – менше 1000 в мл; тонка кишка – менше 10 тис. в мл; клубова кишка – менше 100 тис. в мл; ободова кишка – менше 1 трильйона в мл. Мікрофлора стравоходу та шлунка у здорових дітей залежить від харчової їжі, тому нестабільна. Мікробний спектр шлунка бідний, представлений кислотостійкими грампозитивними аеробними та факультативно анаеробними бактеріями: лактобацилами, стрептококами, стафілококами, мікрококами, хелікобактерами та стійкими до кислоти дріжджеподібними грибами. Чим нижче рН шлункового соку, тим менше мікрофлори в цих локусах організму. У дванадцятипалій, тонкій і проксимальному відділі ободової кишки мікроорганізми локалізуються переважно пристінково. При цьому переважають стрептококи та лактобацили. Відсутні облигатно анаеробні бактерії й представники сімейства ентеробактерій. Найкраще вивчена мікрофлора товстої кишки, що є головним «полігоном» для мікробів. Товста кишка – це колектор харчових відходів, які являють собою досить добрий харчовий матеріал для бактерій, грибів, найпростіших. Разом з фізичними (температура, вологість, уміст кисню) та хімічними (рН середовища) чинниками створюються сприятливі умови для розвитку численних мікроорганізмів, лідерство серед яких належить бактеріям. Із товстої кишки виділено понад 400 видів мікроорганізмів – представників 17 сімейств,



В.В. Бережний

45 років, які поділяють на індигенну (облігатну, головну, резидентну, аутохтонну) приєпітеліальну мікрофлору, факультативну (додаткову, супутню), концентрація клітин якої не перевищує 5% від загальної чисельності, і транзиторну (алохтонну, випадкову, залишкову) мікрофлору, у кількісному відношенні в нормі не перевищує 0,01%. Індигенна мікрофлора біоценозу товстої кишки представлена лише декількома групами сахаролітичних асперогенних анаеробних бактерій, які виконують головну роль у підтримці оптимального складу біоценозу. Основним фізіологічним компонентом кишкового біоценозу здорової людини будь-якого віку є бактерії роду *Bifidobacterium* – облигатно-анаеробні, грампозитивні, основними продуктами вуглеводного метаболізму яких є оцтова й молочна кислота з домішками мурашиної й бурштинової кислот. Із 32 видів, що становлять рід *Bifidobacterium*, частіше виділяються з кишечника здорових людей і вважаються фізіологічними для організму людини *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. breve*, *B. adolescentis*, *B. dentium*, *B. pseudolongum*, *B. globosum*, *B. thermophilum*, *B. choerinum*, *B. animalis*.

Іншим компонентом біоценозу товстої кишки є лактобацили – облигатно або факультативно анаеробні молочнокислі бактерії. Лактобацили виявляються у всіх біотопах травного тракту, починаючи з ротової порожнини й завершуючи прямою кишкою. У товстій кишці концентрація лактобацил досягає  $10^{10}$  КВО/г. Лактобацили не тільки виконують важливу роль у підтримці резистентності колонізації організму, а й беруть участь у травній, біосинтетичній, детоксикаційній функціях нормофлори людини. Разом з біфідобактеріями вони відіграють значну роль у метаболізмі білків, жирів, вуглеводів, нуклеїнових кислот, жовчаних кислот, холестерину, гормонів та оксалатів, здатні деградувати окремі токсини, канцерогени, алергени, перешкоджати всмоктуванню токсичних продуктів метаболізму, передусім аміаку й окремих амінів, попереджати надлишковому розвитку гнильних процесів у кишечнику, інактивувати шкідливі, зокрема канцерогенні ферменти, та ін. У людини найчастіше виділяються лактобацили: *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. brevis*, *L. salivarius*, *L. rhamnosus GG*, *L. reuteri*.

Ще одним представником індигенної мікрофлори є пропіоновокислі бактерії – анаеробні палички, біологічно активні. Сучасні наукові дані дають змогу зробити висновок про важливий внесок багатифункціональної біологічної активності цих бактерій у сумарний фізіологічний потенціал нормофлори.

Пропіоновокислі бактерії: – продукують пропіонову й оцтову кислоти з домішкою мурашиної кислоти;



– синтезують пропіоніни, які пригнічують ріст ентеробактерій, гнилісних бактерій, грибів та ін.;

– стимулюють ріст біфідофлори завдяки пропіонату та інших продуктів обміну (пірватату й форміату);

– мають антиоксидантні, антимутагенні властивості; є рекордсменами щодо синтезу кобаламіну; продукують рибофлавін, біотин, тіамін, фолієву й нікотинову кислоту, піридоксин;

– мають високу полірезистентність до антибіотиків;

– на відміну від лактобацил мають антагоністичну дію на гриби роду *Candida*;

– не піддаються мутагенним ефектам під впливом жовчі, шлункового соку, лізоциму на відміну від іншої флори.

До індигенної мікрофлори належать також бактероїди, які являють собою умовно-патогенні мікроорганізми, які в разі порушення фізіологічного балансу між основними компонентами біоценозу можуть сприяти виникненню інфекційно-септичних ускладнень.

До представників факультативної нормофлори людини належать анаероби роду *Clostridium*. За наявними даними, в кишечнику новонароджених клостридії з'являються вже до 6-7-ї доби життя й можуть досягати рівня  $10^6$ - $10^7$  КУО/г. У подальшому їх частота виділення й рівень популяції різко знижуються в дітей, що знаходяться на природному вигодовуванні, однак може зростати до  $10^8$  КУО/г у кишечнику немовлят, які перебувають на штучному вигодовуванні, причому в клостридіальній популяції у цьому разі часто виявляються патогенні види. В основній патогенності клостридій лежить їх здатність синтезувати й виділяти в навколишнє середовище токсин. Особлива небезпека клостридіальних інфекцій полягає в споротвірній природі збудника. Спори клостридій відрізняються високою стійкістю до несприятливих чинників. Вони майже нечутливі до більшості хіміотерапевтичних препаратів, можуть зберігатися протягом довгого часу в стані анабіозу, а за сприятливих умов проростати й розмножуватися.

Найважливішими компонентами факультативної мікрофлори є *Escherichia coli* та *Enterococcus faecium*. Вони становлять близько 0,01% загальної мікробної популяції товстої кишки. У нормі сприяють стимуляції імунореактивності організму внаслідок постійного антигенного подразнення системи локального імунітету. *E. coli* заселяє кишечник новонародженої дитини протягом 40 годин після народження в кількості  $10^7$ - $10^8$  КУО/г фекалій і зберігаються протягом життя на цьому рівні. Відзначено, що кишкова паличка створює умови для появи й колонізації облігатних анаеробів. Ешерихії виробляють мікроцини – антимікробні субстанції, забезпечуючи антагонізм проти патогенів; стимулюють антигіпоутворення: сприяють гідролізу лактози; беруть участь в обміні холестерину, білірубину, холіну, жовчних і жирних кислот; впливають на всмоктування заліза й кальцію; беруть участь у продукції вітамінів: за здатністю синтезувати вітаміни кишкова паличка перевершує всі інші бактерії кишкової мікрофлори, синтезуючи тіамін, рибофлавін, нікотинову й пантотенову кислоти, піридоксин, біотин, фолієву кислоту, ціанокобаламін і вітамін К, забезпечуючи гемостатичні процеси.

У разі зниження популяції та ослаблень протекторних властивостей сахаролітичних анаеробів концентрація клітин флори аероба може збільшуватися, проявляючи цілу низку патогенних властивостей (продукція гемолізину, ентеротоксинів, пригнічення фагоцитозу та ін.). Неконтрольований ріст ентерококів може призвести до серйозних порушень у мікроекологічному статусі дитини. Нині поряд із золотистим стафілококом, синьогнійною паличкою небезпечним для

життя стали ентерококи виду *E. faecium* та *E. faecalis*, які є основними збудниками гнійно-септичних інфекцій. Інфікування *Enterococcus faecium* є серйозною небезпекою, тому що в багатьох штаммах цієї бактерії є плазмідні, закодовані на резистентність до різних антибіотиків, включаючи ванкомицин (Elmer G. et al., 1994). За даними, представленими на симпозиумі Міжнародної молочної федерації «Нові досягнення в технології кисломолочних продуктів» (Данія, 2002), *Enterococcus faecium* належить до мікроорганізмів другої групи ризику, які вважаються потенційно небезпечними для здоров'я людини.

**Транзиторна мікрофлора** представлена умовно-патогенними ентеробактеріями родів: *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Klebsiella* та ін., бактеріями *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, дріжджеподібними грибами роду *Candida* та ін. Сумарний рівень популяції цієї групи мікроорганізмів не має перевищувати 0,01% від загальної кількості мікрофлори. У разі збільшення концентрації умовно-патогенної мікрофлора здатна реалізувати властиві їй ознаки вірулентності й стати етіологічним чинником розвитку ендogenous інфекційного процесу різної локалізації.

Бактерії нормальної кишкової флори перебувають у динамічній рівновазі між собою та організмом господаря. Нормальні кишкові бактерії не проникають у внутрішнє середовище організму завдяки існуванню бар'єрної функції слизових оболонок шлунково-кишкового тракту.

#### Причини виникнення кишкового дисбіозу в дітей

У виникненні кишкового дисбіозу в дітей відіграють роль різноманітні чинники та їхнє поєднання:

– нерациональне або довготривале застосування антибіотиків, особливо широкого спектра дії;

– грубі порушення годування дітей раннього віку (пізні прикладання новонародженого до грудей матері, раннє переродження на штучне годування);

– гострі й хронічні шлунково-кишкові захворювання інфекційної та неінфекційної природи;

– призначення кортикостероїдів, імунодепресантів, цитостатиків, променевої терапії;

– наявність несанованих вогнищ хронічної інфекції та часті інтеркурентні захворювання;

– усі патологічні стани, що супроводжуються зниженням імунобіологічної реактивності та неспецифічної резистентності дітей;

– стресові ситуації, хірургічні втручання (особливо повторні);

– екологічне неблагополуччя (промислові токсичні речовини, важкі метали, пестициди, гербіциди, радіація);

– органічне ураження нервової системи в дітей з вегетовісцеральними та вегетотрофічними розладами.

#### Класифікація кишкового дисбіозу

На сьогодні відсутня уніфікована класифікація дисбіозів. Існує декілька класифікацій кишкового дисбіозу: за ступенем тяжкості й фазами розвитку, за переважанням виділених умовно-патогенних мікробів, за клінічними ознаками.

Стосовно педіатричної практики розрізняють чотири ступені тяжкості кишкового дисбіозу (класифікація І.Б. Куваєвої, К.С. Ладодо 1991 р. та доповнена П.Л. Шербаковим зі співавт. 1998 р.):

1 ступінь: латентна фаза дисбактеріозу. Анаеробна флора переважає над аеробною. Біфідо- та лактобактерії виділяються в розведеннях  $10^8$ - $10^7$  або одна із цих форм у розведенні  $10^{10}$ - $10^9$ . Повноцінні кишкові палички становлять до 80% від загальної кількості. У цій фазі можлива вегетация окремих представників умовно-патогенної флори (не більше двох видів)

у розведеннях  $10^4$ - $10^2$ . Початкова фаза дисбактеріозу виникає як реакція організму майже здорової дитини на вплив деяких несприятливих чинників, зокрема порушення режиму чи якості харчування. Дисфункція кишечника відсутня.

2 ступінь: пускова фаза дисбактеріозу. Спостерігається пригнічення анаеробних бактерій, сума їх приблизно дорівнює кількості аеробів. При цьому знижується кількість повноцінних кишкових паличок. Умовно-патогенні мікроби (плазмокоагулюючий стафілокок, протей або гриби роду *Candida*) виділяються в розведеннях  $10^6$ - $10^7$ . Дисфункція кишечника виражена нечітко. Повноцінні кишкові палички замінюються їх атипичними варіантами (лактазонегативні, гемолізуючі).

3 ступінь: фаза агресії аеробної флори. Переважає аеробна флора аж до повної відсутності біфідо- та лактобактерій. Різко зростає кількість умовно-патогенних мікробів, що мають ознаки агресії: гемоліз еритроцитів та коагуляція плазми крові. Особливо часто трапляються: плазмокоагулюючий та гемолізуючий стафілокок, гемолізуюча кишкова паличка, протей, клебсієла, синьогнійна паличка, клостридії, гриби роду *Candida*. Загальною особливістю всіх цих бактерій є мнотинна резистентність до антибіотиків. Дисфункція кишечника виражена: біль у животі, інколи спастичного характеру, метеоризм, часті смердючі пінисті випорожнення.

4 ступінь: фаза асоційованого дисбіозу. Відзначається практично повна відсутність біфідобактерій на фоні різкого зниження кількості молочнокислих бактерій і значної агресивності умовно-патогенних мікроорганізмів. Ця фаза характеризується не лише глибоким розбалансуванням кишкового мікробіоценозу, а й накопиченням ентеротоксинів, цитотоксинів, інших токсичних метаболітів, що продукуються агресивними штамми умовно-патогенних мікробів. Згадані мікроби можуть проникати не лише в тонку кишку, а й в інші органи й тканини та через захисні бар'єри організму – у кров і гематоенцефалічний бар'єр.

Залежно від того, які переважають виділені умовно-патогенні мікроби, розрізняють стафілококовий, протейний, кандидозний, клостридіальний та асоційований дисбактеріоз. Перелік умовно-патогенних мікроорганізмів, що заселяють кишечник у разі дисбактеріозу і підтримують запальний процес, з кожним роком буде збільшуватися, бо все частіше повідомляється про знахідки раніше не вивчених мікроорганізмів. Це пов'язано з тим, що застосування антибіотиків і несприятливі чинники (забруднення біосфери промисловими відходами, зокрема радіоактивними речовинами) зумовили значні зрушення в мікробній екології людини, змінах співвідношення компонентів постійної мікрофлори.

Кишковий дисбіоз частіше й швидше виникає у дітей першого року життя: будь-яка кишкова інфекція в них у 100% випадків супроводжується дисбактеріозом. Дисбіоз кишечника ускладнює та затягує перебіг основного захворювання й може бути несприятливим фоном станом (пограничним) або ускладненням різноманітних патологічних процесів.

#### Клініка кишкового дисбіозу

У клінічній картині кишкових дисбіозів виділяються такі синдроми: інтоксикаційний, діарейний, дискінетичний, больовий, астеноневротичний, дермоінтестинальний та мальабсорбції (вторинний).

У дітей раннього віку в разі кишкового дисбіозу спостерігаються зривання, блювота, зниження темпів наростання маси тіла, неспокій, порушення сну. Випорожнення можуть бути у великій кількості, рідкими або кашкоподібними,

пінистими з білими грудочками, зеленуватими, з кислим або гнильним запахом. Больовий синдром має приступоподібний характер, що з'являється після їди й супроводжується здуттям живота, бурчанням, позивами на дефекацію.

При виникненні синдрому порушеного кишкового всмоктування в клінічній картині переважає діарея з гнильним бродінням, стеаторея (наявність нейтрального жиру або жирних кислот та мил у випорожненнях), метеоризм, зниження маси тіла, симптоми полігіповітамінозу. Розвивається інтолерантність до багатьох харчових інгредієнтів і токсикодистрофічний стан. У патологічний процес втягується гепатобіліарна система та підшлункова залоза, виникає дефіцит ферментів, жовчних кислот, що поглиблює синдроми порушеного травлення (мальдігестії) та всмоктування (мальабсорбції) та немовби замикає хибне коло обмінних процесів з організмом. Накопичуються макромолекули не повністю перетравленої їжі, які стають алергенами. Мікробне декарбоксілювання харчового гістидину збільшує кількість гістаміну в організмі. В умовах ушкодженої слизової оболонки кишки різко знижується продукція гістамінази, яка має блокувати (нейтралізувати) гістамін. Природно, що в умовах дисбіозу втрачається фізіологічна функція нормальної кишкової флори, пов'язана з руйнуванням алергенів. Сукупність вищезгаданих чинників сприяє розвитку алергодерматозів різного ступеня тяжкості (дерматоінтестинального синдрому).

У дітей старшого віку можуть бути тривкі закрепи, нестійкі випорожнення, кишкові кольки, гіпер- та гіпомоторні дискінезії кишків. Діти скаржаться на відчуття повноти, розпирання, відрижки. Погіршується апетит. За тривалого та стійко рецидивуючого кишкового дисбіозу розвивається інтоксикаційний та астеноінтестинальний синдроми.

Підтримання бактеріального гомеостазу в нормальних умовах відбувається завдяки взаємодії різних фізіологічних систем організму. До них належать: кисла реакція шлункового соку, завдяки чому знищується більшість патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів; перистальтика кишечника, що забезпечує просування та елімінацію цих мікробів; конкуренція різних бактерій за колонізацію субстрату, необхідного для їхньої життєдіяльності, та конкуренція за адгезивні рецептори, що розміщені на інтестинальній стінці. На цьому явищі базується захисний ефект нормальної інтестинальної флори проти виникнення кишкових інфекцій. Ендogenous флора, окупуючи адгезивні рецептори, запобігає їх колонізації потенціально патогенними мікроорганізмами. На склад ендogenous нормальної мікрофлори опосередковано впливають сезони року, вік, режим та якість харчування, перенесені захворювання, емоційні стреси.

Здоровий організм дитини та людини має природну здатність до саморегуляції, що забезпечує в деяких випадках швидке відновлення порушеного нормального біоценозу без застосування лікарських засобів.

Саме тому порушення нормальної мікрофлори кишечника, іноді навіть досить виражені за результатами бактеріологічного дослідження, не обов'язково супроводжуються клінічними симптомами.

У разі зіставлення клінічних проявів та результатів бактеріологічних досліджень виділяють такі клінічні варіанти кишкового дисбіозу:

1. Компенсований дисбіоз (відповідає 1 ступеню тяжкості) і розцінюється як дисбіотична реакція, коли у разі порушення мікрофлори кишечника дитина залишається практично здоровою: маса

Продовження на стор. 26.



В.В. Бережний, д.м.н., професор, В.Г. Козачук, к.м.н.,  
кафедра педіатрії № 2 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

## Порушення мікробіоти кишечника у дітей

Продовження. Початок на стор. 24.

тіла зростає, апетит добрий, випорожнення нормальні. Щоб відрізнити дисбіотичні реакції від істинного дисбактеріозу, проводять двох-трьохразові дослідження тривалістю не менше ніж 14 днів. У першому випадку зміни в складі мікрофлори товстої кишки нетривалі (5-10 днів) і зникають без будь-яких спеціальних терапевтичних заходів.

2. Субкомпенсований дисбіоз (відповідає 2-3 ступеню тяжкості). Клінічні симптоми виражені помірно: дитина дещо в'яла, погіршення апетиту, недостатнє наростання маси тіла, з'являються власні ступеня вищезгадані кишкові розлади. Загальний стан дітей здебільшого може залишатися ще задовільним, інколи – середньої тяжкості.

3. Декомпенсований дисбіоз (відповідає 4 ступеню тяжкості). Стан дітей середньої тяжкості або тяжкий: виражена інтоксикація, може бути блювота, часті рідкі випорожнення, зменшення маси тіла, значне погіршення апетиту, симптоми полігіповітамінозу. Порушуються захисні механізми й досить легко виникає гостра ендогенна чи екзогенна кишкова інфекція, викликана умовно-патогенними мікроорганізмами, стійкими до антибіотиків (стафілокок, протей, клебсієла, гриби роду *Candida* та ін.). У цій ситуації умовно-патогенні мікроорганізми, набуваючи факторів агресії, можуть викликати тяжкі ентероколіти, що супроводжуються бактеріємією та септичним станом.

### Діагностика кишкового дисбіозу

Методика бактеріологічного дослідження мікрофлори випорожнень свого часу була детально розроблена Р.В. Епштейн-Литвак зі співавт. і широко увійшла в практику клініко-бактеріологічних лабораторій, стала традиційною. Проводиться кількісний підрахунок бактерій, що виявляються в розведеннях 1 г випорожнень.

Сьогодні відомі інші методи діагностики кишкового дисбактеріозу:

– дихальний водневий тест для експрес-діагностики кишкового дисбіозу (дає лише якісну оцінку ступеня колонізації тонкої кишки мікробами без можливості визначення їх видового складу);

- дослідження тканинного білка й муцину у фекаліях; газорідна хроматографія (виявлення у фекаліях летких жирних кислот – оцтової, валеріанової, капронової, ізомасляної та ін.);

- визначення антилізоцимної, ДНК-азної та РНК-азної активності;

- іонна хроматографія (виявлення біогенних амінів, жовчних та карбонових кислот, ароматичних сполук);

- високовольтажний електрофорез на папері з метою виявлення β-аспартилгліцину, β-аспартиллізину, β-аланіну, 5-аміновалеріанової та γ-аміномасляної кислоти та ін.;

- дослідження мікрофлори в біоптаті тонкої кишки, отриманому в ході ендоскопічного дослідження, – найточніший метод, який проте через технічні складнощі не може застосовуватися досить широко.

- копрологічне дослідження (у разі дисбіозу, що супроводжується гнильною диспепсією, кількість калу збільшена, відзначається лужна реакція, різкий гнильний запах, характер випорожнення рідкий, багато м'язових волокон і сполучних тканин. Реакції на крохмаль, неперетравлену клітковину, слиз позитивні.

Різко збільшена кількість аміаку, що виділяється. При дисбіозі з бродильною диспепсією кількість калу збільшена, характер випорожнення – кашкоподібний, пінистий, реакція – різко кисла; визначаються м'язові волокна й жирні кислоти. Реакції на крохмаль, перетравлену, неперетравлену клітковину різко позитивні.

### Диференціальний діагноз

Кишковий дисбіоз насамперед необхідно диференціювати з гострими залишковими інфекціями, неспецифічним виразковим колітом та синдромом мальабсорбції. Декомпенсований кишковий дисбіоз сприяє прояву вторинного синдрому мальабсорбції. Зрозуміло, що за всіх цих захворювань, а також при первинному (генетичному) синдромі мальабсорбції створюються всі умови для розвитку кишкового дисбіозу різного ступеня тяжкості. Але якщо при цьому лікувати лише кишковий дисбіоз, то таке лікування буде малоефективним і навіть безуспішним.

Для гострої кишкової інфекції характерні: гострий початок, підвищення температури, симптоми токсикозу та ексикозу, циклічність перебігу. У бакпосівах фекалій виділяються патогенні ентеробактерії. У динаміці хвороби спостерігається наростання титру антитіл у реакції аглютинації до виділених аутоштамів. Велике значення має епідеміологічна ситуація виділення одного й того самого збудника від хворих та в посівах змивів з рук персоналу, предметів догляду за хворими, лікарняного інвентарю). Складним є декомпенсований дисбіоз кишечника (4 ступінь тяжкості), інші умовно-патогенні мікроби виділяються в повторних посівах у значній кількості, а в клініці є ознаки інтоксикації та кишкової дисфункції. У такій ситуації не буде жодною помилкою виставляти діагноз ентероколітів, зумовлених тими чи іншими умовно-патогенними мікробами, що набули факторів агресії та стали вже інфекційними чинниками. Адже за такого підходу можна обрати тактику спочатку селективної деконтамінації умовно-патогенної мікрофлори, а потім – корекції дисбіозу. У діагностиці ентероколітів інфекційного походження важливу роль відіграє копрограма. При цьому виявляється багато слизу, лейкоцитів, інколи еритроцитів – так заний синдром дистального коліту.

У клініці неспецифічного виразкового коліту характерна наявність домішок крові та великої кількості слизу спочатку в оформлених, а потім і рідких випорожненнях. При ректороманоскопії та колоноскопії виявляються виразки в товстій кишці. При цьому не виключена наявність кишкового дисбіозу, яка потребуватиме корекції.

Для синдрому мальабсорбції характерна непереносимість будь-якого одного (моносахаридна мальабсорбція) або декількох харчових субстратів одночасно (полісахаридна мальабсорбція). У з'ясуванні харчового продукту, до якого існує непереносимість, основну роль відіграє ретельно та цілеспрямовано зібраний анамнез, настороженість лікаря в цьому напрямі, ефект від елімінаційної (частіше тимчасової) дієти. Досвід показує, що саме ефект від правильно підбраного дієтичного харчування значно перевищує ефект від лікування лише кишкового дисбактеріозу (який звичайно при цьому діагностується).

### Лікування кишкового дисбактеріозу у дітей

Корекція мікробіологічних порушень базується на таких принципах:

- відновлення еубіозу кишечника;
- нормалізація процесів травлення й всмоктування в кишечнику;
- відновлення моторно-рухової функції кишечника;
- корекція метаболічних порушень;
- корекція імунної реактивності макроорганізму.

Сучасний арсенал біологічних агентів налічує декілька основних видів лікарських засобів. Однак пріоритетне місце посідають пробіотики на основі живих клітин молочнокислих бактерій.

Сучасні пробіотики мають відповідати таким критеріям:

- містити мікроорганізми, пробіотичний ефект яких доведений у рандомізованих контрольованих дослідженнях;
- володіти стабільною клінічною ефективністю; бути непатогенним і нетоксичним, не викликати побічних ефектів при тривалому вживанні;
- надавати позитивний ефект на організм господаря, наприклад збільшувати резистентність до інфекцій;
- володіти потенціалом колонізації, тобто зберігатися в травному тракті до досягнення максимального позитивного ефекту (бути стійким до високої кислотності, органічних і жовчних кислот, антимікробних токсинів і ферментів, продукованих патогенними мікроорганізмами);

- бути стабільним і зберігати життєздатні бактерії протягом тривалого терміну зберігання.

Принципові вимоги ставляться і до штамів бактерій, на основі яких створюються пробіотики:

- вони мають бути виділені від здорових людей та ідентифіковані до вигляду за фенотипними ознаками, у них має бути генетичний паспорт;
- мають володіти широким спектром антагоністичної активності щодо патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів;
- не володіють здатністю пригнічувати нормальний мікробіоценоз; мають бути безпечні для людей, включаючи імунологічну безпеку; мають бути стабільні щодо біологічної активності й відповідати технологічним вимогам.

Пробіотики здатні гальмувати надмірний ріст популяції потенційно шкідливої мікрофлори. Антагоністична активність пробіотичної флори є одним з механізмів забезпечення колонізаційної резистентності макроорганізму, реалізується за допомогою синтезу органічних кислот, перекису водню, лізоциму, антибіотиків, бактеріоцинів.

Існує також думка, що окремі пробіотики на основі антагоністичної активності фізіологічної мікрофлори можуть розглядатися як альтернатива антибіотикам. Використання пробіотичних бактерій з високою антагоністичною активністю щодо окремих патогенів дає можливість значно зменшити кількість антибіотиків, що використовуються традиційно, а, відповідно, і понизити ризик індукованих ними негативних ефектів. ВООЗ рекомендує обмеження вживання лактобактерій, продукує D-молочну кислоту, у зв'язку з тим що вона не є ефективною антагоністичною речовиною стосовно патогенних мікроорганізмів, швидко виводиться з організму й може призвести до метаболічного ацидозу.

Останніми роками широко використовують пробіотики, які стимулюють ріст і метаболічну активність однієї або декількох груп бактерій товстої кишки: фруктоолігосахариди, інулін, галактоолігосахариди, лактулоза, лактитол.

Через відсутність в організмі людей ферментів, що розщеплюють пробіотики, вони надходять у незміненому вигляді в товсту кишку.

Згідно з сучасними уявленнями, позитивний ефект пребіотиків проявляється не внаслідок селективної стимуляції біфідобактерій і лактобацил, а через збільшення рівня популяції всіх сахаролітичних мікроорганізмів кишечника й закислення його середовища. У разі неадекватного вживання пребіотиків можлива проліферація в травному тракті популяції потенційно небезпечних мікробів, насамперед збудників мікозів. Варто обережно призначати пребіотики в окремих клінічних ситуаціях. Зокрема, враховуючи функцію лактулози як осмотичного проносного, її не можна вживати при діареях. Пребіотики можуть також посилювати синдром надмірної мікробної колонізації тонкої кишки й пов'язані з цим дисфункції. У новонароджених і дітей раннього віку можуть стати причиною розвитку ферментативної діареї та синдрому мальабсорбції (ESPAGAN, 2003). Відомо, що ферментація деяких пребіотиків у товстому кишечнику створює водень у великих концентраціях і це може призвести до процесів бродиння (Wang X., Gibson G.R.). Оскільки пребіотики є дозозалежними речовинами, вживання їх як у недостатній, так і надмірній кількості в новонароджених дітей може призвести до небажаних реакцій (Nestle інформ, № 3, 2003).

Для корекції кишкового дисбактеріозу в дітей використовують продукти функціонального харчування. Тобто це продукти харчування, до складу яких входять речовини природного походження, що призначені для щоденного вживання й чинять регулюючу дію на фізіологічні функції та біологічні реакції організму людини. Функціональне харчування не належить до категорії лікарських препаратів, а використовується для поліпшення функціонування систем макроорганізму та здоров'я людини загалом.

Золотим стандартом у дитячому харчуванні є вигодовування дітей грудним молоком. Діти, які перебувають на грудному вигодовуванні, мають біфідодомінантну мікрофлору кишечника. Тому в разі штучного вигодовування бажане застосування таких сумішей, які сприяли б формуванню схожої за складом мікрофлори. Оскільки пребіотики містяться в грудному молоці, то додавання їх у суміші для штучного вигодовування є найбільш фізіологічним способом підвищення кількості біфідобактерій і лактобацил в кишечнику дітей, що перебувають на штучному вигодовуванні. У разі змішаного та штучного годування, а також для дітей старшого віку до харчування вводять кисломолочні продукти.

### Профілактика кишкового дисбактеріозу

Надійними засобами профілактики кишкового дисбактеріозу є заходи, спрямовані на усунення причин, що сприяють виникненню кишкового дисбактеріозу. Серед найефективніших профілактичних заходів варто виділити такі:

- раннє прикладання новонародженої дитини до грудей матері (у перші 30 хвилин та не пізніше 2 годин після народження);

- природне харчування дітей протягом першого року життя;

- на фоні інтенсивної антибіотикотерапії призначення антибіотикорезистентних пробіотиків, молочнокислих продуктів, харчових сумішей, збагачених біфідобактеріями;

- проводити своєчасну санацію вогнищ хронічної інфекції;

- оздоровлення дітей, що мають повторні епізоди інфекцій;

- профілактика гострих кишкових інфекцій.

Статтю надруковано у скороченні.  
Педіатрія: національний підручник: у 2 т. Т. 1 /  
За ред. проф. В.В. Бережного. – К., 2013. –  
С. 318-360.