

## Клинические аспекты коррекции микробиоты у детей с функциональной диспепсией.

Рябчук Ф.Н., Пирогова З.И.

Кафедра педиатрии с курсом неонатологии  
СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Генез функциональных заболеваний ЖКТ рассматривается как мультифакторный. В детском возрасте генетические и средовые факторы могут оказывать большое влияние на психосоциальное развитие и личностные качества человека, восприимчивость к стрессам и навыкам преодоления трудностей. Эти факторы определяют развитие нарушений моторики ЖКТ, повышение локальных иммунных свойств слизистой оболочки и состава микробиоты. (1) На чувствительность нервных окончаний слизистой оболочки оказывает влияние освобождение провоспалительных цитокинов вследствие проникновения агрессивных агентов в подслизистый слой, что сопровождается активацией тучных клеток. В последнее время большое внимание в генезе ФЗЖКТ уделяют кишечной микробиоте. (2) Предложена концепция существования оси «микробиота ЖКТ – головной мозг», согласно которой количественные и качественные сдвиги микробиоты ЖКТ рассматривают в качестве возможного иницирующего фактора в развитии симптоматики заболевания. (3) Изменения кишечной микрофлоры могут привести к повышенной пролиферации отдельных видов микроорганизмов, обладающих газопroduцирующими свойствами, что может способствовать развитию симптоматики заболевания. (4)

Сейчас уже хорошо известно, что продукты метаболизма микробных «комменсалов» попадая в кровоток, могут как удовлетворять определённые потребности организма, так и негативно влиять на его функциональные и метаболические процессы. Кишечная микробиота определяет характер ответа макроорганизма на факторы окружающей среды и участвует в формировании его метаболического фенотипа. Эта способность делает микробиоту одним из ведущих игроков на поле патофизиологии хронических заболеваний - гастроэнтерологической системы, болезней печени, ожирения, неврологического статуса и др.

Цель исследования. Оценить особенности ассоциаций микробов в микробиоценозе кишечника у детей с функциональной диспепсией. Всем больным проводилась тщательная оценка анамнеза, клинической симптоматики полным клиническим комплексом, УЗИ органов брюшной полости, хелик-тест, исследование микробиоты кишечника методом газожидкостной хроматографии масс-спектрометрии (ГХ-МС). (6) Оценить возможность адекватного выбора коррекции нарушенного микробиоценоза кишечника у детей с функциональной диспепсией.

Материалы и методы. Обследовано 30 детей в возрасте от 1 года до 6 лет с функциональной диспепсией. 25 детей с функциональной диспепсией за 4-5 месяцев до поступления под наблюдение жаловались на боли в верхней половине живота или вокруг пупка, которые проходили самостоятельно. Отмечались у них пассажи газов, неустойчивость стула, метеоризм. У 5 детей, напротив, была склонность к запорам, недостаточные прибавки массы тела, снижение аппетита. Все больные в последние месяцы переносили респираторные заболевания, в связи с чем получали антибиотики и пробиотическую поддержку.

Результаты. У детей с функциональной диспепсией при оценке микробиоты кишечника выявились два варианта нарушений. У 20 детей общая кишечная нагрузка в кишечнике была дефицитной и составляла в среднем 70662 микробных маркера (при норме 168105). У детей данной группы микробный состав флоры кишечника был снижен на 52,9% от возрастной нормы. У 10 детей с функциональной диспепсией выявился пролиферативный тип микробиоты. Средний уровень микробных маркеров у них составил 284095 при норме 168105, что превышало возрастной норматив на 27%. Уровни маркеров

основных компонентов биоценоза (бифидо- и лактобактерии) у детей с дефицитным вариантом микробиоты в среднем ниже возрастных норм соответственно в 5 и 10 раз.

У детей с дефицитным вариантом микробиоты в составе кишечной флоры обнаружилось наибольшее число маркеров герпесвирусов и чаще в виде ассоциаций. НВ 1 и 2 типов в сочетании с ВЭБ был выявлен у 9 детей, ЦМВ и НВ 1 и 2 типа – у 5 детей, ЦМВ в сочетании с НВ 1 и 2 типов и хламидиями *Trachomatis* обнаружены у 2 пациентов. Моноинфицирование только герпесвирусом было у 4 детей. У больных с пролиферативным вариантом микробиоты, несмотря на высокую общую бактериальную нагрузку, число маркеров симбионтной флоры оказались ниже норматива, так бифидобактерии были снижены в 3 раза, лактобактерии в 7 раз. Обычно наблюдаемый дефицит лактобацилл означает снижение кишечного и системного иммунитета. (6) У детей с пролиферативным типом микробиоты преобладали в составе микробных маркеров не вирусы, а грибковые ассоциации. У всех 10 детей было избыточное число маркеров грибов рода *Candida alb.*, а также микрогрибов, продуцирующих кампестерол и ситостерол, их численность превышала норматив в 3–4 раза. Только у 1 пациента было сочетание грибов рода *Candida alb.* с герпесвирусом (НВ 1, 2 типов). Средняя величина маркеров грибов рода *Candida alb.* превышала возрастную норму в 10 раз и составила  $310 \pm 44,5$  (при норме 39 маркеров). Наряду с пролиферацией микрогрибов и грибов *Candida alb.* отмечалось изменение маркеров рода зубактерий, численность их была ниже норматива в 2 раза. С учётом высокой активности зубактерий в протеолитических целлюлозолитических процессах организма будет сказываться их дефицит и в способности образовывать водород, именно в ключевых регулирующих свойствах анаэробного процесса, протекающего в мукозном слое кишечника. Водородные бактерии играют роль в процессах первичного расщепления углеводов с образованием ацетата. При пролиферативном типе нарушения микробиоценоза обнаруживается рост других анаэробов: *Porphyromonas*, *Campilobacter mucosalis*, псевдомонады, *Acinetobacter*, стрептококки и др. Эта группа микробов вероятно является источником токсинов, что в условиях дефицита основных компонентов биоценоза (лактобацилл и бифидобактерий) поддерживает в организме ребёнка выраженность синдрома эндогенной интоксикации. Попытка лечения подобных состояний назначением антибиотиков приводит к избыточному росту грибов, стрептомицинов и *Clostridium ramosum*. Эндотоксемия, обусловленная повышенной кишечной транслокацией бактерий, поддерживает и усугубляет воспалительные реакции в кишечнике.

Раздел лечения функциональных заболеваний кишечника строят по ступенчатому принципу, он включает в себя общие мероприятия, рекомендации по нормализации алиментарного фактора и применение лекарственных препаратов, включающих антациды, ферменты, средства, нормализующие моторику и висцеральную чувствительность слизистых ЖКТ. В связи с выраженными сдвигами в биоценозе кишечника у детей основное внимание в процессах восстановления микробиоты следует уделять постоянно действующим факторам на организм ребёнка. Это прежде всего должен быть строгий режим его жизни, регулярное питание. Диета назначается детям с учётом основного заболевания, с достаточным количеством витаминов и микроэлементов. Предпочтение отдаётся продуктам, способствующим улучшению микробиоты. С положительным эффектом используются продукты, обогащенные пробиотиками, пищевыми волокнами и пребиотиками.

К такой категории продуктов в полной мере относятся кисло-молочные закваски торговой марки **Dr.Bios**. Закваски **Dr.Bios** содержат неотъемлемые компоненты здорового питания, которых нет в других заквасках. В их состав, кроме основного компонента – высококачественных пробиотических штаммов бактерий, входят: пищевые волокна (клетчатка), лактулоза, инулин (пребиотик), стевия (единственно доступный, натуральный, без побочных эффектов заменитель сахара), кальций, фосфор.

Домашние продукты, приготовленные на основе заквасок **Dr.Bios** отличаются свежестью, приятным вкусом, сохранностью полезных бактерий и простотой приготовления.

*Главная концепция продукции Dr.Bios –*

- только натуральные компоненты,
- полное отсутствие консервантов, ГМО, искусственных наполнителей и добавок,
- дополнение основного состава натуральными полезными про- и пребиотиками (немикробными факторами питания полезных бактерий),
- применение вместо сахара натурального природного подсластителя с пребиотическими свойствами – стевии, что позволяет использовать продукцию **Dr.Bios** больным сахарным диабетом.

Обогащенный состав заквасок делает их ценным дополнением рациона оздоровительного питания.

Учитывая индивидуальные и нозологические особенности микробиоценоза, тактика корригирующих воздействий должна планироваться с учётом нарушенных патофизиологических механизмов в кишечнике ребёнка. При дефицитном варианте нарушений микробиоты стартовые лечебные воздействия должны быть направлены на нормализацию метаболических процессов микромира кишки, на улучшение адгезивных свойств эндотелиальной выстилки кишки и на восстановление мукозного слоя слизистой оболочки кишечника. Это обеспечивается назначением метаболитов (Актофлор «С» внутрь по 2 мл 2 раза в день, курс 2-3 недели) в сочетании с пребиотиками (сироп «Фитолон», Рекицен-РД с фруктоолигосахаридами или Хилак-форте в возрастных дозах). Для нормализации мукозной выстилки слизистой кишечника назначается Мукоза композитум внутрь по 1-2 мл на физиологическом растворе с интервалом в 2 дня, на курс 5 приёмов.

Особенности микробиоценоза кишечника у детей с функциональной диспепсией, этапность и комплекс коррекции микробиоты у детей с дефицитным типом нарушений микрофлоры кишечника представлены в таблицах 1, 2 и 3.

*Таблица 1.*

**Особенности микробиоценоза у детей с дефицитным и пролиферативным типом нарушений.**

Признак	Прролиферативный тип нарушений	Дефицитный тип нарушений
Общая бактериальная нагрузка	Увеличена в 1,5-3 раза и более	Низкая, чаще в 5-10 раз ниже нормы
Анаэробный компонент	Увеличен	изменчивый
Аэробный компонент	Увеличен	Дефицит
Симбионтная флора	Увеличена или дефицит	Дефицит
Вирусы, грибы	Представлены	Накопление вирусов: НV1,2 + ЦМВ и ВЭБ
Данные анамнеза	Перегрузка пребиотиками	ОВД и антибиотики

*Таблица 2.*

**Этапность коррекции микробиоценоза и комплекс корригирующих средств при дефицитном типе микробиоты кишечника.**

Этап / срок	Задача	Средства
I этап / 10 дней	Активировать регенерацию мукозного слоя СО кишечника	Мукоза композитум Метаболиты - Актофлор «С» Энерготрофные средства (Элькар)
	Активировать рост эндогенной симбионтной флоры	Ликоподиум 6 Пребиотики

	Улучшить адгезию пробиотических средств на СОК	Витамино-минеральный комплекс Стимбифид
II этап / 6 недель	Нормализовать микроциркуляцию в СОК	Траумель «С» Но-Шпа
	Устранить симптомы латентного воспаления (см. копрограмма, ан.крови, кальпротектин)	Макмирор Коллоидное серебро
	Коррекция грибково-вирусной ассоциации	Пимафуцин, Кипферон, КСФ, Ветом 1.23, Ветом2.26
	Пре- и пробиотическая поддержка (2-3 цикла со сменой препарата)	Бифиформ Бэби, Рела Лайф, Баксет Бэби, Примадофилус, Линекс-форте, Наринэ-форте с инулином
III этап: реабилитация / 3 мес.	Нормализовать местную защиту кишечника	Лимфомиозот, Кордицепс, Натурсидин, Эликсир Феникс, Кипферон
	сохранить нормальную ОБН в кишечнике	Циклы пробиотиков комбинированного состава: Линекс форте, Бак-сет форте, Флорок
	Поддерживать восстановление симбионтной флоры в	Пребиотики (по 2-3 недели в 1 мес.), Сироп «Фитолон», Рекицен РД, Хилак-форте, метаболиты (Актофлор «С»)

Таблица 3.

**Этапность коррекции микробиоценоза и комплекс корригирующих средств при пролиферативном типе микробиоты кишечника.**

Этап / срок	Задача	Средства
I этап / 7-10 дней	Уменьшить эндогенную интоксикацию	Сорбенты: Смекта, Зостерин-ультра, Энтеросгель, Полисорб
	Подавить избыток агрессивного компонента микробиоты	Антисептики: Макмирор, Энтерофурил, Денол, Ультравис
	Активировать рост эндогенной симбионтной микробиоты	Пребиотики: Дюфалак, Динолак, Хилак-форте, Сироп Фитолон, Волшебные волокна
II этап / 4-6 недель	Воздействовать на биоплёнки микрофлоры кишечника	Препараты Кордицепс, Натурсидин, Эликсир Феникс, Чай Лювей, Лимфомиозот, Гепон
	Уменьшить грибково-вирусную нагрузку	Нистатин, Пимафуцин, Генферон-лайт, Имунорикс, Ветом 1.23, Ветом 2.26
	Пробиотическая поддержка	Бифиформ Бэби, Бифиформ, Примадофилус, Рела Лайф, Баксет, Флорок + пребиотики
III этап: реабилитация (после контроля анализа ГХ-МС)	Нормализовать отдельные компоненты микробиоты	Пробиотики дифференцированно + пребиотики, ферменты, желчегонные средства
	Активировать амилалитическую и протеолитическую ферментацию кишечника	Витамино-минеральный комплекс: Алфавит, Мультитабс и др.

Дефицитный вариант микробиоты, сопровождаемый высокой степенью нагрузки вирусами курируется пробиотиками с интерфероновой активностью (Ветом 1.23 и Ветом 2.26 с последовательным назначением со сроком в 10 дней) или Кипферон, Генферон-Лайт в свечах. При необходимости возможно их сочетание с антивирулетиками (Ацикловир, Валтрекс). Для повторных курсов коррекции микробиоценоза необходимо динамическое исследование микробиоты методом ГХ-МС.

Выбор терапии при диссоциированном типе нарушений микробиоты кишечника осуществляется с учетом характера стула, выраженности эндогенной интоксикации и показателей анализа ГХ-МС. У большинства пациентов сохраняется необходимость эндогенной детоксикации назначением сорбентов, при вирусно-грибковых ассоциациях необходимо сочетание сорбентов с ферментами и антимикотическими средствами (Пимафуцин, Нистатин и др.). При высокой степени вирусной нагрузки используются интерфероносодержащие препараты или антивирулетики. При бактериальной обсемененности макробиоты назначается с пре- и пробиотической поддержкой.

Заключение. Современный уровень нанотехнологического обследования (ГХ-МС) позволяет индивидуализировать и оптимизировать выбор корригирующей терапии при нарушении микроэкологии кишечника у больных с функциональными гастроэнтерологическими заболеваниями.

#### Литература.

1. Дмитриева В.Я., Одинцова В.В. Энтеральная нервная система и психосоматические аспекты заболеваний желудочно-кишечного тракта. – Мед.альманах, 2011; 166-9.
2. Маев И.В. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.Л. Современные представления о физиологических основах синдрома функциональной диспепсии. Росс. журнал гастроэнтерология, гепатология, колопроктология. 2015; 4; 15-22
3. Шептулин А.А., Курбатова А.А. Новые Римские критерии функциональной диспепсии IV пересмотра. Росс. журнал гастроэнтерология, гепатология, колопроктология. 2016; 26(4), 124-8
4. Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Дичеева Д.Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии. Фарматека. 2014; 18; 7-13
5. Рябчук Ф.Н., Пирогова З.И., Александрович Н.Ж. Методы нормализации нарушений микробиоценоза у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Ж. Пятиминутка, №4 (49). 2018. – 40-45
6. Осипов Г.А. Определение состава количества микроорганизмов кишечной стенки методом масс-спектрометрии по клеточным жирным кислотам. СПб. 2016; 5-16.