

УДК 616.34-008.314.4

## МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КИШЕЧНОГО БИОЦЕНОЗА ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Крамарь Л.В., Родионова Н.В., Арова А.А.

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
Волгоград, e-mail: [lubov-kramar@yandex.ru](mailto:lubov-kramar@yandex.ru)

Проведено изучение микрофлоры толстого кишечника 34 детей в возрасте от 1 до 6 месяцев. Критерием включения в исследование были инвазивный характер ОКИ (наличие в стуле и/или копрограмме лейкоцитов, эритроцитов), средне-тяжелое течение заболевания, длительность заболевания – первые 2–3 дня, отсутствие приема антибактериальных препаратов до момента поступления в клинику. Все дети находились на полностью грудном вскармливании без введения продуктов докорма и прикорма. Средний возраст наблюдаемых составил  $3,3 \pm 1,6$  месяца. Дисбактериоз кишечника был установлен у всех (100%) детей. Нарушения микрофлоры достигали максимума на 3 день лечения на фоне антибактериальной терапии. Они проявлялись снижением титра бифидо- и лактобактерий ( $\lg 4,7 \pm 0,6$  и  $\lg 5,0 \pm 0,6$  КОЕ/г), молочно-кислых стрептококков ( $\lg 2,9 \pm 0,8$  КОЕ/г), увеличением титра грибов рода Кандида ( $\lg 5,4 \pm 0,4$  КОЕ/г). Показана высокая эффективность комплексного пробиотического препарата Линекс. Его использование приводило к восстановлению титра данных микроорганизмов к 7 дню терапии, что позволяет рекомендовать его в составе комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей.

**Ключевые слова:** острые кишечные инфекции, дети, кишечный микробиоценоз

## MICROECOLOGICAL FEATURES OF GUT BIOCECENOSIS IN INFANTS WITH ACUTE INFECTIOUS DIARRHEA

Kramar L.V., Rodionova N.V., Arova A.A.

Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: [lubov-kramar@yandex.ru](mailto:lubov-kramar@yandex.ru)

The gut microflora was studied in 34 children aged 1 to 6 months with infectious diarrhea. Inclusion criteria were the invasive type of infectious diarrhea (presence in the stool leukocytes, erythrocytes), a moderate course of the disease, duration of the disease – the first 2–3 days, the lack of antibacterial drugs until admission to hospital. All the children were completely breastfed without the introduction of supplementary feeding. The average age of infants under observation was  $3,3 \pm 1,6$  months. On admission to hospital (first day of the examination) intestinal dysbiosis has been established in all (100%) children. It has been found that alteration of microflora reached a maximum on third day of treatment with antibiotics. The study of gut microbiocenosis showed a decrease in the number of bifidobacteria and lactobacilli ( $\lg 4,7 \pm 0,6$  and  $\lg 5,0 \pm 0,6$  colony forming units in 1 gram of faeces), lactic acid streptococci ( $\lg 2,9 \pm 0,8$ ) and increasing titer of fungi of the genus Candida ( $\lg 5,4 \pm 0,4$  colony forming units in 1 gram of faeces). In our study the high efficiency of complex probiotic drug Linex was established. Drug designation in a dose of 1 capsule three times a day resulted in an increase to normal values of bifidobacteria, lactobacilli and streptococci to 7 day therapies. Thus, these data allow us to recommend complex probiotic drug for treatment of children with acute infectious diarrhea.

**Keywords:** acute infectious diarrhea, children, gut microbiocenosis

С современных позиций организм человека и его микрофлора существуют в состоянии постоянного взаимодействия. Роль нормальной микрофлоры в поддержании гомеостаза весьма многогранна и общепризнанна [3, 8]. Изменение ее качественных и количественных характеристик (дисбактериоз) может сопровождаться серьезными нарушениями деятельности желудочно-кишечного тракта, аллергическими реакциями, нарушением процессов всасывания и переваривания пищевых нутриентов и отклонениями в возрастном развитии детей [5].

Грудное вскармливание является залогом правильного формирования микробиоценоза желудочно-кишечного тракта новорожденного ребенка [4, 6]. Основными (аутохтонными) представителями кишечной микрофлоры у детей первых месяцев жизни являются бифидобактерии, лактобациллы, стрептококки и кишечные палочки. Из анаэ-

робных видов к таковым можно отнести бактероиды, зубактерии, клостридии [7].

Острые кишечные инфекции инвазивного типа даже при легком течении приводят к быстрому и значимому нарушению состава микробиоты, при этом их тяжесть может увеличиваться и быть весьма значительной при назначении антибактериальной терапии [1].

**Цель исследования:** оценка влияния острых кишечных инфекций на микрофлору кишечника детей, находящихся на грудном вскармливании и оптимизация терапии ОКИ с использованием направленной микробиологической коррекции.

### Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач под нашим наблюдением находилось 34 младенца в возрасте от 1 до 6 месяцев, поступивших на лечение в клиническую инфекционную больницу. Все дети находились на полностью грудном вскармливании без введения

продуктов докорма и прикорма. Критерием включения были инвазивный характер ОКИ (наличие в стуле и/или копрограмме лейкоцитов, эритроцитов), средне-тяжелое течение заболевания, длительность заболевания – первые 2–3 дня, отсутствие приема антибактериальных препаратов до момента поступления в клинику. Средний возраст наблюдаемых составил  $3,3 \pm 1,6$  месяца. Соотношение мальчиков и девочек выглядело как 55,9 и 44,1%. Всем наблюдаемым детям проводилось исследование микрофлоры испражнений в первые сутки, на 3 и 10 день пребывания в стационаре согласно общепринятым методикам [2]. Плотность бактериальной колонизации выражали в lg колониеобразующих единиц в 1 грамме испражнений. Обработку результатов осуществляли с использованием стандартных методов медицинской статистики в прикладных программах в среде Windows XP.

### Результаты исследования и их обсуждение

Оценка состояния микрофлоры, проведенное в первый день при поступлении в стационар, показала, что уже в этот момент (т.е. на 2–3 день от начала инфекционной диареи) у всех детей отмечались выраженные нарушения толстокишечного микробиоценоза. Прежде всего, они проявлялись альтерацией основных компонентов микробиоты кишечника детей – бифидо- и лактобактерий. Так, ни у одного ребенка бифидобактерии не определялись в титре  $10^8$ , у  $1/2$  наблюдаемых (58,8%) их количество было определено как  $10^6$  КОЕ/г, а у 11 (32,3%) титр данных микроорганизмов был ниже  $10^5$  КОЕ на грамм испражнений. Лактобациллы у большинства младенцев (52,9%) также выделялись в редуцированных количествах –  $10^5$  КОЕ/г, у 41,2% их число составляло  $10^6$  КОЕ и только у 5,8% достигало  $10^7$  КОЕ в грамме испражнений. Среднее содержание бифидо- и лактобактерий в кишечнике детей при поступлении составляло  $\lg 5,4 \pm 0,9$  и  $\lg 5,0 \pm 0,6$  КОЕ/г соответственно.

Было установлено резкое угнетение кокковой микрофлоры. Молочнокислые стрептококки в момент поступления не обнаруживались в кишечнике 14 (41,2%) детей, у 19 (55,8%) их содержание не превышало  $10^3$  КОЕ/г, и только у 1 ребенка (2,9%) их количество было определено как  $10^4$  КОЕ/г. Среднее содержание стрептококков у лиц наблюдаемой группы составило  $\lg 2,9 \pm 0,8$  КОЕ в грамме испражнений.

В кишечнике 11 детей (32,3%) были обнаружены грибы рода Кандида со средним количеством  $\lg 4,3 \pm 0,8$  КОЕ/г.

Учитывая возраст и инвазивный характер инфекционной диареи всем детям с первого дня поступления назначалась антибактериальная терапия, при этом у 67,6% детей это были цефалоспорины 3 генерации парентерально, в 32,4% наблюдений – производные фуразолидона – нифуроксазид.

Исследование микрофлоры, проведенное на 3 день пребывания в стационаре, показало усугубление микробиологических нарушений, установленное для всех (100%) детей. Прежде всего, это проявлялось дальнейшим снижением лактофлоры. Так в титре  $10^7$  лактобациллы обнаруживались только у 1 ребенка (2,9%), при этом у преобладающего большинства (73,5%) их количество не превышало  $10^5$  КОЕ/г, составляя в среднем  $\lg 4,5 \pm 0,7$  КОЕ в грамме испражнений, что было достоверно ниже исходных цифр ( $5,0 \pm 0,6$  КОЕ/г,  $p < 0,05$ ).

Максимальный титр бифидобактерий, выделенных из испражнений обследуемых детей, составил  $10^6$  КОЕ в 1 грамме испражнений (13 человек, 38,2%), при этом у 61,8% их число было  $10^5$  КОЕ и ниже, составляя в среднем  $\lg 4,7 \pm 0,6$  КОЕ/г.

Было установлено продолжающееся уменьшение плотности колонизации кишечника молочно-кислыми стрептококками, среднее содержание которых снижалось до  $\lg 1,9 \pm 0,2$  КОЕ/г, что было достоверно ниже исходных параметров ( $\lg 2,9 \pm 0,8$  КОЕ/г,  $p < 0,05$ ).

Число детей, колонизированных грибами рода Кандида, увеличивалось и составляло 52,9%, при этом плотность колонизации грибами также возрастала –  $\lg 5,4 \pm 0,4$  КОЕ/г ( $p < 0,05$ ).

Что касается колифлоры, то количество кишечных палочек не подвергалось существенным изменениям в контрольных точках наблюдения, составляя  $\lg 6,3 \pm 0,4$  и  $\lg 6,9 \pm 0,4$  КОЕ в 1 грамме испражнений соответственно ( $p > 0,05$ ). При этом обращало на себя внимание обнаружение высокого процента данных бактерий с аптитипными свойствами – количество гемолитических и лактозонегативных вариантов составляло более 50% в общей популяции *E.coli*.

Таким образом, было установлено, что развитие острых кишечных инфекций инвазивного типа у детей первого года жизни проявляется резким угнетением всех трех наиболее значимых аутохтонных представителей микробиоты кишечника – молочно-кислых стрептококков, бифидо- и лактобактерий. Полученные данные предопределили выбор препарата для коррекции установленных микробиологических нарушений кишечного биоценоза. Комплексным пробиотическим препаратом, содержащим в себе все вышеперечисленные компоненты, является Линекс (ЛЕК, Словения), одна капсула которого содержит  $1,2 \cdot 10^7$  живых лиофилизированных бактерий *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium*, являющихся частью нормальной микрофлоры пищеварительного тракта новорожденных.

Препарат разрешен с рождения. Нами была использована стандартная рекомендуемая дозировка – по 1 капсуле 3 раза в день в перерывах между кормлениями с 3 дня пребывания в стационаре. Эффективность коррекции оценивали на 7 день лечения линексом.

Результаты исследования испражнений, проведенного на 10 день пребывания в стационаре (7 день терапии линексом), показали высокую эффективность препарата. Полученные данные представлены на рис. 1.

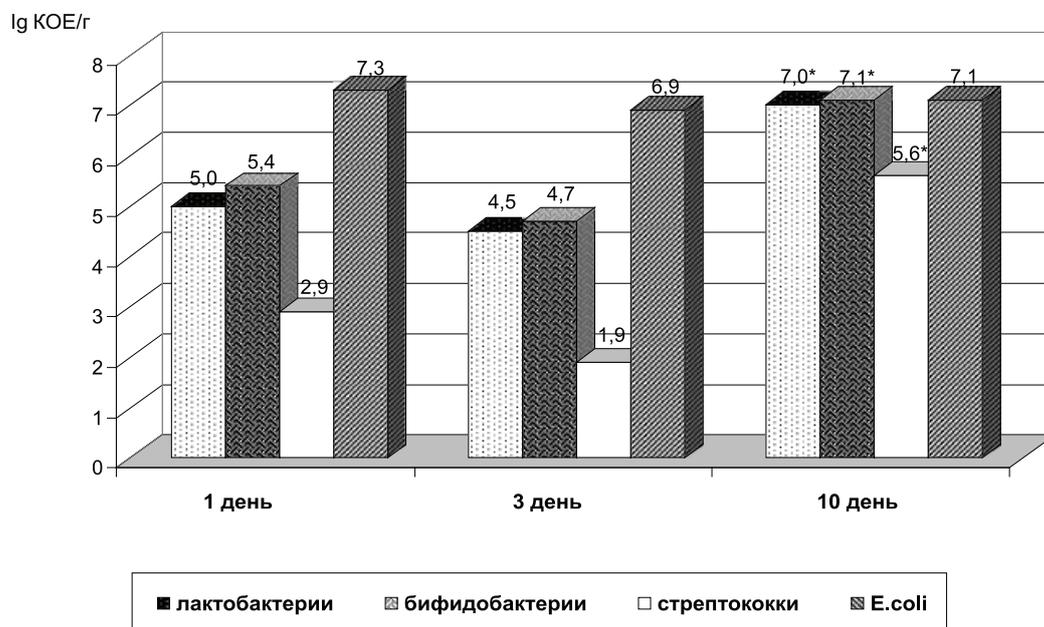


Рис. 1. Динамика изменения содержания аутохтонных представителей микробиоценоза в испражнениях детей с острыми кишечными инфекциями ( $\lg M \pm m$  КОЕ/г).  
Примечание: \* – достоверность указанных различий (1–10 день) ( $p > 0,05$ )

Из данных, представленных на рис. 1, можно видеть, что использование линекса приводило к восстановлению параметров микробиоценоза у всех наблюдаемых больных. Лактобактерии обнаруживались в испражнениях всех детей. Только у 8 человек (23,5%) титр лактобацилл оставался низким –  $10^6$  КОЕ/г, тогда как число детей с содержанием лактобактерий  $10^7$  составляло 52,9%,  $10^8$  и выше – возрастало до 23,5%.

Бифидобактерии также обнаруживались в испражнениях всех наблюдаемых, при этом минимальный титр ( $10^6$  КОЕ) был установлен в 11,8% наблюдений, а у 70,5% их количество было определено как  $10^7$  КОЕ и выше. Среднее содержание бифидо- и лактобактерий достоверно увеличивалось и составило  $\lg 7,1 \pm 0,5$  и  $\lg 7,0 \pm 0,3$  КОЕ в 1 грамме испражнений ( $p < 0,05$ ).

Молочно-кислые стрептококки были выделены из кишечника 100% детей, при этом их среднее содержание увеличилось более чем в 3 раза, составляя  $\lg 5,6 \pm 0,7$  КОЕ/г испражнений ( $p < 0,05$ ).

Количество эшерихий в процессе лечения также имело некоторую тенденцию к увеличению, однако значимых разли-

чий с показателями, установленными на 3 день наблюдения, получено не было –  $\lg 6,9 \pm 0,4$  и  $\lg 7,1 \pm 0,4$  КОЕ/г соответственно ( $p > 0,05$ ). Динамика обсемененности кишечника детей грибами представлена на рис. 2.

Из его данных следует, что интенсивность колонизации данными микроорганизмами достигала максимальных значений к 10 дню наблюдения. Так, средняя плотность обсеменения в динамике наблюдения составляла  $\lg 4,3 \pm 0,8$ ,  $\lg 5,4 \pm 0,4$  и  $\lg 5,8 \pm 0,4$  КОЕ на грамм испражнений в первый, 3 и 10 день наблюдения. При этом число детей, колонизированных грибами, также возрастало, составляя 32,3, 52,9 и 88,2% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, полученные данные показали, что острые кишечные инфекции инвазивного типа у детей первых месяцев жизни сопровождаются выраженными нарушениями микроэкологии толстого кишечника, при этом отмечается угнетение всех значимых компонентов аутохтонной кишечной микрофлоры. Данные изменения требуют проведения корректирующих мероприятий у всех детей. Комплексные

пробиотические препараты на основе высокоантагонистических штаммов молочно-кислых бактерий способствуют устранению альтерировующего влияния ОКИ

и антибиотикотерапии на кишечную микрофлору, однако при этом не предотвращают усиление колонизации дрожжеподобными грибами.

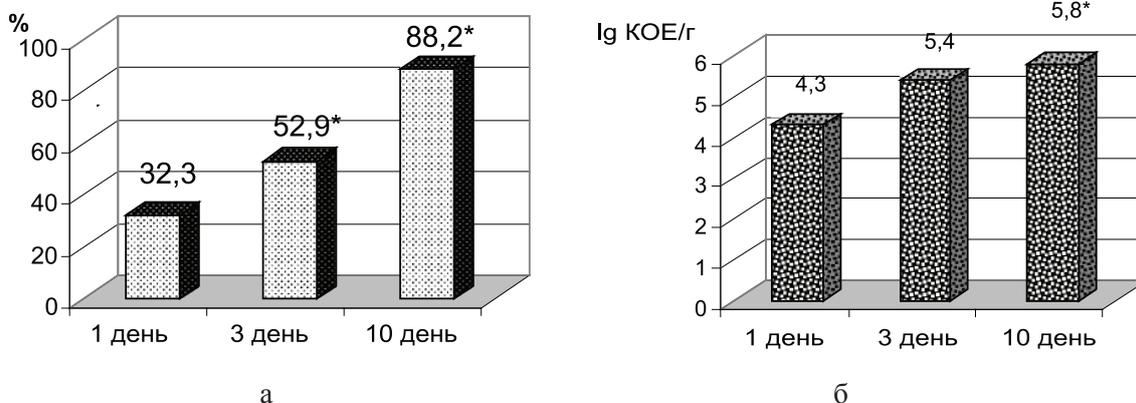


Рис. 2. Частота выделения (а) и плотность колонизации (б) кишечника детей грибами рода Кандида (%), lg M ± m КОЕ/г). Примечание: \* – достоверность различий (p > 0,05)

**Выводы**

1. Острые кишечные инфекции инвазивного типа у детей первого полугодия жизни в 100% случаев сопровождаются нарушениями кишечной микроэкологии.

2. Данные изменения проявляются угнетением бифидо- и лактофлоры и резким уменьшением молочно-кислых стрептококков, при этом состав эшерихий практически не подвергается количественным изменениям.

3. Оптимальный препарат для осуществления корректирующих мероприятий должен содержать в своем составе бифидо-, лактобактерий и молочно-кислые стрептококки.

4. Назначение пробиотических препаратов не предотвращает колонизации кишечника грибами. Высокая частота выделения данных микроорганизмов при ОКИ требует проведения мероприятий по эрадикации грибов под контролем индивидуальных микробиоценограмм.

**Список литературы**

1. Бондаренко В.М. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. – М., 2007. – 302с.
2. Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» ОСТ 91500.11.0004-2003. Приказ МЗ РФ № 231 от 09.06.2003.
3. Koboziev I. Role of the enteric microbiota in intestinal homeostasis and inflammation / I. Koboziev, C. Reinoso Webb, K.L. Furr, M.B. Grisham // Free Radic. Biol. Med. – 2013. – Nov. 22, № 68. – P. 122–133.
4. Latuga M.S., Stuebe A., Seed P.C. A review of the source and function of microbiota in breast milk // Semin. Reprod. Med. – 2014. – Vol. 32, № 1. – P. 68–73.
5. Li M., Wang M., Donovan S.M. Early development of the gut microbiome and immune-mediated childhood disorders // Semin. Reprod. Med. – 2014. – Vol. 32, № 1. – P. 74–86.
6. Meier P.P., Bode L. Health, nutrition, and cost outcomes of human milk feedings for very low birthweight infants // Adv. Nutr. – 2013. – Vol.4, № 6. – P. 670–671.

7. Oozeer R. Intestinal microbiology in early life: specific prebiotics can have similar functionalities as human-milk oligosaccharides / R. Oozeer, K.van Limpt, T. Ludwig et al. // Am. J. Clin. Nutr. – 2013. – Vol.98, № 2. – P. 561–571.

8. Tanabe S. The effect of probiotics and gut microbiota on Th17 cells // Int. Rev. Immunol. – 2013. – Vol.32, № 5–6. – P. 511–525.

**References**

1. Bondarenko V.M. Disbakterioz kishechnika kak kliniko-laboratornyj sindrom: sovremennoe sostojanie problem [Intestinal dysbiosis as clinical and laboratory syndrome: state and current problems]. Moscow, 2007. 302 p.
2. Otrasleyoj standart «Protokol vedenija bolnyh. Disbakterioz kishechnika» OST 91500.11.0004, 2003, Prikaz MZ RF no. 231 ot 09.06. 2003.
3. Latuga M.S., Stuebe A., Seed P.C. Semin. Reprod. Med., 2014, no. 32(1), pp. 68–73.
4. Li M., Wang M., Donovan S.M. Semin. Reprod. Med., 2014, no. 32(1), pp. 74–86.
5. Koboziev I., Reinoso Webb C., Furr K.L., Grisham M.B. Free Radic. Biol. Med., 2013, no 68, pp. 122–133.
6. Meier P.P., Bode L. Adv. Nutr., 2013, no 4(6), pp. 670–671.
7. Oozeer R., van Limpt K., Ludwig T., Ben Amor K., Martin R., Wind R.D., Boehm G., Knol J. Am. J. Clin Nutr., 2013, no. 98(2), pp. 561–571.
8. Tanabe S. Int. Rev. Immunol., 2013, no. 32(5–6), pp. 511–525.

**Рецензенты:**

Волчанский Е.И., д.м.н., профессор кафедры детских болезней педиатрического факультета ВолгГМУ, ГУЗ «Волгоградская областная детская клиническая больница», г. Волгоград;

Иоанниди Е.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией и тропической медициной ВолгГМУ, ГУЗ «Волгоградская областная клиническая инфекционная больница № 1», г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 04.02.2014.