

А.В. Алешкин<sup>1</sup>, Г.Я. Цейтлин<sup>2</sup>, А.М. Затевалов<sup>1</sup>,  
М.В. Коновалова<sup>2</sup>, А.М. Амерханова<sup>1</sup>, С.С. Афанасьев<sup>1</sup>, Е.П. Селькова<sup>1</sup>

## КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОЦЕНОЗА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ В ПЕРИОД ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

<sup>1</sup>ФГУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора

<sup>2</sup>ФГУ ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития РФ

Обследовано 127 детей в возрасте от 4 до 17 лет с онкологическими заболеваниями в период диспансерного наблюдения. Выявлены выраженные нарушения микробиоты кишечника, требующие обязательной коррекции. Применение короткого курса синбиотика «Бифидум-Мульти» позволило уменьшить выраженность дисбиотических нарушений у пациентов с острым лимфобластным лейкозом.

**Ключевые слова:** дисбактериоз, вызванный химиотерапией, синбиотик, гемобластозы, солидные опухоли, дети.

A.V. Aleshkin, G.Ya. Tseitlin, A.M. Zatevalov, M.V. Konovalova, A.M. Amerhanova, S.S. Afanasyev, E.P. Selkova

## CORRECTION OF GIT MICROBIOTIC DISORDERS IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA DURING DISPENSARY OBSERVATION

127 children with oncological diseases were observed, from 4 to 17 years of age, during dispensary observation. There were found out the expressed intestinal microflora disorders which must be corrected. Short synbiotic "Bifidum-Multi" treatment showed a significant decrease in expressivity of dysbiotic disorders in patients with acute lymphoblastic leukaemia.

**Key words:** chemotherapy associated with dysbiosis, synbiotic, hemoblastosis, solid tumors, children.

Современное высокотехнологичное лечение злокачественной опухолевой патологии у детей способствовало переходу большинства ранее фатальных болезней в категорию хронически протекающих и излечиваемых. В результате пятилетия выживаемость больных с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) достигла 75%, злокачественными лимфомами – 80-95%, остеогенными саркомами – 70%, опухолями центральной нервной системы – до 35% и т.д. [6]. После достижения ремиссии на первый план выступают ранние и поздние осложнения противоопухолевого лечения [5]. Необходимы специальные реабилитационные программы, учитывающие комплексный характер нарушений, возникающих вследствие агрессивного лечения, и обеспечивающие эффективную их коррекцию. Среди отдаленных последствий специальной терапии одно из ведущих мест занимают различные отклонения функции органов пищеварения, что связано с токсическим действием цитостатиков и интенсивной антибиотикотерапией [4]. Нарушение микроэкологии организма играет существенную иммунокомпromетирующую роль, ухудшает функциональное состояние толстой кишки, приводит к витаминной недостаточности и т.д. [1]. Задачами настоящего клинического исследования стали: 1) оценка состояния микробиоты кишечника у детей с онкологическими заболеваниями в период диспансерного наблюдения; 2) разработка оптимальной схемы применения поликомпонентного синбиотика «Бифидум-Мульти» в комплексе реабилитационных мероприятий после перенесенного курса специальной терапии с целью снижения риска развития побочных клинических и микроэкологических нарушений.

**Материал и методы исследования.** Под наблюдением находилось 127 детей, проходивших курс санаторного лечения на базе реабилитационного отделения ФНКЦ ДГОИ в санатории «Русское поле» с июля по октябрь 2009 года. По нозологическому признаку пациенты распределялись на две диагностические группы: больные с гемобластозами и солидными опухолями. Мы предположили, что отличие в специальном лечении у детей в этих группах по-разному отразится на состоянии их микробиоты. Количество пациентов, их распределение по полу, возрасту и нозологиям представлено в таблице 1.

В процессе обследования применялись исключительно неинвазивные методы: микробиологическое исследование кала, биохимический анализ кала (определение короткоцепочечных монокарбоновых жирных кислот методом газожидкостной хроматографии [2]), копрологическое исследование.

Первичная оценка состояния микробиоты проводилась всем 127 детям, после чего, по показаниям, назначался препарат «Бифидум-Мульти», по 2 капсулы 3 раза в день, в течение 10 дней. В основу рецептурного построения поликомпонентного синбиотика «Бифидум-Мульти», заложен принцип соответствия видового состава бифидобактерий возрастной категории пациентов. «Бифидум-Мульти 2» для детей от 3 до 14 лет содержит в своем составе виды *Bifidobacterium bifidum*, *B. breve*, *B. infantis* и *B. longum*. В рецептуре «Бифидум-Мульти 3», для детей старше 14 лет и взрослых – *B. bifidum*, *B. longum* и *B. adolescentis*. Кроме того, в оба препарата входят пребиотические компоненты: пектин, олигофруктоза и инулин. Затем, после 5-7 дневного перерыва проводился повторный комплексный анализ. Полученные таким образом лабораторные данные заносились в компьютер-

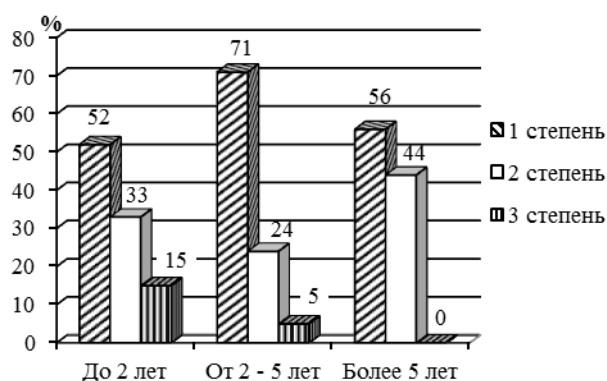
ную базу формата DBASE для последующей статистической обработки с помощью пакета прикладных программ.

Таблица 1

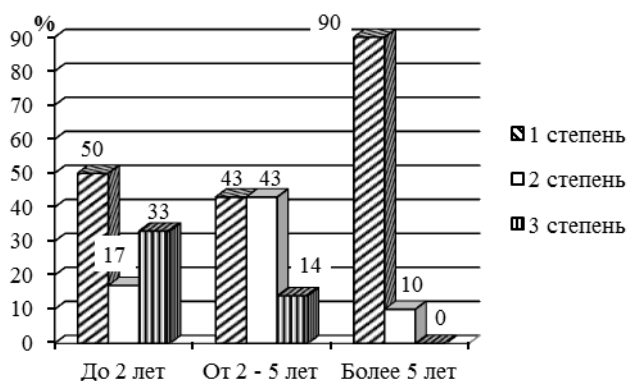
Дизайн исследования

|                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Количество пациентов – 127<br/>(62 девочки и 65 мальчиков)<br/>Возраст: от 4 до 17 лет<br/>Период: с 27.07.2007 по 11.10.2009<br/>Санаторий «Русское поле»,<br/>Чеховский район, Московская область</p> |                                                                                                                                                                                                                             |
| <p><b>Гемобластозы (95 пациентов)</b><br/>острый лимфобластный лейкоз – 73<br/>лимфогранулематоз – 11<br/>неходжкинские лимфомы – 4<br/>острый миелолейкоз – 4<br/>гистиоцитоз – 3</p>                     | <p><b>Солидные опухоли (32 пациента)</b><br/>нефробластома – 10<br/>нейробластома – 8<br/>синовиальная саркома – 1<br/>опухоль головного мозга – 9<br/>ретинобластома – 2<br/>тератобластома – 1<br/>гепатобластома – 1</p> |

**Результаты и обсуждение.** На рисунке 1а представлено распределение детей из группы гемобластозов соответственно степеням микробиологических нарушений кишечника в зависимости от срока, прошедшего с момента окончания специального лечения. Степень микробиологических нарушений диагностировалась экспертом по результатам бактериологического исследования кала [3]. Выраженные нарушения микробиоценоза кишечника 2-ой степени, требующие обязательной коррекции, выявлялись у детей с гемобластозами во всех периодах диспансерного наблюдения, 3-ей степени – в срок до 5 лет после окончания специального лечения. Подобная же картина микробиологических нарушений в толстой кишке наблюдалась у детей на разных сроках от момента окончания лечения по поводу солидных опухолей (рис. 1б).



(а)



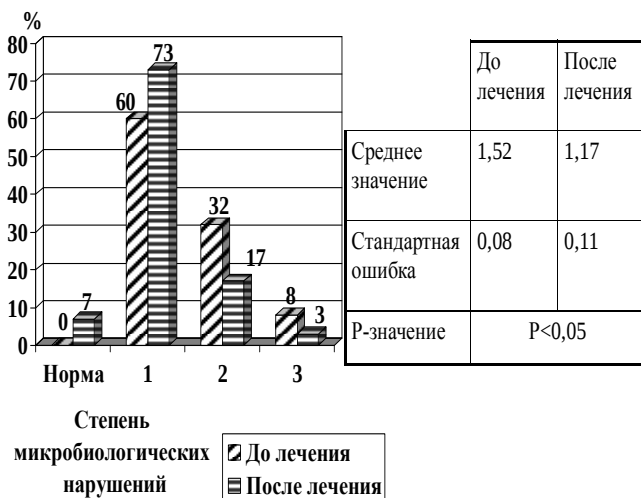
(б)

**Рис. 1. Нарушение микробиоценоза толстой кишки у детей с гемобластозами (а) и солидными опухолями (б) в различные сроки (до 2 лет, от 2 до 5 лет и более 5 лет) прошедшие от момента окончания специального лечения**

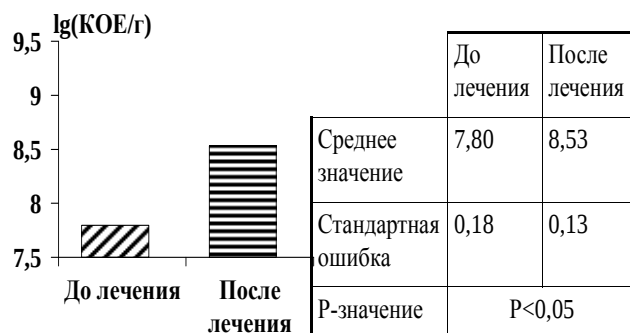
Часть наблюдений была исключена из исследования в связи с проблемами корректного соблюдения детьми сроков и частоты приема препарата «Бифидум-Мульти», необходимостью 5-7 дневного перерыва перед проведением повторного анализа, а также ограничением продолжительности смены в санатории «Русское поле» – 25 дней. Однако, в рамках группы больных с гемобластозами, удалось выделить пациентов с ОЛЛ в количестве 30 детей, которые полностью выполнили предложенную в дизайне исследования схему. Даже за такой короткий десятидневный курс (в отраслевом стандарте «Дисбактериоз кишечника. Протокол ведения больных.» рекомендуется пробиотикотерапия в течение 21 дня), нам удалось получить статистически значимое уменьшение выраженности дисбиотических нарушений от 5% при 3-ей степени дисбиоза до 15 % при 2-ой степени (рис. 2а).

В то же время, достоверное увеличение уровня бифидобактерий ( $p < 0,05$ ) в кале пациентов, корректно принимавших препарат «Бифидум-Мульти» (рис. 2б), позволяет с уверенностью говорить о возможности продолжения процессов нормализации функционального состояния и микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) детей и после их отъезда из санатория. Об этом же свидетельствуют показатели определения концентрации лактобацилл в кале пациентов с ОЛЛ, получавших «Бифидум-Мульти» (рис. 2в). Уровень лактобактерий

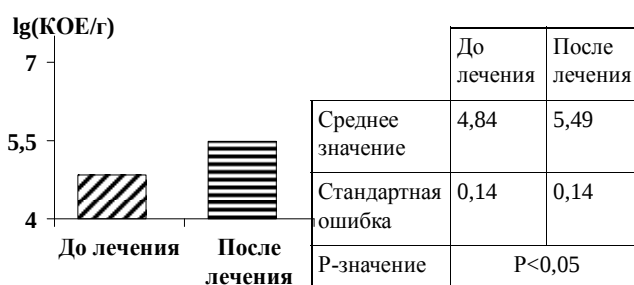
также статистически достоверно повышался, фиксируя стимуляцию индигенных ростков нормофлоры обследованных детей под воздействием введенного с препаратом консорциума штаммов бифидобактерий.



(а)



(б)



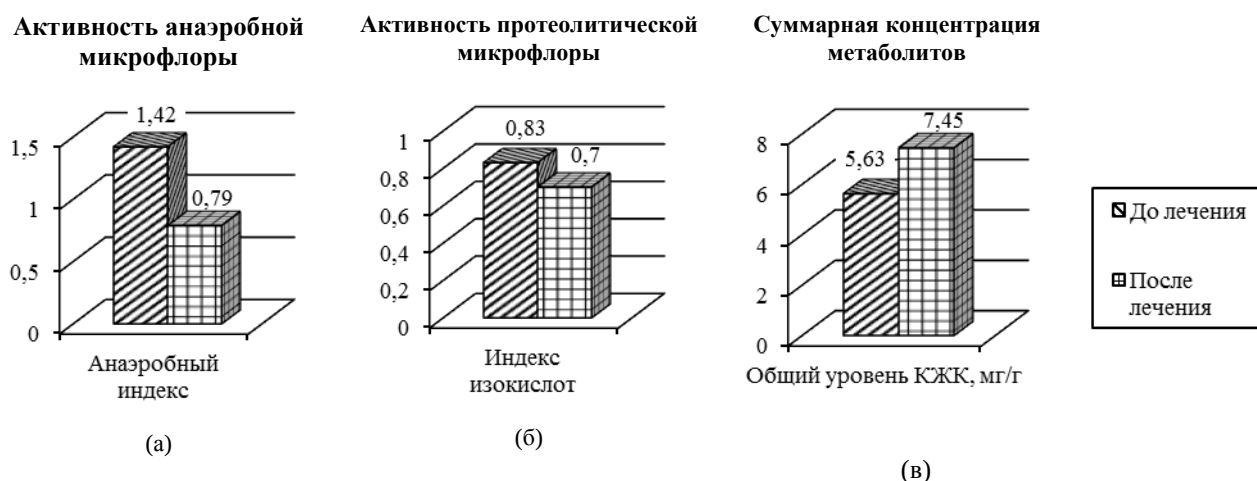
(в)

**Рис. 2. Коррекция дисбиотических нарушений кишечника у детей с острым лимфобластным лейкозом в период диспансерного наблюдения (а – изменение степени микробиологических нарушений с указанием в таблице средних значений степени дисбиоза, б – сравнение содержания бифидобактерий, в – лактобацилл при микробиологическом исследовании кала до и после лечения)**

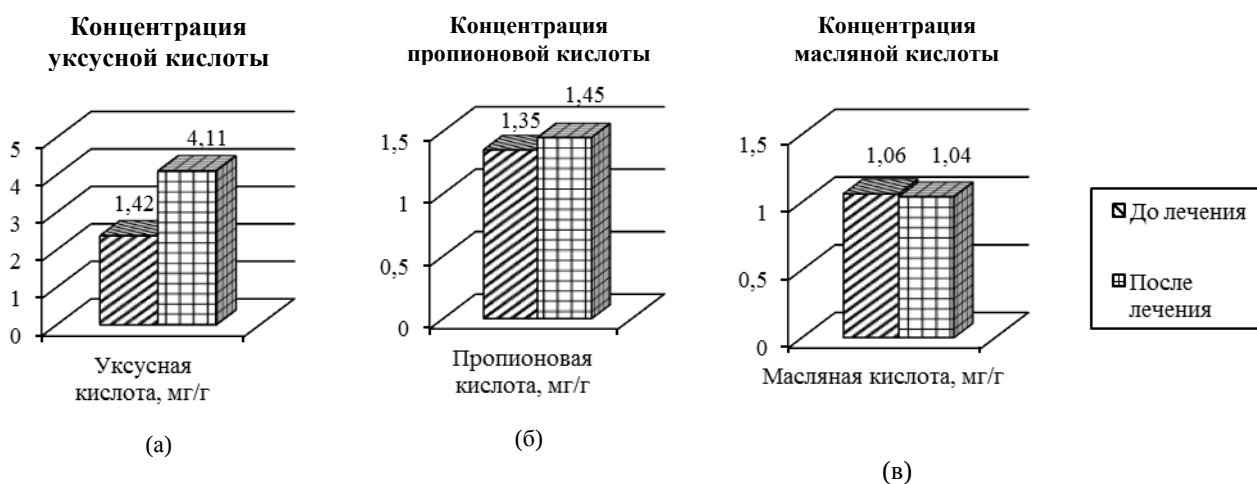
По данным биохимического анализа кала метаболическая активность анаэробной микрофлоры в исходных анализах превышает нормальные значения (рис. 3а). Анаэробный индекс (АИ), вычисляемый как отношение суммарной концентрации короткоцепочечных монокарбоновых жирных кислот - КЖК (пропионовой, масляной, валериановой, капроновой и их изо-форм), продуцируемых анаэробным звеном микрофлоры, представленной бактероидами, клостридиями, эубактериями, фузобактериями, копрококками (причем, их факультативных и остаточных штаммов) к концентрации уксусной кислоты, продуцируемой как анаэробами (в том числе и бифидобактериями), так и аэробной флорой, нормализуется после приема детьми с ОЛЛ «Бифидум-Мульти». Достоверность различий средних значений АИ до и после курса поликомпонентного синбиотика подтверждена статистически ( $p<0,05$ ). На втором графике (рис. 3б) приведены значения индекса изо-кислот до и после приема «Бифидум-Мульти», определяемые как отношение сумм концентраций изо-форм к КЖК с неразветвленной цепью. Этот показатель характеризует протеолитическую активность микрофлоры. По всей вероятности, пребиотические компоненты – пектин, олигофруктоза и инулин, входящие в состав синбиотика, активизировали сахаролитическое брожение микрофлоры кишечника и способствовали, тем самым, нормализации протеолитическо-сахаролитического равновесия. Увеличение суммарного содержания КЖК (рис. 3в) в пределах физиологической нормы, свидетельствует о повышении функциональной активности и численности толстокишечной микрофлоры за счет приема препарата «Бифидум-Мульти» детьми с ОЛЛ.

Статистически достоверное ( $p<0,05$ ) увеличение уровня уксусной кислоты на фоне незначительного изменения концентраций пропионовой и масляной кислот (рис. 4) после лечения у пациентов, принимавших «Бифидум-Мульти», свидетельствует о формировании нормального профиля КЖК, т.е. демонстрирует положи-

тельную динамику со стороны метаболической активности и численности кишечной нормофлоры, как основных продуцентов уксусной кислоты, и уменьшение численности и активности условно-патогенных бактерий.



**Рис. 3. Биохимическая оценка функциональной активности микрофлоры толстой кишки у детей с острым лимфобластным лейкозом на фоне пробиотикотерапии**



**Рис. 4. Биохимическая оценка функциональной активности микрофлоры толстой кишки у детей с острым лимфобластным лейкозом на фоне пробиотикотерапии (продолжение).**

Таким образом:

1. Проведенная оценка состояния микробиоценоза ЖКТ у детей с онкологическими заболеваниями на разных сроках после окончания специального лечения выявила глубокие нарушения микрофлоры кишечника, требующие обязательной коррекции.
2. Новый алгоритм применения поликомпонентного синбиотика «Бифидум-Мульти» целесообразно включить в комплекс реабилитационных мероприятий у детей с онкологическими заболеваниями на стадии ремиссии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы // Руководство для врачей. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 300 с.
2. Кондракова О.А., Бабин В.Н., Грубова Е.А. [и др.]. Комплексная оценка микрoэкологических и функциональных нарушений толстого кишечника для обеспечения этиотропной терапии // Пособие для врачей. - М.: ГУ МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, 2003. - 33 с.
3. Отраслевой стандарт 91 500.11.0004-2003 // Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника. - М., 2003. - 70 с.
4. Майорова О.А., Румянцев А.Г. Особенности желудочно-кишечного тракта у пациентов с онкологическими заболеваниями и при проведении цитостатической терапии (клинко-морфологические и функциональные изменения) // Российский педиатрический журнал. - 2001. - № 6. -С. 44-48.

5. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. Руководство для врачей. – М.: Медпрактика, 2006. – 504 с.
6. Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., Алейникова О. В. [и др.]. Эффективность протокола ALL-MB-2002 у детей с острым лимфобластным лейкозом // Терапевтический архив. – 2010. - № 7. - С.11-20.

**Алешкин** Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биологии бифидобактерий ФГУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10, тел.: +7-495-452-07-88, e-mail: ava@gabri.ru

**Цейтлин** Григорий Янкелевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением реабилитации ФГУ ФНКЦ ДГОИ Минздравсоцразвития РФ, Россия, 119571, г. Москва, Ленинский проспект, д. 117, корп.2.

**Затевалов** Александр Михайлович, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории диагностики и профилактики инфекционных заболеваний ФГУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10.

**Коновалова** Марина Владимировна, кандидат медицинских наук, врач-диетолог отделения реабилитации ФГУ ФНКЦ ДГОИ Минздравсоцразвития РФ, 119571, г. Москва, Ленинский проспект, д. 117, корп. 2.

**Амерханова** Аделаида Михайловна, доктор биологических наук, заведующий лабораторией биологии бифидобактерий ФГУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10.

**Афанасьев** Станислав Степанович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по медицинской биотехнологии ФГУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10.

**Селькова** Евгения Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по клинико-эпидемиологической работе ФГУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10.