

Е.В. Комарова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Микроэкологические и функциональные нарушения кишечника при хроническом запоре у детей. Методы коррекции

Контактная информация:

Комарова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: 8 (499) 134-01-57

Статья поступила: 19.08.2010 г., принята к печати: 08.11.2010 г.

Работа посвящена вопросам микроэкологии желудочно-кишечного тракта у детей с хроническим запором. Приведены результаты собственных наблюдений. Обследован 51 ребенок с хроническим запором. Комплексная оценка микроэкологических и функциональных нарушений кишечника при данной патологии выявила сниженный уровень короткоцепочечных жирных кислот и анаэробного индекса, дисбактериоз I и II степеней, нарушение пищеварения в тонком кишечнике. Изменения метаболической активности микрофлоры кишечника соответствовали функциональному состоянию ЖКТ. Один из методов терапии хронического запора — восстановление нормальной микрофлоры толстой кишки. При воздействии на патогенную микрофлору необходимо использование сорбентов.

Ключевые слова: хронический запор, лечение, энтеросорбенты, диоктаэдрический смектит, дети.

Изучение микробиоценоза остается одной из наиболее дискуссионных и актуальных проблем современной гастроэнтерологии [1]. Известно, что функции нормальной микрофлоры многообразны: обеспечение полноценного пищеварения и усвоения витаминов и минералов, подавление активности вирусов, микробов, грибов, обезвреживание токсинов и канцерогенов, защита и регенерация стенки кишечника. Полезные бактерии играют роль иммуномодуляторов, поддерживают водно-солевой баланс, участвуют в рециркуляции кислот и холестерина, в ферментативных реакциях. Возможно, что именно изменения микрофлоры кишки, приводящие к энергодифициту колоноцитов, являются пусковым механизмом развития запора у детей.

В Научном центре здоровья детей РАМН был обследован 51 ребенок с хроническим запором. По результатам биохимического, копрологического и микробиологического анализов всем детям проведена комплексная оценка микроэкологических и функциональных нарушений кишечника. Эти исследования позволили всесторонне охарактеризовать микробиоценоз кишечника: его трофическую базу, инфраструктуру, качественный и количественный состав, метаболическую активность кишечной микрофлоры, энергообеспечение эпителия, процесс микробного симбиотического пищеварения, интегральное количество короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) — метаболитов, обладающих определенным патогенным потенциалом, и оценить структур-

E.V. Komarova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Microecological and functional abnormalities of intestines in children with chronic constipation. Methods of correction

The work contains the follow-up results obtained by the author himself. 51 children with chronic constipation were studied. A complex assessment of microecological and functional abnormalities of intestines in this pathology revealed a reduced level of short-chain fatty acids and anaerobic index, degree I and II dysbiosis, digestion disorder in small intestines. Changes in metabolic activity of intestinal microflora were in line with the functional state of GIT. One of therapy methods for chronic constipation is restoration of normal microflora of large intestines. Absorbents need to be used to influence the pathogenic microflora.

Key words: chronic constipation, treatment, enterosorbents, dioctahedral smectite, children.

ные и функциональные нарушения экосистемы «толстый кишечник — населяющая его микрофлора». Полученные данные способствовали выяснению возможных причин и механизмов формирования хронического запора, а также определяли выбор адекватной комплексной терапии. У всех детей с хроническим запором был снижен общий уровень КЦЖК, отображающий метаболическую активность как просветных, так и пристеночных популяций, а также косвенно указывающий на снижение моторики толстой кишки. Это свидетельствовало о понижении метаболической активности нормальной микрофлоры (являющейся основным продуцентом КЦЖК) или дефиците пищевых субстратов. Важно подчеркнуть, что уровень КЦЖК, продуцируемых анаэробной микрофлорой, зависел не только от факторов, причинно связанных с развитием дисбиоза (антибиотики, стрессы и др.), но и от диеты ребенка, особенностей его энзимного пищеварения, скорости продвижения пищи по кишечной трубке, а также от биохимических свойств индивидуальной микрофлоры [1, 2]. Изменения, выявляемые при биохимическом исследовании кала, необходимо оценивать в совокупности с клиническими проявлениями той или иной патологии. У детей с хроническим запором, по результатам исследования, выявлена обратная линейная зависимость уровня КЦЖК от тяжести основного заболевания ($R = -0,838$; $p = 0,006$). Чем выраженнее клинические проявления запора, тем ниже уровень короткоцепочечных жирных кислот. Анаэробный индекс (АИ) рассматривается как отношение концентраций всех летучих жирных кислот (ЛЖК), кроме уксусной, к концентрации уксусной кислоты и составляет 0,754. Определение АИ позволяет судить об инфраструктуре микробиоценоза, степени анаэробноза (отношении строгих анаэробов к аэробам и факультативно анаэробным популяциям). Его повышение свидетельствует об угнетении популяций строго анаэробной микрофлоры [3]. Повышение анаэробного индекса до $0,929 \pm 0,057$ выявлялось у 41% ($n = 21$) детей, что указывает на угнетение основных продуцентов уксусной кислоты (*Escherichia coli* и анаэробных популяций). У 59% ($n = 30$) пациентов АИ был ниже возрастной нормы и составлял $0,53 \pm 0,051$, что может быть связано с одновременным угнетением продуцентов всех ЛЖК, т.е. структурным и метаболическим дисбалансом внутри популяции. Выявлена корреляция между повышенным показателем анаэробного индекса и наличием у ребенка энкопреза ($r = 0,58$; $p < 0,05$). Таким образом, повышенный анаэробный индекс у детей с хроническим запором является признаком декомпенсации болезни. Абсолютная концентрация уксусной кислоты (C2) у детей, страдающих хроническими запорами, была более чем в 2 раза ниже нормальных значений (табл.). Уксусная кислота участвует, главным образом, в липогенезе и регуляции местного иммунитета, обеспечивает антимикробный эффект, регулирует уровень pH, моторную и секреторную активность кишечника. Снижение pH в просвете кишки создает оптимальные условия для жизнедеятельности и размножения нормальных симбионтов и угнетает рост условно-патогенных микроорганизмов. Значительное снижение уксусной кислоты отражает возможное нарушение липидного обмена и коррелирует с угнетением и снижением ферментативной активности кишечной палочки, бифидо- и лактобактерий ($r = 0,61$; $p < 0,05$). Снижение абсолютной концентрации пропионовой кислоты указывает на угнетение основных продуцентов кислоты (*Veillonella*, *Propionibacterium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium* и др.) или избыток соответствующих субстратов (сахара, крахмал, пектины), вызванный недостаточностью переваривания в верхних отделах желудочно-кишечного

Таблица. Концентрация короткоцепочечных летучих жирных кислот (в мг/г) при хроническом запоре и в норме

КЦЖК	Хронический запор	Нормальные значения	p
Уксусная	$2,516 \pm 0,374$	$5,800 \pm 0,870$	$< 0,001$
Пропионовая	$0,533 \pm 0,080$	$1,470 \pm 0,459$	$< 0,001$
Изомасляная	$0,081 \pm 0,016$	$0,240 \pm 0,105$	$< 0,01$
Масляная	$0,682 \pm 0,102$	$1,770 \pm 0,501$	$< 0,001$
Изовалериановая	$0,138 \pm 0,028$	$0,410 \pm 0,189$	$< 0,001$
Валериановая	$0,085 \pm 0,017$	$0,330 \pm 0,118$	$< 0,001$
Изокапроновая	$0,000 \pm 0,000$	$0,020 \pm 0,000$	$> 0,05$
Капроновая	$0,002 \pm 0,002$	$0,140 \pm 0,030$	$> 0,05$
Общий уровень	$4,53 \pm 0,567$	$10,637 \pm 2,272$	$< 0,001$

Примечание. КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты.

тракта (ЖКТ) или ферментопатией. Пропионовая кислота регулирует микроциркуляцию в слизистой оболочке кишечной стенки, поддерживает трофические процессы, участвует в глюконеогенезе и синтезе биогенных аминов, блокирует адгезию патогенов.

Масляная кислота, как известно, является энергосубстратом для эпителиоцитов толстой кишки и характеризует состояние слизистой оболочки. Низкий уровень масляной кислоты, отмечаемый у всех обследованных детей, имеет место при гнилостном дисбактериозе, указывает на энергетический дефицит колоноцитов и дистрофию эпителия. Часто низкий уровень масляной кислоты является признаком недостатка в рационе питания пищевых волокон. По данным литературы известно, что нарушение метаболизма масляной кислоты может инициировать опухолевую трансформацию эпителия, так как бутират является фактором регуляции пролиферации и дифференцировки эпителия толстой кишки.

Показатели валериановой кислоты, продуцируемой клостридиями, пептококками и пептострептококками, по результатам наблюдения, также были достоверно ниже возрастной нормы у всех пациентов с запорами, что свидетельствует об угнетении продуцентов этого метаболита и о дефиците сбраживаемых им субстратов (сахара, полисахариды, белки растительного происхождения).

Концентрации изокилот — изомасляной (iC4) и изовалериановой (iC5), как конечных продуктов микробной ферментации, у 100% детей с запорами были снижены относительно нормы. Пониженные уровни iC4 и iC5 могут указывать на сниженную протеолитическую активность микрофлоры, гипопроотеинемии, дефицит аминокислот в кишечнике, поступление в толстый кишечник белков, недостаточно подготовленных для микробной ферментации.

В норме соотношение концентраций C2 : C3 : C4 в толстой кишке составляет примерно 64 : 16 : 20%. При определении типа брожения у 35% детей отмечалось снижение маслянокислого и пропионовокислого брожения на фоне повышения доли уксуснокислого ферментирования, что указывает на общую гиперколонизацию, угнетение анаэробной микрофлоры, появление условно-патогенных видов микроорганизмов. Повышенный относительный показатель уксусной кислоты коррелировал с запором ($r = 0,8$; $p < 0,05$).

Преобладание пропионовокислого брожения отмечалось у 32% обследованных детей и свидетельствовало о недостаточности переваривания в верхних отделах ЖКТ в результате ферментопатии. У 33% пациентов отмечалось повышение относительного содержания пропионовой и масляной кислот на фоне снижения уксусной, что указывает на недостаточное переваривание в тонком кишечнике, снижение всасывательной функции толстокишечного эпителия и гиперколонизацию анаэробной микрофлоры. Получена выраженная положительная корреляция между повышенным анаэробным индексом и пропионово-масляным брожением ($r = 0,87$; $p < 0,05$). У этих же детей отмечалось повышение отношения изоформ к нормальным формам КЦЖК, что свидетельствует об увеличении системной микробной протеолитической активности. Основными представителями протеолитической микрофлоры являются: *Bacteroides*, *Proteus*, *Clostridium*, *E. coli*, *Enterobacter*, большинство из которых признаны потенциально патогенными. Данные микроорганизмы с участием протеаз и уреаз расщепляют пищевой белок до токсичных аминов, фенолов, индолов, аммиака и других продуктов, которые всасываются и метаболизируются в печени, превращаясь в нетоксичные соединения (например, мочевины). Таким образом, высокие концентрации пропионовой кислоты могут привести к функциональным нарушениям печени.

Данные, полученные при биохимическом исследовании микрофлоры кишечника, свидетельствовали о выраженных нарушениях в микробиоценозе толстой кишки и соответствовали результатам микробиологического анализа кала ($n = 51$). В большинстве случаев (74%) при посеве кала определялся дисбактериоз 1 степени по классификации Куваевой И.Б., Ладодо К.С. [4], характеризовавшийся снижением на 1–2 порядка количества бифидо- и лактобактерий, а также кишечной палочки. Дисбактериоз 2 степени был диагностирован у 26% детей, у которых на фоне выраженного снижения числа бифидо- и лактобактерий увеличился уровень условно-патогенных микроорганизмов — стафилококков, протей. Типичным было подавление роста облигатной микрофлоры, в первую очередь лакто- (92%), бифидобактерий (67%), снижение уровня роста кишечной палочки (42%), а также усиление роста стафилококков — *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* (8%) и других условно-патогенных микроорганизмов. Дисбактериоз 2 степени диагностировался у детей с повышенным анаэробным индексом.

Для подтверждения недостаточности переваривания в верхних отделах ЖКТ всем детям проводилось копрологическое исследование. Нарушение пищеварения в тонкой кишке определялось у 32% пациентов и коррелировало с длительностью хронического запора ($r = 0,57$; $p < 0,05$). Проанализировав вышеизложенное, можно утверждать, что метаболическая активность микрофлоры кишечника отражает функциональное состояние всего желудочно-кишечного тракта.

Одним из методов терапии хронического запора является восстановление нормальной микрофлоры толстой кишки, осуществляемое в два этапа. На первом этапе исполь-

зуется лечебная диета, направленная на нормализацию химических процессов в кишечнике и подавляющая рост условно-патогенных бактерий. На втором этапе посредством медикаментозной терапии воздействуют на патогенные микроорганизмы и восстанавливают нормальную микрофлору, используя биопрепараты, бактериофаги. На данном этапе обязательным является применение энтеросорбентов. Лекарственные средства, составляющие эту группу, применяются в медицине несколько тысячелетий. Еще в Древнем Египте и Греции древесный уголь использовали внутрь при расстройствах кишечника или отравлениях. Интерес к энтеросорбентам растет и в связи с ухудшающимся состоянием окружающей среды, особенно в крупных городах, где санитарные параметры воздуха, воды и многих пищевых продуктов вышли за пределы допустимого.

Преимущество естественных пористых природных сорбентов очевидно. Помимо хороших сорбционных качеств, основанных на коллоидных свойствах водного раствора смектита, диоктаэдрический смектит, образуя поливалентные связи с гликопротеидами слизи, оказывает мукоцитопротекторное действие. Прикрепляясь к поврежденным участкам надэпителиального слизистого слоя желудочно-кишечного тракта, он восстанавливает его целостность и увеличивает массу, что надежно защищает слизистую оболочку от действия свободных ионов водорода, патогенных микроорганизмов, токсинов и прочих раздражителей [5]. Применение Неосмектина у детей с хроническим запором обосновано особенностью химического состава данного препарата. В отличие от других смектитов, при его применении риск развития запоров меньше, т.к. препарат характеризуется более низким содержанием оксида железа. Неосмектин отличается оптимальным содержанием кремния, калия и оксида магния, что определяет лучшую адсорбцию органических веществ и обеспечивает подавление или ослабление токсико-аллергических реакций, воспалительных процессов и профилактику соматогенного экзотоксикоза. Связывание токсинов микробного и эндогенного происхождения приводит к уменьшению нагрузки на органы детоксикации и экскреции. Адсорбция газов при гнилом брожении устраняет метеоризм, что способствует улучшению трофики стенки кишечника.

Проведенные исследования эффективности препарата у детей с хроническим запором выявили ускоренную санацию организма от патогенных бактерий и, как результат, успешное заселение кишки нормальной микрофлорой. Неосмектин относится к перспективным лекарственным средствам группы энтеросорбентов, что позволяет использовать его при широком спектре болезней органов пищеварительного тракта. Оправданным представляется и включение препарата в схемы терапии хронического запора у детей.

Однако, необходимо напомнить, что одновременное применение сорбентов с другими лекарственными средствами замедляет воздействие последних, уменьшая их биодоступность. Поэтому временной промежуток между приемом сорбентов и других лекарственных препаратов должен составлять не менее 1–2 часов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание: В 3 т. — М.: ГРАНТЪ, 1998. — 416 с.
2. Бабин В.Н., Домарадский И.В., Дубинин А.В., Кондракова О.А. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры // Росс. хим. журн. — 1994; 38 (6): 66–68.
3. Белобородова Н.В., Белобородов С.М. Метаболиты анаэробных бактерий (летучие жирные кислоты) и реактивность

макроорганизма // Антибиотики и химиотерапия. — 2000; 2: 28–35.

4. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микробиологические и иммунные нарушения у детей. — М.: Медицина, 1991. — 240 с.

5. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. и др. Роль энтеросорбента неосмектина в терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта // РЖГК. — 2007; 71 (3): 71–77.