

Е.Р. Мескина

Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского

Особенности метаболической активности микрофлоры и диетологическая коррекция нарушений кишечного микробиоценоза у детей первого года жизни, больных энтероколитом

44

Контактная информация:

Мескина Елена Руслановна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник детского инфекционного отделения Московского областного научно-исследовательского института им. М.Ф.Владимирского

Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, тел.: (499) 258-22-00

Статья поступила: 08.12.2009 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

Проведено исследование эффективности пребиотической дозы лактулозы, содержащейся в 200–400 мл молочной смеси «Бифидус» в питании детей первого года жизни, госпитализированных в стационар с энтероколитом инфекционной этиологии. Микробиологический эффект смеси оценивался через 1–1,5 мес по данным метода газожидкостной хроматографии с определением концентраций короткоцепочечных жирных кислот (КЖК). Выявлено статистически значимое нарастание изначально сниженных концентраций КЖК. Это свидетельствовало о восстановлении численности и активности микробных популяций в толстой кишке. Динамика КЖК по ряду показателей была сопоставима с таковой у детей на грудном вскармливании и данными качественно-количественного бактериологического анализа. Показана ключевая роль уровня масляной кислоты, определяющая ряд клинико-микробиологических характеристик состояния микробиоты толстой кишки в остром периоде инфекционного энтероколита.

Ключевые слова: дети первого года жизни, инфекционный энтероколит, микрофлора кишечника, короткоцепочечные жирные кислоты, лактулоза.

Ye.R. Meskina

M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Scientific Institute

Metabolic activity of microflora and diet correction of intestinal micro biocenosis in infants with enterocolitis

The study of effectiveness of prebiotic dose of lactulose in 200–400 ml of milk formula «Bifidus» in nutrition of infants, hospitalized with infectious enterocolitis, was performed. Microbiological effectiveness of «Bifidus» was estimated in 1–1,5 months according to the results of gas-fluid chromatography with evaluation of short-chain fatty acids (SCFA). Statistically significant increase of initially low level of SCFA testified to the restoration of quantity and activity of microbe populations in colon. The dynamics of SCFA in some rates was similar to that ones in children, receiving breast feeding and with data on quality-quantity bacteriological analysis. The study showed the key role of butyric acid level that influences on several microbiological features of intestinal flora in acute stage of infectious enterocolitis.

Key words: infants, infectious enterocolitis, intestinal flora, short-chain fatty acids, lactulose.

В практической работе педиатров адекватная оценка нарушений состава флоры кишечника имеет существенное значение с точки зрения выработки тактики ведения и лечения конкретных пациентов, особенно первого года жизни. К сожалению, классический качественно-количественный бактериологический метод диагностики микробиологических нарушений далеко не всегда дает исчерпывающую информацию об этиологической роли микроорганизмов в развитии кишечной дисфункции [1–4]. Это затрудняет выбор терапевтической тактики и приводит к ее недостаточной эффективности. В связи с этим, внедрение в практическую работу педиатров дополнительных методов диагностики имеет перспективное значение.

Одним из доступных методов оценки состояния микробиоты толстой кишки можно считать метод газожидкостной хроматографии, позволяющий определить концентрации короткоцепочечных (летучих) жирных кислот (КЖК) [1, 2, 5, 6]. Эти кислоты, как и другие метаболиты (газы, фенолы, аминокислоты), являются продуктами симбионтного пищеварения. КЖК образуются при анаэробном метаболизме моносахаридов, полисахаридов, гликопротеидов, белков, липидов, нуклеиновых кислот [1, 2, 6, 7]. Метод газожидкостной хроматографии позволяет определить абсолютные концентрации уксусной (С2), пропионовой (С3), масляной (С4), изо-масляной (iС4), валериановой (С5), изо-валериановой (iС5), капроновой (С6) и изо-капроновой (iС6) жирных кислот, продуцируемых совокупностью бактерий, присутствующих в толстой кишке. В качестве расчетных показателей дополнительно используются: суммарное содержание (*общий уровень*) КЖК, позволяющее судить об интегральной активности микрофлоры, *анаэробный индекс* — отношение суммы концентраций кислот, кроме уксусной, к концентрации С2, *индекс изоокислот* — суммарное отношение нормальных кислот к их изоформам и отношения iС4/С4, iС5/С5, iС6/С6, отражающие соотношение протеолитической и сахаролитической активности анаэробной микрофлоры. Анаэробный индекс — показатель популяционного соотношения строгих анаэробов к факультативно-анаэробным, поскольку продуцентами С3–С6 являются только строгие анаэробы, а уксусной кислоты — почти вся индигенная микрофлора. Кроме того, оцениваются доли С2–С4 в общем пуле КЖК как отношение концентрации этих кислот к общему уровню КЖК — показатель, отражающий сбалансированность метаболической активности микрофлоры. При анализе данных хроматограмм следует учитывать также, что С2 и С3 являются результатом метаболизма, в основном, сахаров и полисахаридов, а кислоты с более разветвленной цепью — продукт сбраживания в том числе и белков, а их изоформы — протеинов животного происхождения. Существенно, что важным источником исходных субстратов брожения является сам организм, в том числе гликопротеиды слизи, оболочка эпителия, отмершие клетки кишечника и белки [1]. Поэтому гиперпродукция изоокислот с разветвленной цепью является признаком протеолитической активности анаэробных популяций с высокой вероятностью патофизиологического влияния [1, 6, 7]. Несмотря на то, что изучению спектра КЖК в различных средах организма в последние годы уделяется большое внимание, трактовка полученных данных неоднозначна. С одной стороны, хроматограммы не позволяют досто-

верно оценить состав микрофлоры, поскольку демонстрируют интегральные показатели всей популяции [1, 7]. С другой стороны, интерпретация полученных данных сложна из-за их вариабельности. Поэтому анализ результатов газожидкостной хроматографии с точки зрения клинициста необходим, поскольку данный метод характеризует общее состояние тех видов анаэробной микрофлоры, выделение которых недоступно классической бактериологической диагностике.

Настоящее исследование предпринято с целью изучения клинического эффекта функциональной сбалансированной смеси «Бифидус», соответствующей современным стандартам детского энтерального питания и содержащей лактулозу в дозе 0,9 г на 100 мл готового продукта, в реабилитационном периоде у детей первого года жизни, перенесших инфекционный энтероколит. Клинические и микробиологические результаты исследования были опубликованы ранее [8]. Использование функциональной смеси «Бифидус» в течение 1–1,5 мес позволило повысить эффективность комплексной терапии на 29% в сравнении с детьми, находившимися на вскармливании смесями без пребиотиков, за счет существенного улучшения качественно-количественных показателей микробиоты толстой кишки.

Вместе с тем, исследование продемонстрировало трудности ведения и реабилитации детей первого года жизни с кишечными расстройствами и дисбиозом кишечника, поскольку у трети наблюдавшихся детей характер стула оказался нестабильным, и потребовались дополнительные терапевтические меры. Анализ микробиологических данных, полученных классическим бактериологическим методом, не позволил обозначить причину этого. Поскольку комплекс лабораторных обследований наблюдавшихся пациентов включал определение спектров КЖК в фекалиях методом ГЖХ, настоящая публикация освещает не только эффекты влияния смеси «Бифидус», но и результаты статистического поиска причин недостаточной эффективности общепринятой терапии у детей первого года жизни с энтероколитом и длительными дисбиотическими нарушениями.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В сплошное проспективное исследование, проведенное в течение 2007–2008 гг., включались дети, госпитализированные в стационар с энтероколитом инфекционной этиологии, находящиеся на грудном или искусственном (смешанном) вскармливании с использованием смесей, не обогащенных пребиотическими субстанциями или пробиотическими бактериями. В исследование было включено 78 детей в возрасте от 25 дней до 10 мес с установленным диагнозом «энтероколит инфекционной этиологии», высоким удельным весом отягщенного преморбидного состояния (97%) и гемоколита (60%) [8]. Сальмонеллез был подтвержден у 8 (10%) больных, энтероколит, обусловленный условно-патогенной микрофлорой — у 34 (44%), микстротавирусная инфекция (в сочетании с условно-патогенными микроорганизмами) — у 17 (22%). У 8 (10%) больных на фоне признаков энтероколита (гемоколита) были обнаружены ротавирусы в фекалиях без идентификации бактериальных патогенов. У 11 (14%) возбудители диареи не были установлены.

Детям проводилась энтеральная (у 90%, в основном аминокислотами, реже — нифуроксазидом) и/или

парентеральная (у 19%, цефалоспорины III поколения) антибактериальная терапия, патогенетическое лечение с оральной (100%) или, при необходимости, парентеральной (23%) регидратацией. Всем детям назначали смектит диоктаэдрический и Аципол. Пациентам, находившимся на искусственном или смешанном вскармливании ($n = 28$), в питание включали смесь «Бифидус» по общепринятым правилам с постепенным увеличением суточного количества (до 200–300 мл в сутки). В ходе исследования возникла необходимость рациональной коррекции состава питания детей, и поэтому в ряде случаев (39%) количество смеси увеличивали от 400 до 800 мл в сутки (с учетом возраста и/или наличия запора). Группы сравнения включали детей, находившихся на грудном ($n = 30$) и искусственном/смешанном ($n = 20$) вскармливании. Группы были сопоставимы между собой по возрасту ($4,3 \pm 0,6$; $4,5 \pm 0,6$ и $4,4 \pm 0,7$ мес, соответственно) и клиническим характеристикам [8], включая сроки начала лечения, которое было начато на $3,3 \pm 0,4$; $3,7 \pm 0,6$ и $3,3 \pm 0,5$ день болезни, соответственно.

Наблюдение проводили в течение 20–55 дней после выписки из стационара. В катamnезе наблюдалось 26, 25 и 20 детей из сравниваемых групп. 2 ребенка из основной и 5 — из групп сравнения выбыли из исследования. Пациенты обследовались дважды — в остром периоде болезни в стационаре и после катamnестического наблюдения. Средняя продолжительность наблюдения в катamnезе не различалась и в среднем составила 35 ± 3 , 31 ± 2 и 36 ± 5 дней, соответственно. Комплекс обследования включал осмотр с оценкой массы тела, копрологическое и микробиологическое исследование фекалий классическим бактериологическим методом и методом ГЖХ. Поскольку имеются отличия референтных показателей в зависимости от возраста детей и вида вскармливания [6], кроме оценки абсолютного содержания КЖК, представлялось целесообразным дополнительно унифицировать данные пациентов, выразив их в процентах по отношению к референтному значению, свойственному их возрасту и характеру вскармливания. Низкими считали показатели $< 70\%$, средними от 70 до 130% и высокими — $> 130\%$ от референтного значения.

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием программ Microsoft Excel 2003 и STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартная ошибка, дискретные признаки в виде частоты событий (% случаев от общего числа наблюдений). При нормальном распределении значений изученных количественных переменных проверка гипотезы о равенстве средних проводилась с помощью t -критерия Стьюдента (для двух независимых групп) и дисперсионного анализа (при сравнении трех групп одновременно). Для анализа изменения количественных признаков использован парный t -критерий Стьюдента. При сравнении качественных признаков использован точный критерий Фишера. В случаях, если распределения отличались от нормального, применены непараметрические методы U-тест Манна–Уитни (сравнение независимых переменных двух групп), Крускала–Уоллиса (для трех групп) и Уилкоксона (зависимые переменные). Для описания линейной связи количественных признаков нормально распределенной совокупности использован коэффициент корреляции Пирсона. Для оценки разницы

групп по разбросу показателей от среднего применяли двухвыборочный F-тест. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ хроматограмм наблюдавшихся пациентов позволил определить, что изначальный уровень C4 в фекалиях, характеризующий степень морфологического повреждения слизистой толстой кишки [7, 9], может быть существенным ориентировочным критерием для оценки клинического состояния детей первого года жизни с энтероколитом.

В таблице 1 приведены результаты сравнения тех клинико-лабораторных характеристик, по которым получены статистические различия между подгруппами детей с низкой, средней и высокой концентрацией C4. Из таблицы видно, что низкому уровню C4 соответствует более высокая частота копроцитологических признаков воспалительного процесса. Тем не менее, детям с изначально высоким уровнем C4 чаще требовалось дополнительное лечение, характер стула у них был самым неустойчивым. Достоверных отличий качественных признаков, характеризующих возрастную состав, либо анамнестические данные, между группами не отмечено.

Низкому уровню C4 соответствовали и более низкие уровни общего уровня КЖК, анаэробного индекса и всего спектра (C2–iC5) монокарбоновых кислот, а также более высокие значения индекса изоокислот и iC4/C4 (табл. 2). Средние арифметические соотношения изоформ к кислотам у детей с различным уровнем C4 не отличались. Однако разброс значений iC4/C4 относительно среднего был наибольшим у детей с низким уровнем, а iC5/C5 — у детей с высоким уровнем C4.

Важно отметить, что у детей с низким уровнем C4 отмечалось наименьшее количество эшерихий ($p = 0,046$) и бифидобактерий ($p = 0,041$) без наличия статистической разницы по другим показателям широко используемого бактериологического метода (рис. 1).

Разделение детей, включенных в исследование, с учетом уровня других показателей хроматограмм не позволило обнаружить столь заметных различий. Следует, однако, упомянуть, что у детей с высоким ($> 70\%$) индексом изоокислот частота обнаружения воспалительного белка в фекалиях была выше ($p = 0,05$). При этом доля изовалериановой кислоты (iC5) в общем спектре кислот имела положительную корреляционную связь с продолжительностью нормализации стула ($r = 0,38$, $p < 0,05$) и жидкого характера фекалий ($r = 0,40$, $p < 0,05$).

Анализ полученных результатов позволил выявить определенные особенности хроматограмм детей в остром периоде болезни и в зависимости от вида их вскармливания. Поскольку анализировались показатели до начала лечения, группы детей, получавших в дальнейшем смесь «Бифидус» или другие смеси, были объединены.

На рис. 2 представлены индивидуальные отклонения концентраций КЖК от референтных значений, выраженные в процентах. Он демонстрирует, что у детей на грудном вскармливании средний уровень C2 был близок к нормальному на фоне гиперпродукции микрофлорой кишечника C4, iC4 и iC5. При этом у детей на грудном вскармливании были отмечены более высокие концентрации C2 ($3,04 \pm 0,34$ против $2,46 \pm 0,2$ мг/г у детей, получавших искусственные смеси, $p < 0,05$) и iC4 ($0,064 \pm 0,016$

Таблица 1. Частота регистрации отдельных клинических признаков у детей в зависимости от исходной абсолютной концентрации масляной кислоты (С4) в фекалиях

Клинические характеристики	Уровень С4			p
	низкий, n = 37	средний, n = 17	высокий, n = 17	
Лейкоциты в копроцитограмме, %				
мало	12,8	29,4	35,3	0,042 (df = 4)
умеренно	20,5	29,4	41,2	
много	66,7	41,2	23,5	
Воспалительный белок в фекалиях, %				
нет	5,4	29,4	5,9	0,027 (df = 4)
умеренно	62,2	64,7	82,4	
много	32,4	5,9	11,9	
Мыло в копроцитограмме, %				
нет	8,1	41,2	–	0,009 (df = 4)
умеренно	54,1	41,2	52,9	
много	37,8	17,6	47,1	
Эффект стартового курса лечения, %				
есть	71,8	70,6	35,3	0,026 (df = 4)
нет	28,2	29,4	64,7	
Ухудшение стула в катамнезе, %				
есть	20,5	29,4	52,9	0,05 (df = 4)
нет	79,5	70,6	47,1	
Необходимость проведения дополнительного лечения, %				
не понадобилось	48,6	47,1	17,7	0,003 (df = 4)
назначен другой пробиотик	16,2	17,6	35,3	
назначен фаг	8,1	5,9	35,3	
второй курс антибиотика	8,1	23,5	11,8	
лечение запора	18,9	5,9	–	

Таблица 2. Уровень КЖК и значения расчетных индексов в остром периоде болезни в зависимости от уровня масляной кислоты (С4) в фекалиях

Показатели хроматограммы	Уровень С4			p
	низкий, n = 39	средний, n = 17	высокий, n = 17	
Общий уровень КЖК, мг/гр	2,08 ± 0,24	2,63 ± 0,29	3,57 ± 0,26	0,001
Анаэробный индекс	0,26 ± 0,03	0,31 ± 0,05	0,52 ± 0,07	0,001
Индекс изооксалат	0,89 ± 0,19	0,37 ± 0,08	0,22 ± 0,04	0,016
С2, мг/гр	2,08 ± 0,24	2,63 ± 0,29	3,57 ± 0,26	0,001
С3, мг/гр	0,28 ± 0,24	0,51 ± 0,13	0,69 ± 0,10	0,001
С4, мг/гр	0,08 ± 0,011	0,20 ± 0,03	0,83 ± 0,13	0,000
iС4, мг/гр	0,03 ± 0,002	0,02 ± 0,008	0,07 ± 0,014	0,014
С5, мг/гр	0,02 ± 0,002	0,02 ± 0,003	0,02 ± 0,02	0,816
iС5, мг/гр	0,04 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,07 ± 0,03	0,305

Рис. 1. Содержание бифидобактерий и эшерихий в остром периоде болезней в зависимости от уровня масляной кислоты (С4) в фекалиях

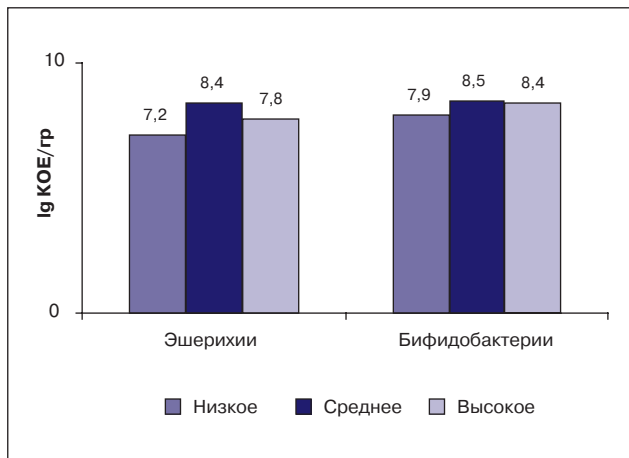
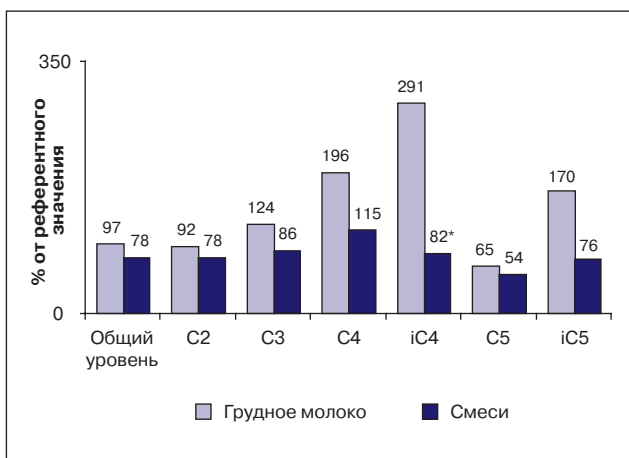


Рис. 2. Отклонения индивидуальных значений концентрации КЖК от референтного уровня



Примечание.

* $p = 0,045$ по сравнению с показателем в группе детей на грудном вскармливании.

и $0,023 \pm 0,005$ мг/г, соответственно, $p < 0,05$) при достоверно более высокой доле iC4 в общем пуле КЖК ($0,016 \pm 0,004$ в сравнении с $0,008 \pm 0,001$, соответственно, $p < 0,05$). Оценивать средние концентрации КЖК у наблюдавшихся нами пациентов следует с учетом наличия статистически значимой разницы сравниваемых групп по величине разброса индивидуальных показателей относительно средних значений ($p = 0,004-0,001$). Тем не менее, частота встречаемости гиперпродукции микрофлорой кишечника iC4 (при $iC4/C4 > 130\%$) среди детей на грудном вскармливании была заметно большей (43 против 6% в группе детей на искусственном вскармливании, $p < 0,001$). А высокая концентрация iC5 (в сочетании с $iC5/C5 > 130\%$) встречалась только у детей с нормальным или высоким содержанием iC4 (29 и 10% в сравниваемых группах, соответственно, $p = 0,078$). С равной частотой в обеих выборках (48 и 60%) обнару-

жена недостаточная (менее 70%) концентрация масляной кислоты. В целом, концентрации всех КЖК у детей на грудном вскармливании были более вариабельными, а у детей на искусственном вскармливании отмечены тенденции к более низкой их концентрации.

Поскольку в катмнезе у трети детей было зарегистрировано возобновление диареи, важно было исследовать динамику изменения уровня КЖК. В остром периоде заболевания подгруппу детей, у которых при дальнейшем наблюдении отмечен стабильный характер стула ($n = 43$), отличали более низкие уровни уксусной кислоты (С2) — $2,37 \pm 0,20$ в сравнении с $3,26 \pm 0,36$ мг/г ($p = 0,032$) у детей ($n = 20$) с возобновлением диареи, масляной кислоты (С4) — $0,21 \pm 0,05$ и $0,43 \pm 0,08$ мг/кг, соответственно ($p = 0,048$), более высокие значения индекса изокилот — $0,75 \pm 0,17$ и $0,30 \pm 0,05$, соответственно ($p = 0,048$). При сравнении показателей, зарегистрированных при повторном обследовании, значимых различий между группами обнаружено не было.

В предыдущей публикации приведены данные, свидетельствующие о статистически значимом нарастании в катмнезе содержания облигатных бактерий у детей, получавших смесь «Бифидус» или грудное молоко [8]. Данные повторных хроматограмм выявили, в основном, тенденции к повышению абсолютного уровня отдельных КЖК. Причем у получавших смесь их нарастание было статически значимым, и только в этой группе детей зарегистрировано повышение уровня уксусной кислоты по отношению к референтному значению — до $119,7 \pm 21,8\%$ (табл. 3).

Достоверное нарастание средних значений уровня С3 сближает группу получавших «Бифидус» с детьми на грудном вскармливании, а тенденции к повышению С4 и iC5 — с группой детей на искусственном вскармливании. Средние уровни С3 после лечения составили: у получавших «Бифидус» — $170,3 \pm 26,7\%$, грудное молоко — $232,6 \pm 52,8\%$, другие смеси — $109,9 \pm 14,4\%$ ($p = 0,028$). В целом дисперсионный анализ не выявил разницы между сравниваемыми группами после лечения, за исключением обнаружения относительно низкого значения анаэробного индекса у детей, получавших грудное молоко (табл. 3).

Динамические изменения качественного состава микрофлоры характеризовались повышением доли С3 в профиле основных КЖК только у детей, получавших «Бифидус» (от $13 \pm 1,9$ до $19,5 \pm 1,2\%$; $p = 0,002$) или грудное молоко (от $11,3 \pm 1,2$ до $15,2 \pm 2,0\%$; $p = 0,05$), но не другие смеси (от $14,8 \pm 2,4$ до $15,3 \pm 1,7\%$; $p = 0,41$), причем группа детей, получавших «Бифидус» отличалась от групп сравнения более высоким относительным содержанием С3 ($p = 0,09$).

В сравниваемых группах доля С2 и С4 в профиле КЖК изменилась мало и была одинаковой. У детей с низким (< 70%) абсолютным количеством С4 отмечено статистически значимое ($p = 0,002$, $p = 0,009$ и $p = 0,008$) нарастание ее количества вне зависимости от вида вскармливания, что соответствовало восстановлению слизистой кишечника. Необходимо заметить, что относительное содержание iC4 в группах после лечения уже не отличалось. На рис. 2 видно, что средний уровень С5 в остром периоде энтероколита был существенно сниженным. К моменту повторного обследования наблюдалась тенденция к его нарастанию у детей, получавших «Бифидус»

Таблица 3. Концентрация КЖК и уровень расчетных показателей (общий уровень, анаэробный индекс и индекс изокислот) в динамике лечения у детей, получавших различное питание*

Показатели хроматограммы	До лечения	После лечения	p
Общий уровень КЖК, мг/гр			
Смесь «Бифидус»	3,30 ± 0,33	5,39 ± 0,83	0,018
Грудное вскармливание	3,91 ± 0,48	4,43 ± 0,69	0,549
Другие смеси	3,23 ± 0,38	4,66 ± 0,62	0,06
Анаэробный индекс			
Смесь «Бифидус»	0,32 ± 0,05	0,49 ± 0,04	0,001
Грудное вскармливание	0,29 ± 0,04	0,37 ± 0,04	0,194
Другие смеси	0,40 ± 0,08	0,46 ± 0,06	0,534
Индекс изокислот			
Смесь «Бифидус»	0,49 ± 0,10	0,33 ± 0,04	0,180
Грудное вскармливание	0,84 ± 0,31	0,48 ± 0,10	0,288
Другие смеси	0,50 ± 0,14	1,09 ± 0,82	0,498
C2, мг/гр			
Смесь «Бифидус»	2,48 ± 0,23	3,73 ± 0,65	0,05
Грудное вскармливание	3,04 ± 0,38	3,12 ± 0,40	0,884
Другие смеси	2,43 ± 0,35	3,33 ± 0,51	0,138
C3, мг/гр			
Смесь «Бифидус»	0,47 ± 0,10	0,99 ± 0,15	0,000
Грудное вскармливание	0,42 ± 0,08	0,79 ± 0,14	0,048
Другие смеси	0,44 ± 0,08	0,64 ± 0,05	0,134
C4, мг/гр			
Смесь «Бифидус»	0,27 ± 0,07	0,52 ± 0,10	0,004
Грудное вскармливание	0,30 ± 0,08	0,35 ± 0,07	0,582
Другие смеси	0,26 ± 0,08	0,55 ± 0,13	0,09
iC4			
Смесь «Бифидус»	0,02 ± 0,007	0,04 ± 0,007	0,038
Грудное вскармливание	0,06 ± 0,016	0,07 ± 0,023	0,807
Другие смеси	0,02 ± 0,007	0,03 ± 0,008	0,357
C5, мг/гр			
Смесь «Бифидус»	0,02 ± 0,003	0,02 ± 0,004	0,366
Грудное вскармливание	0,01 ± 0,003	0,02 ± 0,009	0,489
Другие смеси	0,02 ± 0,003	0,01 ± 0,002	0,399
iC4			
Смесь «Бифидус»	0,04 ± 0,007	0,08 ± 0,011	0,002
Грудное вскармливание	0,07 ± 0,022	0,07 ± 0,019	0,904
Другие смеси	0,05 ± 0,018	0,09 ± 0,032	0,055

Примечание.

* Результаты газожидкостной хроматографии в динамике лечения 24 детей, получавших смесь «Бифидус», 21 ребенка, находившегося на грудном вскармливании, 18 детей, питавшихся другими смесями.

до $72,0 \pm 22,7\%$ или грудное молоко — до $90 \pm 44\%$, а у детей, получавших другие смеси, оставался существенно сниженным $43,2 \pm 7,6\%$ ($p > 0,05$). Тенденция к нормализации С5 чаще встречалась в группе получавших «Бифидус», чем в группах сравнения (46, 13 и 17%, соответственно, $p = 0,03$).

Важно отметить факт статистически значимого повышения уровня анаэробного индекса у детей, получавших «Бифидус». Увеличение этого расчетного показателя у получавших смесь обеспечивалось преимущественно за счет кислоты С3. Клиническое значение имеет и соотношение изомеров к кислотам. Только у получавших «Бифидус» зарегистрировано статистически значимое снижение соотношения $iC4/C4$ (с $0,247 \pm 0,059$ до $0,113 \pm 0,018$, $p = 0,023$ или с 206,4 до 94,5% от референтных значений; $p = 0,04$). В двух других группах также зафиксирована тенденция к снижению этого соотношения (с 526,5 до 188,1% в группе грудного вскармливания и с 194,1 до 142,8% в группе детей, получавших другие смеси, $p > 0,10$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У половины детей первого года жизни в остром периоде энтероколита отмечены низкие уровни (менее 70% от референтного значения) основных КЖК (С2, С3 и С4) — результат существенного угнетения активности и численности анаэробных микроорганизмов на фоне инфекционного процесса. Сочетание трех факторов, а именно — низких концентраций С4, общего уровня КЖК и высокого индекса изоокислот — может характеризовать глубину поражения слизистой толстой кишки на фоне инфекционного процесса и служить

дополнительным основанием для выбора этиотропной терапии.

У трети детей на грудном и каждого десятого — на искусственном вскармливании, в остром периоде диареи обнаружены признаки активной ферментации белков. Это соответствует гиперколонизации преимущественно дистальных отделов кишечника анаэробами с гемолизующей активностью и не характерно для детей такого возраста [9]. Последнее диктует необходимость предпочтения более щадящих методов ведения пациентов с затыжными кишечными расстройствами, особенно если при газожидкостной хроматографии фекалий обнаруживаются высокие концентрации С4 и изомеров кислот на фоне нормального или высокого общего уровня КЖК. Выздоровлению детей, включенных в исследование, сопутствовали тенденции к нарастанию общего уровня КЖК, анаэробного индекса и отношения $iC5/C5$, а также снижение индекса изоокислот и отношения $iC4/C4$. Напротив, с затыжным диарейным синдромом ассоциировали гиперпродукцию С4 и высокое доленое участие $iC5$ в общем пуле кислот. Настоящее исследование показало, что использование функциональной смеси «Бифидус» в течение 1–1,5 мес способствует селективной пролиферации популяций анаэробных бактерий, преимущественно метаболизирующих углеводы. Это сближает их по микробиологическим показателям со сверстниками, получающими грудное молоко, способствует нормализации стула и восстановлению баланса анаэробов в толстой кишке. В группе детей, получавших смеси без пребиотиков, отмечена высокая вероятность преимущественной активации анаэробов, способных ферментировать белки, что, вероятно и способствовало неустойчивому характеру стула.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. М.: Фонд социальной педиатрии, 2006. 415 с.
2. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 300 с.
3. Корниенко Е.А. Проблемные вопросы коррекции кишечного биоценоза у детей // Вопросы современной педиатрии. 2005. № 4. С. 72–75.
4. Цветкова Л.Н. Пробиотики — вчера, сегодня, завтра / Материалы XIV конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». М., 2007. С. 61–73.
5. Иконников О.А., Ардатская М.Д., Дубинин А.В. и др. Способ разделения смеси жирных кислот, фракций С2–С7 методом газожидкостной хроматографии. Патент РФ № 9910669/12. Приоритет от 04.04.1999 г.
6. Определение метаболической активности анаэробной микрофлоры по содержанию летучих жирных кислот в кале и слюне для характеристики дисбиотических состояний кишечника и ротовой полости у детей. Пособие для врачей. М.: Прототип, 2006. 56 с.
7. Roy C. C., Kien C. L., Bouthillier L., Levy E. Short-chain fatty acids: ready for prime time? // Nutr Clin Pract. 2006. 21 (4). P. 351–366.
8. Мескина Е.Р., Феклисова Л.В., Ушакова А.Ю. и др. Терапевтические возможности функциональной смеси, содержащей лактулозу, у детей первого года жизни с инфекционным энтероколитом и дисбиозом кишечника // Вопросы современной педиатрии. 2009. 8 (4). С. 70–78.
9. Andrieux C., Membre J. M., Cayuela C., Antoine J. M. Metabolic characteristics of the faecal microflora in humans from three age groups // Scand J Gastroenterol. 2002. 37 (7). P. 792–798.