

На правах рукописи

ЗАВЬЯЛОВА Анжелика Витальевна

**МИКРОБИОЦЕНОЗ ЖЕЛУДКА
И КОРРЕКЦИЯ ЕГО ОТКЛОНЕНИЙ
У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА
С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕ-
ВАНИЯМИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО
ТРАКТА**

14.00.09 — педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Иваново 2008

Работа выполнена на кафедре детских болезней педиатрического факультета Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ивановская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель —
доктор медицинских наук

Копилова Елена Борисовна

Официальные оппоненты:
заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук,
профессор

**Кузнецова Валентина
Александровна**

доктор медицинских наук,
профессор

Волков Анатолий Иванович

Ведущая организация — ГУ «Научный центр здоровья детей Российской академии медицинских наук».

Защита диссертации состоится 4 июня 2008 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.027.01 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ивановская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 153012, г. Иваново, просп. Ф. Энгельса, 8.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава».

Автореферат разослан «____» мая 2007 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук,
профессор

Жданова Л.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность научного исследования

В современных условиях характер гастроэнтерологических заболеваний у детей претерпевает изменения. Это проявляется «омоложением» хронической патологии органов пищеварения, постепенным и незаметным началом, упорным рецидивирующим течением, а также трудностью лечения (Файзуллина Г. А., 2002; Римарчук Г. В., 2003). Так, за период с 1990 по 2000 гг. отмечен рост заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста в 3,7 раза (Ермолаев Д. О., Ермолаева Г. П., 2002). Исследованиями И. В. Князевой (2004) и М. В. Федосеенко (2005) установлено, что у 60% младенцев с синдромом упорных срыгиваний и рвоты верифицированы воспалительные поражения слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта.

Высокий удельный вес органической патологии гастродуоденальной зоны у детей раннего возраста актуализирует вопрос о механизмах ее формирования. В генезе воспалительных заболеваний верхних этажей пищеварительного тракта у взрослых и детей старшего возраста неоспорима роль *Helicobacter pylori* (Баранов А. А., Володин Н. Н., 2007; Ивашкин В. Т., 2007). Значимость этого возбудителя при данной патологии у младенцев не подтверждается (Беляева О. И., 1996; Баранов А. А., 2002; Князева И. В., 2004). В зоне воспаления в верхних отделах пищеварительного тракта обнаруживаются условно-патогенные микроорганизмы. Изучению дисбиотических изменений при воспалительно-деструктивных заболеваниях, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, посвящены многочисленные исследования (Лыкова Е. А., Бондаренко В. М., 1996; Червинец В. М., 2002; Мажитова З. Х., 2002; Ромашкина Л. Н., 2003; Краснова Е. Е., Чемоданов В. В., 2005).

Сведения об особенностях микробного пейзажа желудка, характере микробиологических сдвигов при различных нарушениях секреторной и моторной функций верхних отделов пищеварительного тракта у детей раннего возраста с заболеваниями эзофагогастродуоденальной зоны функциональной и воспалительной природы в литературе не представлены.

Известна роль короткоцепочечных жирных кислот в функционировании кишечника и организма в целом (Бабин В. Н., 1998; Лехатинова Т. И., 1999; Кондратова О. А., 2005; Хавкин А. И., 2006). В ряде исследований доказано участие летучих жирных кислот в регуляции моторики гладкой мускулатуры (Мазанкова Л. Н., 2006), кроме того,

установлено, что в высоких дозах они способны оказывать токсическое действие на органы (Егорова Е. Ю., 2004). Однако остается открытым вопрос о патогенетической роли бактериальных метаболитов в развитии гастродуоденальной патологии у детей раннего возраста.

Лечение воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта нехеликобактерной природы практически не отличается от такового при функциональных расстройствах и сводится, в основном, к нормализации секреторных и моторно-сфинктерных нарушений (Бельмер С. В., Хавкин А. И., 2003).

В связи с вышеизложенным представляет интерес структура микробного пейзажа, патогенетическая роль изменений биоценоза желудка в развитии функциональных и воспалительных заболеваний эзофагогастродуоденальной зоны у детей раннего возраста и необходимость коррекции дисбиотических расстройств у этой категории пациентов, что определило цель и задачи нашего исследования.

Цель научного исследования — выявить особенности отклонений микробиоценоза желудка, взаимосвязи с показателями кислотообразующей и моторной функции для обоснования их коррекции у детей раннего возраста с функциональными и воспалительными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта.

Задачи научного исследования

1. Уточнить роль медико-биологических факторов в формировании функциональных и воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей раннего возраста.
2. Выявить особенности кислотообразования и моторики желудка у детей раннего возраста с заболеваниями верхних этажей пищеварительного тракта.
3. Дать характеристику микробиологических сдвигов биоценоза желудка и их сопряженность с показателями рН-метрии у детей раннего возраста с заболеваниями эзофагогастродуоденальной зоны воспалительной и невоспалительной природы.
4. Установить абсолютные концентрации летучих жирных кислот в слюне и желудочном соке, их взаимосвязи с показателями микробного пейзажа и внутрижелудочной рН-метрии в зависимости от характера поражения эзофагогастродуоденальной зоны.
5. Обосновать необходимость коррекции дисбиоза желудка и доказать ее эффективность у детей раннего возраста с функциональными

ми и воспалительными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта.

Научная новизна исследования

Установлены особенности микробиоценоза желудка у детей раннего возраста с заболеваниями эзофагогастродуоденальной зоны, проявляющиеся уменьшением количества нормальных представителей микрофлоры и появлением протеолитических бактерий (клебсиелла, кишечная палочка, золотистый стафилококк) при воспалительной патологии, и более узким видовым спектром условно-патогенных микроорганизмов на фоне сохранной нормофлоры желудка при функциональных заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта.

Выявлена зависимость видового и численного состава микробиоты желудка от характера кислотообразования и моторики верхних отделов пищеварительного тракта: общая микробная обсемененность желудка у детей раннего возраста достигает максимальных значений при гипоацидности и патологическом дуоденогастральном рефлюксе.

Выявлена взаимосвязь содержания уксусной кислоты в желудочном соке с общим количеством микроорганизмов, ее продуцентов, у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта воспалительной природы.

Получены новые данные о взаимосвязи между концентрациями уксусной и масляной кислот в желудочном соке с показателями pH-метрии, отражающими тяжесть дуоденогастрального рефлюкса, у младенцев с воспалительными заболеваниями верхних этажей пищеварительного тракта.

Обоснована необходимость коррекции патомикробиоценоза желудка и доказана ее эффективность при функциональных и воспалительных заболеваниях эзофагогастродуоденальной зоны у детей раннего возраста.

Практическая ценность полученных результатов

Уточнены факторы риска формирования функциональных и воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей раннего возраста.

Установлены абсолютные концентрации летучих жирных кислот в слюне и желудочном соке у детей раннего возраста с функциональными и воспалительными заболеваниями эзофагогастродуоденальной зоны.

Доказана эффективность дифференцированной коррекции дисбиоза желудка у детей раннего возраста при функциональных и воспалительных заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации доложены на XI Конгрессе педиатров России (Москва, 2007), I Всероссийском съезде работников муниципального здравоохранения (Иваново, 2007), ежегодной научно-практической конференции студентов и молодых ученых ИВГМА «Неделя науки» (Иваново, 2007, 2008).

Реализация результатов работы

Результаты исследований внедрены в практику работы педиатрических отделений ОГУЗ «Ивановская областная детская клиническая больница» и в программу обучения студентов на кафедре детских болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Положение, выносимое на защиту

Функциональные и воспалительные заболевания эзофагогастро-дуоденальной зоны у детей раннего возраста сопряжены с количественными и качественными изменениями состава микрофлоры желудка и ее метаболитов, взаимосвязанными с характером патологического процесса, нарушением моторики и кислотообразования, что служит патогенетическим обоснованием коррекции дисбиотических расстройств.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на _____ страницах машинописного текста, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 16 рисунками. Библиографический список содержит _____ отечественных и _____ зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы, объем и методы исследования

Клиническое наблюдение и инструментальное исследование проводилось на клинических базах кафедры детских болезней педиатри-

ческого факультета и кафедры детской хирургии, анестезиологии и реанимации ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»; в 1-м и 2-м педиатрических отделениях ОГУЗ «Ивановская областная детская клиническая больница», детском хирургическом отделении ОГУЗ «Ивановская областная клиническая больница» в период с 2005 по 2008 гг.

Проведено комплексное обследование 95 детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет с функциональными или воспалительными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ). Первую группу (основную) составили 52 пациента с воспалительными заболеваниями гастродуоденальной зоны, вторую (группу сравнения) — 43 младенца с функциональными изменениями ВОПТ. В исследование не включались дети с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и нервной системы, острыми инфекционными заболеваниями, внутриутробными инфекциями, а также дети с синдромом мальабсорбции, гастроинтестинальной формой пищевой аллергии, указаниями на прием антибактериальных препаратов.

Клиническое наблюдение и обследование больных осуществлялось при поступлении в клинику и после проведенного курса лечения по общепринятой методике.

Неврологическое обследование проводилось совместно с неврологом ОГУЗ «Ивановская областная детская клиническая больница», врачом высшей квалификационной категории Е. А. Гоголевой.

Поражения головного мозга (перинатальные энцефалопатии) оценивались в соответствии с классификацией последствий перинатального поражения нервной системы у детей первого года жизни (Москва, 2005).

Распределение больных по группам осуществлялось с учетом данных фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФГЭДС), позволявшей осуществлять визуальную оценку слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, а также дававшей возможность взятия биопсийного материала для морфологических и гистохимических тканевых исследований. ФЭГДС детям раннего возраста проводилось неонатальным фиброэзофагоскопом № 30 фирмы «Olympus». Исследование выполнялось кандидатом медицинских наук, врачом-эндоскопистом высшей квалификационной категории А. Б. Красновым при участии специально обученной медицинской сестры и врача-анестезиолога.

Диагноз воспалительных заболеваний ВОПТ устанавливался с учетом данных гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки измененного участка, которые позволили судить о степени выраженности воспаления и его активности.

Для выявления *H. pylori* выполнялись прямые и косвенные диагностические тесты. Материалом для исследования служил биоптат слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки. Из прямых методов использовался гистологический, позволяющий судить о состоянии слизистой оболочки. Из косвенных методов, при которых фиксируется свидетельство присутствия *H. pylori* в организме, — уреазный тест, чувствительность которого составляет 91%, специфичность — 100% (Сапожников В. Г., 2003).

Оценка функционального состояния ВОПТ проводилась методом продолжительной (4-6-часовой, в зависимости от возраста ребенка) рН-метрии, показатели которой сопоставимы с результатами 24-часового измерения (Vandenplas Y. et al., 1994). Использовали портативный переносной ацидогастрометр «Гастроскан-24» с последующей передачей массива данных на ПЭВМ. Обработка результатов осуществлялась с помощью компьютерной программы «Гастроскан-24», разработанной ГНПП «Исток-Система» (г. Фрязино). Программа позволяет регистрировать уровень рН среды в покое, при беспокойстве, во время сна и бодрствования. Исследование проводилось между кормлениями у постели ребенка в присутствии матери.

Специальное исследование состояло в определении количественного и качественного состава микрофлоры в желудочном соке, которое осуществлялось в условиях бактериологической лаборатории МУЗ «Городская клиническая больница № 1». Исследование данного биоматериала проводили с помощью бактериологического метода.

Количественное определение короткоцепочечных жирных кислот уксусной (C2), пропионовой (C3), масляной (C4), изовалериановой (i-C5) в слюне и желудочном соке проводили на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором с использованием аналитических стандартов (Шимкевич Л. Л., Истратов В. Г., 1985) в модификации Э. С. Акайзина, В. В. Булыгиной (1999).

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Office Excel, версия 11.0-12.0, Statistica for Windows, версия 6.0 с учетом вычислительных методов, рекомендованных для биологии и медицины (Гублер Е. В., 1978; 1990; Гельман В. Я., 2001). Из совокупности данных рассчитывались средняя арифметическая вариационного ряда (M), ошибка

средней арифметической (m). Достоверность различий средних значений оценивалась по t -критерию Стьюдента. Для выяснения степени взаимосвязи между изучаемыми показателями рассчитывались коэффициенты парной корреляции (r).

Автор выражает благодарность и глубокую признательность за научное сотрудничество, помощь в организации и проведении исследований заслуженному деятелю науки, доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой детских болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава Р. Р. Шиляеву, сотруднику кафедры детских болезней педиатрического факультета, доценту, кандидату медицинских наук Н. И. Отрощенко, главному врачу ОГУЗ «Ивановская областная детская клиническая больница» С. Н. Дмитриеву, кандидату медицинских наук И. В. Князевой и всему коллективу врачей; сотрудникам НИЦ ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава и лично доктору медицинских наук, профессору Э. С. Акайзину; персоналу бактериологической лаборатории МУЗ «Городская клиническая больница № 1» и лично заведующей С. В. Черняевой.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе работы результаты подтвердили, что при функциональных и воспалительных заболеваниях эзофагогастродуоденальной зоны у детей раннего возраста отмечаются изменения состава микрофлоры желудка и ее метаболитов в зависимости от характера поражения и функционального состояния желудка.

Анализ генеалогического анамнеза позволил установить наследственную отягощенность по заболеваниям ЖКТ у 2/3 пациентов с патологией ВОПТ.

Анализ медико-биологических факторов риска показал, что достоверно чаще ($p < 0,001$) матери детей с воспалительными заболеваниями эзофагогастродуоденальной зоны имели сочетание хронической соматической патологии и острых инфекционных заболеваний, хронические инфекционно-воспалительные заболевания урогенитального тракта, осложненное течение беременности и родов, получали антибактериальную терапию во время настоящей беременности. Среди факторов интранатального периода у детей с органической патологией ВОПТ достоверно чаще ($p < 0,05$) выявлялись преждевременные роды, оперативное родоразрешение, длительный безводный промежуток. Младенцы этой группы достоверно чаще рождались недоношенными ($p < 0,001$), в состоянии асфиксии тяжелой степени тяжести, с морфофункциональной незрелостью и переводились в отделение вы-

хаживания новорожденных ($p < 0,05$). В постнеонатальном периоде у детей раннего возраста с воспалительными заболеваниями эзофагогастроуденальной зоны выявлена высокая частота позднего прикладывания к груди (позднее 6 часов после рождения), раннего искусственного вскармливания, использования неадаптированных молочных смесей, нерациональное введение прикормов, частые инфекционно-воспалительные заболевания ($p < 0,001$).

В ходе сравнения анамнестических данных установлено, что группа вышеуказанных причин, влияющих на нормальный процесс заселения пищеварительной трубки микрофлорой (Корниенко Е. А., 2003; Урсова Н. И., 2005), достоверно чаще ($p < 0,05$) выявляется у пациентов раннего возраста с органической патологией ВОПТ.

В клинической картине у детей с функциональной и воспалительной патологией ВОПТ выявлялись следующие основные синдромы: срыгиваний и рвоты, болевой абдоминальный и диспептический. Ведущей жалобой пациентов первого года жизни той и другой группы были упорные срыгивания. Особого внимания заслуживает халитоз (неприятный запах изо рта), этот симптом выявлялся у каждого третьего больного с воспалительными заболеваниями ВОПТ и лишь у 2,3% пациентов с функциональными расстройствами. Важность этого обстоятельства обусловлена тем, что происхождение данного признака связывают с метаболической активностью бактерий гастродуоденальной зоны (Григорьев П. Я. и соавт., 1998).

Анализ данных ФЭГДС показал, что в структуре органических заболеваний ВОПТ у детей раннего возраста чаще всего выявлялся дуоденит (32,7%); у каждого четвертого ребенка диагностировалось сочетанное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки; у каждого пятого выявлялось тотальное поражение эзофагогастроуденальной зоны.

Анализ результатов гистологического исследования не выявил *Helicobacter pylori* ни у одного обследованного ребенка вне зависимости от характера воспалительного поражения ВОПТ, это согласуется с результатами других исследователей (Беляева О. И., 1996; Князева И. В., 2004).

При оценке кислотообразующей функции ЖКТ по результатам продолжительной поэтажной рН-метрии установлено, что у пациентов с воспалительными заболеваниями ВОПТ достоверно чаще ($p < 0,05$) регистрируется нормаацидность (46,5 против 30,0%), у больных с функциональными расстройствами — гиперацидность (65 и 48,8% соответственно). По нашему мнению, повышенное кислотообразование

у детей с функциональными нарушениями эзофагогастроуденальной зоны является защитным механизмом, предотвращающим рост условно-патогенной флоры, несвойственной желудку. Дети с гипацидностью встречались в одинаково небольшом проценте случаев (5%) в той и другой группе. Внутригрупповой анализ кислотообразующей функции у детей с органической патологией эзофагогастроуденальной зоны обнаружил повышенное кислотообразование у большинства больных, страдающих гастродуоденитами (70,0%) и дуоденитами (57,1%), по сравнению с пациентами с эзофагитами и эзофагогастроуденитами (27,3 и 33,3% соответственно), а недостаточное кислотообразование регистрировалось только у больных с гастродуоденитами и дуоденитами (10 и 7,1% соответственно).

Сравнительный анализ нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка показал, что у детей с воспалительными поражениями ВОПТ по сравнению с младенцами с функциональными расстройствами достоверно чаще ($p < 0,05$) регистрировались гастроэзофагеальные рефлюксы (ГЭР) (36,6 и 17,5% соответственно). При этом ГЭР, которые отмечались в группе детей с органической патологией ВОПТ, всегда имели патологический характер, а в группе детей с функциональными расстройствами — были физиологическими. Недостаточность пилорического сфинктера, регистрируемая в виде дуоденогастрального рефлюкса (ДГР), диагностировалась у 1/4 пациентов обеих групп (24,4 и 25%, соответственно), но лишь у детей с воспалительными заболеваниями была патологической.

Микробиологическое исследование желудочного сока у детей раннего возраста с патологией ВОПТ показало, что представители нормальной микрофлоры желудка — лактобактерии определялись у всех пациентов с функциональными нарушениями и только у половины (46%) больных с воспалительными заболеваниями ВОПТ ($p < 0,001$), бифидобактерии изолировались у 43,8% младенцев с функциональными расстройствами и лишь у 4,5% больных с органической патологией эзофагогастроуденальной зоны ($p < 0,001$).

Сравнительный анализ частоты высеваемости представителей условно-патогенной флоры показал, что достоверно чаще ($p < 0,001$) у детей, страдающих воспалительными заболеваниями эзофагогастроуденальной зоны, по сравнению с младенцами с функциональными расстройствами выделялся золотистый стафилококк (36,4 и 17,7%, соответственно). Только у младенцев с органической патологией ВОПТ изолировались клебсиелла (у 27,3% пациентов) и кишечная палочка (у 18,2%) ($p < 0,001$). Обнаружение эшерихий или представителей дру-

гих родов энтеробактерий в желчи, дуоденальном содержимом, в содержимом желудка и в ротовой полости свидетельствует о выраженном нарушении эубиотического состояния этих отделов пищеварительного тракта, что обычно проявляется воспалительным процессом (Куваева И. Б. 1976; Воробьев В. В., 1998).

Таким образом, у детей раннего возраста с воспалительными заболеваниями ВОПТ формируется внутрипросветный дисбактериоз желудка 2-3 степени, о чем свидетельствует уменьшение количества представителей нормофлоры и расширение видового состава микроорганизмов за счет достоверного увеличения количества протеолитических бактерий, что потенциально может вызывать воспалительный процесс (Беюл Е. А., Куваева И. Б., 1987). У младенцев с функциональными нарушениями ВОПТ высевается более узкий видовой спектр условно-патогенной флоры на фоне сохранной нормофлоры желудка, что соответствует 1-2 степени дисбактериоза желудка

При анализе данных частоты встречаемости микроорганизмов в зависимости от нарушения кислотообразующей функции желудка выявлено, что общая микробная обсемененность данного биотопа взаимосвязана с величиной рН-среды, достигая максимальных значений при гипоацидности, снижаясь в 1,5 раза при нормоацидности и в 2,1 раза — при гиперацидности желудочного сока. Условно-патогенная флора, несвойственная желудку, достоверно чаще ($p < 0,05$) выделяется у детей с нормальным и пониженным кислотообразованием на фоне снижения частоты встречаемости нормофлоры желудка, что связано с ее вытеснением условно-патогенными микроорганизмами.

Также нами проанализированы изменения состояния микрофлоры желудка в зависимости от характера моторно-эвакуаторных нарушений. Общее число бактерий имеет тенденцию к повышению у детей с ДГР (12,0 lg КОЕ/мл) по сравнению с младенцами с ГЭР (9,9 lg КОЕ/мл) и с пациентами без моторных нарушений (9,6 lg КОЕ/мл). Сравнительный анализ частоты встречаемости микроорганизмов в зависимости от нарушений моторно-эвакуаторной функции показал, что частота высеваемости некоторых представителей нормофлоры при нарушениях моторики уменьшается, в то время как отдельных представителей условно-патогенной флоры, несвойственной желудку — увеличивается.

Одним из метаболических маркеров, отражающих характер дисбиотических нарушений в ЖКТ, являются летучие жирные кислоты. Общеизвестно, что уксусная, пропионовая, масляная и изовалериано-

вая кислоты — это продукты брожения факультативных и облигатных анаэробов, в том числе патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (Бабин В. Н., 1994; Чен Н. В., 1994; Ардатская М. Д., 1999; Кондракова О. А., 2000).

Нами выявлено статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение средних концентраций уксусной ($0,618 \pm 0,17$ ммоль/л) и изовалериановой кислот ($0,0008 \pm 0,0003$ ммоль/л) в слюне у младенцев с воспалительными поражениями, по сравнению с аналогичными показателями при функциональных нарушениях ($0,270 \pm 0,060$ и $0,0002 \pm 0,00006$ ммоль/л соответственно). Высокий уровень уксусной и изовалериановой кислот в слюне у детей раннего возраста с органическими поражениями ВОПТ отражает микрoэкологические нарушения в организме в целом.

В желудочном соке уровень уксусной кислоты был также достоверно выше ($p < 0,05$) у детей раннего возраста с воспалительными заболеваниями ВОПТ по сравнению с пациентами с функциональными расстройствами ($0,205 \pm 0,04$ и $0,089 \pm 0,04$ ммоль/л соответственно). Нарастание уксусной кислоты в желудочном соке у младенцев с воспалительными заболеваниями свидетельствует о сдвиге соотношения анаэробы/аэробы в пользу последних; об общей гиперколонизации, угнетении анаэробной флоры и появлении условно-патогенных и патогенных видов бактерий (Кондракова О. А., 2000), что подтверждается проведенными нами микробиологическими исследованиями желудочного сока.

Доказано участие летучих жирных кислот в регуляции моторики гладкой мускулатуры и в высоких дозах токсическое действие на органы (Егорова Е. Ю., 2004; Мазанкова Л. Н., 2006). Поэтому увеличение концентрации уксусной кислоты в желудочном соке у детей раннего возраста с органическими заболеваниями ВОПТ может служить не только индикатором заселенности биотопа, но и оказывать регулирующее и токсическое (дозозависимое) влияние на ВОПТ.

С целью лучшего понимания механизмов развития заболеваний ВОПТ у детей раннего возраста нами проанализированы корреляционные взаимоотношения между различными факторами, такими как: параметры двигательной и секреторной активности ВОПТ; особенности микробного пейзажа гастродуоденальной зоны; уровень содержания летучих жирных кислот в желудочном соке.

Мы определили влияние показателей кислотообразующей и моторной функций как факторов микросреды желудка на изменение микробиоценоза в данном биотопе. Нами показана значимость моторно-

эвакуаторных нарушений ВОПТ для состояния микробного пейзажа этих отделов.

Анализ корреляционных взаимодействий у детей с патологией ВОПТ выявил взаимозависимости между показателями поэтажной рН-метрии, определяющими тяжесть ГЭР, и количеством микроорганизмов, высеваемых при микробиологическом исследовании желудочного сока. Выявлена отрицательная корреляционная связь между показателями рефлюксного индекса (%), пищевода клиренса и количеством нормофлоры (r от $-0,34$ до $-0,47$). Уменьшение ее количества происходит в основном за счет лактобактерий, поскольку между их числом и этими же показателями фиксировалась обратная корреляционная связь (r от $-0,37$ до $-0,40$). Установлена положительная корреляционная связь между показателями, определяющими степень недостаточности кардиального сфинктера, и количеством стафилококков (r от $+0,31$ до $+0,37$), стрептококков (r от $+0,40$ до $+0,81$) и условно-патогенных микроорганизмов, несвойственных составу флоры желудка (r от $+0,41$ до $+0,74$). Таким образом, у больных с ГЭР имеется снижение общего микробного числа за счет уменьшения количества лактобацилл, потеря которых замещается условно-патогенной микробной флорой.

Следующей группой показателей, которые подверглись анализу, являются те, что отражают состояние другого естественного препятствия, разделяющего различные этажи пищеварительного тракта, вносящего весомый вклад в формирование биотопов в ВОПТ, а именно пилорического сфинктера. Нами выявлена положительная корреляционная связь между показателями, демонстрирующими степень недостаточности пилорического сфинктера с общим микробным числом ($r = +0,64$) и энтеробактериями ($r = +0,60$), стафилококками (r от $+0,31$ до $+0,33$) и стрептококками ($r = +0,32$). Следовательно, логическое обоснование находит выявленное повышение количества флоры, несвойственной данному биотопу ($r = +0,36$).

Анализ корреляционных взаимосвязей между микробной флорой и кислотообразующей функцией желудка показал, что у детей с патологией ВОПТ имеется положительная корреляционная связь между показателем рН и общим микробным числом ($r = +0,50$), количеством энтеробактерий ($r = +0,60$) и условно-патогенных микроорганизмов, несвойственных составу флоры желудка ($r = +0,43$). Это подтверждает вышеприведенные данные о том, что у детей с заболеваниями эзофагогастроуденальной зоны повышение рН среды в желудке спрово-

ждается увеличением количества бактерий, в основном за счет микробной флоры, несвойственной данному биотопу.

Корреляционный анализ у младенцев с воспалительными заболеваниями ВОПТ выявил взаимосвязь между показателями рН-метрии, отражающими тяжесть ДГР, и уровнем уксусной (r от +0,36 до +0,52) и масляной кислот (r от +0,31 до +0,65).

У всех обследованных выявлена положительная корреляционная связь между уровнем уксусной кислоты в желудочном соке и наличием в нем стафилококков ($r = +0,65$) и стрептококков ($r = +0,91$). Также фиксировалась прямая корреляционная связь между суммарным количеством бактерий, продуцирующих уксусную кислоту, и ее концентрацией в желудочном соке ($r = +0,48$).

Таким образом, доказанные изменения микробной флоры желудка, зависящие от характера поражения ВОПТ, секреторной и моторной функции, с учетом данных литературы о патогенности высеваемых протеолитических микроорганизмов, токсическом влиянии продуктов их метаболизма (летучих жирных кислот) на клетки эпителия и моторику гладкой мускулатуры, являются патогенетическим обоснованием необходимости дополнения существующих протоколов лечения функциональных и воспалительных заболеваний ВОПТ у детей раннего возраста мероприятиями, направленными на коррекцию патомикробиоценоза ВОПТ.

Предлагаемая нами схема коррекции нарушений микробиоценоза ВОПТ предполагает введение у детей обеих групп диетического (функционального) питания, нормализацию секреторных и моторных нарушений, а у пациентов с воспалительными заболеваниями — назначение сорбентов-цитомукопротекторов и пробиотиков.

При сравнительном анализе клинической эффективности стандартной терапии и комплексного лечения детей раннего возраста с функциональными и воспалительными заболеваниями эзофагогастродуоденальной зоны установлено, что включение в лечебную программу средств, направленных на коррекцию патомикробиоценоза желудка, приводило к достоверно более быстрому купированию основных клинических проявлений неблагополучия со стороны ВОПТ (частоты срыгиваний и рвоты, болевого абдоминального синдрома и халитоза).

Таким образом, нами установлены особенности микробной флоры желудка и ее метаболитов у детей раннего возраста в зависимости от характера поражения, изменений кислотообразующей и моторной

функций. Полученные результаты указывают на необходимость дифференцированного подхода к лечению функциональных и воспалительных заболеваний у детей раннего возраста.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска возникновения воспалительных заболеваний эзофагогастродуоденальной зоны у детей раннего возраста являются: хронические инфекционно-воспалительные заболевания урогенитального тракта матери, сочетание хронической патологии и острых инфекционных заболеваний, антибактериальная терапия во время настоящей беременности, длительный безводный промежуток, преждевременные роды, оперативное родоразрешение, пребывание в отделении патологии новорожденных и позднее прикладывание к груди.
2. У детей раннего возраста с гастродуоденитами, дуоденитами и функциональными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта преобладает гиперацидность желудочного сока; при эзофагитах и эзофагогастродуоденитах — нормаацидность; гипоацидность встречается одинаково редко при функциональной и воспалительной патологии. Патологические гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюксы характерны для детей с воспалительными заболеваниями верхних этажей пищеварительного тракта.
3. Микробиоценоз желудка у детей раннего возраста с воспалительными заболеваниями эзофагогастродуоденальной зоны характеризуется снижением количества нормальных представителей микрофлоры и появлением протеолитических бактерий (золотистого стафилококка, клебсиеллы, кишечной палочки). У пациентов с функциональными заболеваниями определяется узкий видовой спектр условно-патогенных микроорганизмов на фоне сохранной нормофлоры желудка.
4. Общая микробная обсемененность желудка взаимосвязана с величиной рН среды и достигает максимальных значений при гипоацидности, снижаясь в 1,5 раза при нормаацидности и 2,1 раза — при гиперацидности желудочного сока.
5. Изменение спектра летучих жирных кислот желудочного сока у больных с воспалительными заболеваниями эзофагогастродуоде-

нальной зоны характеризуется повышением уровня уксусной кислоты, сопряженным с общим количеством микроорганизмов, ее продуцентов.

6. Высокие уровни абсолютных концентраций уксусной и изовалериановой кислот в слюне отражают структурный и метаболический дисбаланс микробиоценоза у младенцев с воспалительными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта.
7. Прямые корреляции между общим микробным числом, концентрациями уксусной и масляной кислот в желудочном соке с показателями pH-метрии, отражающими тяжесть дуоденогастрального рефлюкса, указывают на взаимосвязь моторно-эвакуаторных нарушений верхних отделов пищеварительного тракта и состояния микробиоты желудка.
8. Мероприятия, направленные на дифференцированную коррекцию патомикробиоценоза желудка, сопряженного с характером поражения верхних отделов пищеварительного тракта, повышают клиническую эффективность лечения функциональных и воспалительных заболеваний эзофагогастродуоденальной зоны у детей раннего возраста.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Коррекция дисбиотических нарушений микрофлоры желудка у детей раннего возраста с функциональными и воспалительными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта должна носить дифференцированный характер.
2. Характер диетотерапии при функциональных и воспалительных заболеваниях определяется видом вскармливания ребенка. Детям на естественном вскармливании рекомендуется максимально его сохранять. Для младенцев с патологией верхних отделов пищеварительного тракта на искусственном вскармливании необходимо использовать адаптированные смеси с пробиотиками. При выборе смеси учитывается характер кислотообразования (при гиперацидности предпочтительны адаптированные пресные молочные смеси, при нормо- и гипоацидности — адаптированные кисломолочные) и состояние моторно-эвакуаторной функции (при наличии гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюксов вышеуказанные смеси необходимо комбинировать с антирефлюксным питанием).

3. Для коррекции секреторных и моторно-эвакуаторных расстройств у детей той и другой группы необходимо использовать средства, нормализующие нарушенные функции. При гиперацидных состояниях — антацидные средства, препаратом выбора является гидроксид алюминия в сочетании с гидроксидом магния в дозе 1/4 пакетика до 6 раз в сутки для детей до 6 месяцев, по 1/2 пакетика 4 раза в сутки для детей старше 6 месяцев, через 1-1,5 часа после еды и перед сном. При гипоацидных состояниях — соляную кислоту с пепсином по 1/2 ч. л. перед каждым кормлением, препараты на основе листьев подорожника («плантекс» по 1-2 пакетика в сутки в 2-3 приема, плантаглоцид по 1/2 ч. л. за 15-20 минут до еды). При моторных нарушениях верхних отделов пищеварительного тракта рекомендуются: постуральная терапия, смеси с загустителями в комбинации с продуктами, обогащенными пробиотиками, прокинетики (препаратом выбора является домперидон в суспензии в дозе 2,5 мл на 10 кг массы тела 3 раза в сутки за 15-20 минут до еды и на ночь).
4. Для коррекции дисбиотических нарушений у детей с воспалительной патологией верхних отделов пищеварительного тракта назначаются сорбенты-цитомукопротекторы (диоктаэдрический смектит в дозе по 1 пакетик в день у детей до 1 года, до 2 лет по 2 пакетика, старше 2 лет по 2-3 пакетика). Общая продолжительность терапии — 5-7 дней.
5. Для восстановления нормофлоры желудка у детей с воспалительными поражениями эзофагогастродуоденальной зоны рекомендовано назначение высокоактивных пробиотиков, содержащих лакто-, бифидофлору и авирулентные штаммы энтерококка (детям до 1 года назначается линекс по 1 капсуле 3 раза в день; после года — линекс — по капсуле 3 раза в день или бифиформ-малыш — по 1 порошку 2-3 раза в день). Продолжительность курса лечения — не менее 10 дней.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Особенности микрофлоры верхних отделов пищеварительного тракта у детей раннего возраста с воспалительными заболеваниями пищевода и желудка / **А. В. Завьялова**, Р. Р. Шиляев, Е. Б. Копилова, О. А. Петрова, И. В. Князева // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 5. — С. 109—113.
2. Современные технологии диагностики и оптимизации лечения заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей ран-

- него возраста / Р. Р. Шияев, Е. Б. Копилова, О. А. Петрова, **А. В. Завьялова**, И. В. Князева // Вестн. Ивановской медицинской академии. — 2007. — Т. 12, № 3—4. — С. 156—157.
3. Воспалительные заболевания верхних отделов пищеварительного тракта у детей раннего возраста / **А. В. Завьялова**, Р. Р. Шияев, Е. Б. Копилова, О. А. Петрова, И. В. Князева, Г. Н. Иванищук, И. В. Менагаришвили, Т. В. Маслова, Н. П. Демиденко // Материалы XI Съезда педиатров России. — М., 2007. — С. 238.
 4. Микрофлора верхних отделов пищеварительного тракта у детей раннего возраста с патологией гастродуоденальной зоны / **А. В. Завьялова**, Н. И. Отрощенко, И. В. Менагаришвили, Т. В. Маслова, С. В. Черняева, М. В. Тюрина // Материалы XI Съезда педиатров России. — М., 2007. — С. 239.
 5. Структура воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей раннего возраста / И. В. Князева, С. Н. Дмитриев, Л. П. Москвина, Р. Р. Шияев, Е. Б. Копилова, **А. В. Завьялова**, Е. В. Харитоновна, Т. Л. Смирнова, Н. П. Луговкина, А. И. Заводина, А. Б. Руссова, Е. Я. Рзаева // Материалы XI Съезда педиатров России. — М., 2007. — С. 308.
 6. Микрофлора верхних отделов пищеварительного тракта у детей раннего возраста с заболеваниями гастродуоденальной зоны / **А. В. Завьялова** // Материалы научно-практической конференции студентов и молодых ученых ИвГМА «Неделя науки—2007». — Иваново, 2007. — С. 120.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВОПТ — верхние отделы пищеварительного тракта
ГЭР — гастроэзофагеальный рефлюкс
ДГР — дуоденогастральный рефлюкс
ФГЭДС — фиброэзофагогастроуденоскопия

ЗАВЬЯЛОВА Анжелика Витальевна

**МИКРОБИОЦЕНОЗ ЖЕЛУДКА
И КОРРЕКЦИЯ ЕГО ОТКЛОНЕНИЙ
У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА
С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕ-
ВАНИЯМИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО
ТРАКТА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 25.04.2008. Формат 60×84¹/₁₆.
Печ. л. 1,25. Усл. печ. л. 1,1. Тираж 75 экз.
ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава.
153012, г. Иваново, просп. Ф. Энгельса, 8.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:
www.gastroscan.ru/iterature/