

# Микроэкологические нарушения желудочно-кишечного тракта и репродуктивной системы при острых кишечных инфекциях у детей

Е.Л. Михайленко<sup>1</sup>, А.В. Горелов<sup>1</sup>, М.Д. Ардатская<sup>2</sup>, Д.В. Усенко<sup>1</sup>, О.Б. Мурзина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, <sup>2</sup>Учебный научный центр Медицинского центра Управления делами Президента РФ,

<sup>3</sup>Детская инфекционная больница № 5, Москва

*Впервые изучено состояние микрофлоры вагинального биотопа у девочек в возрасте от 1 года до 3 лет на фоне острой кишечной инфекции. Установлено, что уже в первые дни заболевания развиваются выраженные и стойкие нарушения метаболической активности влажной микрофлоры, характер которых идентичен таковым в желудочно-кишечном тракте. Своевременная коррекция состава микрофлоры кишечника с помощью препарата «Линекс» сопровождалась восстановлением вагинальной микрофлоры, что также снижало частоту формирования воспалительных изменений аногенитальной области у девочек после перенесенной кишечной инфекции.*

**Ключевые слова:** острые кишечные инфекции, микрофлора, линекс.

Согласно современным представлениям, микрофлора организма человека представляет собой единую экосистему биотопов различных органов и систем. В качестве ключевого элемента экосистемы рассматривается микрофлора желудочно-кишечного тракта, представляющего собой резервуар микроорганизмов, которые при определенных условиях способны выходить за пределы кишечного биотопа, контаминируя слизистые смежных органов, приводя к развитию патологических процессов, в первую очередь в мочеполовой системе. Большинство инфекций урогенитального тракта являются результатом аутоинфицирования патогенными или условно патогенными микроорганизмами, обитающими в кишечнике [1].

Микрофлора гениталий является одним из составляющих экосистемы макроорганизма и находится во взаимодействии и соподчинении с микрофлорой желудочно-кишечного тракта [2]. Формирование влажной микрофлоры начинается сразу после рождения, параллельно с заселением микроорганизмами желудочно-кишечного тракта новорожденных. Спустя 24 часа во влагалище обнаруживаются лактобациллы, бифидобактерии, коринебактерии, единичная кокковая флора (стафилококки, стрептококки) [3]. В настоящее время установлено, что влажная микрофлора включает в себя грамположительные и грамотрицательные аэробные, факультативно анаэробные и облигатно анаэробные микроорганизмы [4]. Доминирующим микроорганизмом в дистальных отделах уретры являются лактобактерии, что предохраняет колонизацию указанной области уропатогенами [5]. Однако у девочек до 7–8 лет лактобактерии отсутствуют в вагинальной микрофлоре, что способствует колонизации слизистой вульвы и влагалища условно патогенными и патогенными микробами. В этой ситуации ключевую роль в поддержании колонизационной резистентности влажного биотопа берут на себя бифидобактерии.

По данным ряда авторов, у девочек раннего возраста доминирующими являются микроорганизмы кокковой флоры [4]. Кокковая флора и лактобактерии являются естественными антагонистами. Между количеством лактобактерий и кокков в вагинальном биотопе выявлена отрицательная умеренная корреляция ( $r = -0,64$ ). К кокковой флоре относят пропионовые бактерии, осуществляющие пропионовое брожение. Щелочная и нейтральная среда влажного биотопа у девочек раннего возраста, являющаяся физиологичной для них, неблагоприятна для роста ацидофильной флоры и, напротив, приводит к усиленному росту анаэробов.

В поддержании колонизационной резистентности большую роль играет иммунная система. Не влияя на нормальных представителей влажной микрофлоры, она активно сопротивляется заселению влагалища патогенными микроорганизмами и избыточному размножению условно патогенных микроорганизмов. При нормальной работе иммунная система справляется с незначительными нарушениями биоценоза влагалища.

Согласно сводным данным, состав резидентной флоры нижних отделов полового тракта у здоровых женщин является практически идентичным биоценозу толстой кишки [6]. Как показали исследования, естественный путь заселения влагалища лактобактериями – поступление их из толстой кишки [7]. Так как лакто- и бифидобактерии обладают низкими инвазивными свойствами, их поступление должно быть постоянным, для чего необходимо 2 фактора: достаточное количество молочнокислой флоры в кишечнике и отсутствие запоров. Бифидобактерии являются доминирующими в микробиоте кишечника у детей и составляют до 80%. У взрослых большая часть приходится на лактофлору, бифидобактерии составляют до 25%. Интересно отметить, что колонизационная резистентность влажного биотопа у детей также обусловлена бифидофлорой, а у взрослых – лактофлорой [8].

Учитывая единство и кооперацию всех биотопов организма человека, можно предположить, что нарушения его состава в одном из отделов, в частности – желудочно-кишечном тракте, сопровождаются развитием дисбаланса и в соседних. Одним из наиболее мощных факторов формирования микроэкологических нарушений кишечника у детей являются острые кишечные инфекции (ОКИ). У 98% детей, перенесших ОКИ, независимо от тяжести и этиологии болезни, развивается дисбактериоз кишечника. Колебания кишечного микробиоценоза сопровождаются возникновением микроэкологических и иммунных нарушений в других эконизах организма, в частности, в половых путях [9]. На сегодняшний день имеется незначительное число исследований, доказывающих, что на фоне выраженных микроэкологических нарушений слизистой толстой кишки при ОКИ у детей, интегрально отражающих снижение показателей неспецифической резистентности макроорганизма, создаются условия активации условно патогенной микрофлоры и развития затяжного течения инфекционного процесса. При этом только элиминация условно патогенных микроорганизмов не создает условий для восстановления нормальной микрофлоры. Негативное влияние дисбиотически измененной микрофлоры ЖКТ можно определить следующим образом [10]:

- 1) патологический микробиоценоз – как источник факторов, вызывающих или поддерживающих развитие энтероколитов;
- 2) патологический микробиоценоз – как источник факторов общетоксического действия;
- 3) патологический микробиоценоз – как основа инфекций, выходящих за зону дисбактериоза.

Оценивая влияние микрофлоры ЖКТ на урогенитальный биотоп, необходимо учитывать близость расположения влагалища и заднего прохода, а также взаимосвязь лимфатической системы толстой кишки и урогенитального тракта, что обеспечивает высокую частоту обмена микроорганизмами между указанными системами, особенно у детей. Это подтверждается наличием коррелятивной взаимосвязи нарушений биоценозов в этих биотопах [11].

Из аэробного компонента факультативной нормальной толстокишечной микрофлоры наибольшее значение имеют микроорганизмы видов *Escherichia coli* и *Enterococcus faecium*. Энтеробактерии в биоценозе практически здоровых людей колонизируют преимущественно кишечник, наиболее часто в их составе высеивают: эшерихии (100%), клебсиеллы (5,5%), энтеробактер (4,7%), протей (3,6%) и цитробактер (2,6%). При дисбактериозе в вагинальном биотопе всегда резко возрастает концентрация кишечных микроорганизмов, чаще всего родов *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Veillonella*, *Escherichia*, *Enterococcus*. Причем одновременно и в кишечном, и в вагинальном биотопах снижается популяционный уровень индигенных сахаролитических бактерий родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*. Так, установлено, что хронические запоры сопровождаются существенными изменениями в биоценозе толстой кишки и цервикального канала. В 65–80% наблюдений отмечается резкое снижение или полное отсутствие индигенной лакто- и бифидофлоры. Нормализация биоценоза цервикального канала после устранения запоров подтверждает патогенетическую взаимосвязь нарушений в обоих биотопах и их зависимость от хронического стаза кишечника [12]. Е.М. Черкасова (1997) предлагает рассматривать вульвовагинит как один из клинических маркеров гастроэнтерологической патологии: у 70% девочек с хроническим вульвовагинитом выявляются клинико-эндоскопические признаки хронического неязвенного колита. Практически у всех девочек раннего возраста с неспецифическими вульвовагинитами наблюдали клинические проявления дискинезии желчевыводящих путей: у 34,4% – по гипомоторному типу, у 43,3% – по гипермоторному типу [13].

Нельзя забывать и о таких факторах формирования дисбактериоза кишечника, как возраст ребенка, преморбидный фон, характер вскармливания, частые заболевания ОРВИ, хроническая патология ЖКТ. У детей до 1 года основными причинами являются раннее смешанное и искусственное вскармливание, перинатальная и внутриутробная инфекция в анамнезе; в группе детей от 1 года до 3 лет – аллергические заболевания и ча-

стые ОРВИ, у детей старше 3 лет – хронические заболевания ЖКТ, аллергодерматозы и частые ОРВИ [14]. Длительное течение воспалительного процесса, снижение неспецифической резистентности не может не отразиться на микроэкологии соседнего с прямой кишкой биотопа гениталий.

К сожалению, состояние микробиоценоза влагалища у детей при различных патологических состояниях, сопровождающихся формированием дисбактериоза кишечника, в частности, при ОКИ, практически не исследовано.

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи нарушений биотопа влагалища и ЖКТ на фоне ОКИ у девочек раннего возраста, а также возможности их одновременной коррекции.

Под нашим наблюдением находились 20 больных ОКИ бактериальной этиологии девочек в возрасте от 1 года до 3 лет, не получавших до поступления в стационар как антибактериальную, так и пробиотическую терапию. Из наблюдения исключались пациенты с сопутствующей гастроэнтерологической патологией, воспалительными заболеваниями гениталий и аногенитальной области, а также получавшие местную терапию на область гениталий.

Верификация этиологии ОКИ проводилась с помощью бактериологического анализа, серологического исследования крови в РПГА с дизентерийным, сальмонеллезным, иерсиниозным антигенами, ПЦР, иммуноферментного анализа (Ротатест).

Анализ клинических наблюдений позволил установить, что заболевание протекало в форме гастроэнтерита у 4 больных (20%), гастроэнтероколита – у 9 (45%), энтероколита – у 7 детей (35%). Течение ОКИ у большинства детей было гладким с преобладанием среднетяжелых форм заболевания (у 95% пациентов). Тяжелое течение наблюдалось у 1 больного с развитием токсикоза с эксикозом 1 степени. Этиологический диагноз удалось установить у 11 больных: *S. enteritidis* – у 6, дизентерия Зонне – у 3, пищевая токсикоинфекция – у 2. Все больные госпитализированы в первые 2 дня заболевания.

Для изучения состояния биотопов ЖКТ и влагалища у всех девочек было проведено исследование кала и вагинальных смывов методом газожидкостной хроматографии до начала антибактериальной терапии и на 30–35-й день от начала заболевания. Полученные результаты сравнивались с данными обследования 10 практически здоровых девочек в возрасте от 1 года до 3 лет.

В соответствии с целями исследования пациенты были разделены на 2 группы. В основную группу были включены 10 больных ОКИ, которые наряду с традиционной терапией (диета, пероральная регидратация, ферментные препараты, энтеросорбенты, антибактериальные препараты) получали поликомпонентный пробиотический препарат «Линекс» с первого дня стационарного лечения, в общей сложности в течение 20 дней. Группу сравнения (10 девочек) составили больные, в комплексной терапии которых не применялись пробиотики.

Таблица. Динамика показателей ГЖХ кала и вагинального смыва у девочек 1–3 лет, больных ОКИ бактериальной этиологии (M ± m)

Группа	Субстрат	Е (мг/г)	C2	C3	C4	АИ	iCn	iCn/Cn	iC5/C5
До лечения (n = 20)	ВС	0,05 ± 0,01	0,667 ± 0,005*	0,199 ± 0,003*	0,136 ± 0,004*	-0,508 ± 0,008*	0,17 ± 0,011*	0,917 ± 0,013	3,2 ± 0,5
	КФ	4,1 ± 1,18*	0,695 ± 0,008*	0,217 ± 0,009*	0,087 ± 0,007*	-0,428 ± 0,011*	0,033 ± 0,004*	0,143 ± 0,011*	5,27 ± 0,5*
Основная группа после лечения (n = 10)	ВС	0,07 ± 0,02	0,643 ± 0,004**	0,182 ± 0,003**	0,172 ± 0,009**	-0,538 ± 0,009**	0,178 ± 0,012**	0,863 ± 0,01**	1,8 ± 0,1
	КФ	7,12 ± 1,11**	0,638 ± 0,004**	0,192 ± 0,009**	0,164 ± 0,008**	-0,565 ± 0,008**	0,062 ± 0,009**	0,424 ± 0,012**	1,92 ± 0,2
Группа сравнения после лечения (n = 10)	ВС	0,05 ± 0,01	0,669 ± 0,006*	0,197 ± 0,004*	0,146 ± 0,007*	-0,537 ± 0,008*	0,202 ± 0,01*	0,902 ± 0,01	3,1 ± 0,9
	КФ	4,76 ± 1,17	0,669 ± 0,006*	0,203 ± 0,009*	0,11 ± 0,004*	-0,495 ± 0,008*	0,046 ± 0,01*	0,217 ± 0,011	3,23 ± 0,6
Здоровые (n = 10)	ВС	0,07 ± 0,002	0,641 ± 0,005	0,179 ± 0,004	0,180 ± 0,004	-0,560 ± 0,012	0,173 ± 0,015	0,866 ± 0,010	До 2,1
	КФ	7,5 ± 1,24	0,634 ± 0,008	0,189 ± 0,005	0,176 ± 0,005	-0,576 ± 0,010	0,059 ± 0,005	0,430 ± 0,011	До 2,1

ВС – вагинальный смыв, КФ – копрофильтрат.

\* Различия в сравнении со здоровыми достоверны при  $p < 0,05$ . \*\* Различия между группами достоверны при  $p < 0,05$ .

Основными критериями оценки эффективности проводимой терапии являлись динамика показателей метаболической активности микрофлоры ЖКТ и в вагинальных смывах до и после лечения, а также частота возникновения воспалительных изменений аногенитальной области.

Обработка цифрового материала результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 (StatSoft, USA). При этом вычисляли следующие величины: среднюю арифметическую величину  $M$ ; среднюю ошибку средней величины  $m$  (ошибку репрезентативности). Достоверность различий  $p$  результатов исследования оценивали по критерию Фишера.

Результаты проведенного изучения метаболической активности микрофлоры наглядно демонстрируют, что уже в остром периоде ОКИ у 100% девочек развивались микроэкологические нарушения как в ЖКТ, так и в вагинальном биотопе. Обращает на себя внимание тот факт, что выявленные нарушения показателей ГЖХ копрофильтратов и вагинальных смывов имели сочетанный и однонаправленный характер (таблица). В остром периоде ОКИ наблюдалось достоверное снижение в 1,4 раза абсолютной концентрации КЖК в обеих средах. При этом если данные нарушения в кишечнике могут быть обусловлены как развитием диарейного синдрома, так и изменением состава индигенной микрофлоры, то в биотопе влагалища ведущим механизмом, по всей видимости, является снижение активности представителей нормальной микрофлоры. При анализе профилей КЖК нами выявлено повышение доли уксусной и пропионовой кислот при снижении доли масляной как в кале, так и в вагинальном смыве. Указанные выше изменения профилей КЖК при бактериальных диареях свидетельствуют об активации как аэробной (факультативной), так и анаэробной (бактероиды и пропионибактерии) флоры. При этом анаэробный индекс (АИ), отображающий окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды, смещен в область слабоокислительных значений по отношению к нормальным показателям. Это создает благоприятные условия для активации аэробной флоры, угнетения облигатных анаэробов с последующей активацией факультативных и остаточных штаммов.

Разнонаправленные результаты были получены при изучении уровня изокилот и отношения изомеров кислот к кислотам с неразветвленной цепью в данных биотопах. Так, в остром периоде ОКИ в копрофильтрате наблюдалось снижение уровня изокилот и индекса изокилот, что может быть обусловлено как повышенной экскрецией слизи с каловыми массами и истончением приэпителиального слоя, так и изменением моторно-эвакуаторной функции кишечника и его воспалением на фоне инфекционного процесса. Повышение в остром периоде ОКИ уровня изокилот у девочек во влагалище, по всей видимости, обусловлено повышенным слизеобразованием. Нами отмечено достоверное увеличение индекса  $iC5/C5$  в кале более чем в 2,5 раза, что является индикатором усиления активности гемолитической флоры, а также формирования микроэрозий в стенке кишечника. В вагинальных смывах также наблюдалось повышение индекса  $iC5/C5$ , однако оно было менее выраженным и не достигало степени достоверности.

В соответствии с современными представлениями о взаимосвязи биотопов ЖКТ и влагалища, естественным путем восстановления облигатной вагинальной микрофлоры – лактобактерий – является их поступление из толстой кишки. С этой целью могут быть успешно применены пробиотические препараты. В нашем исследовании использование препарата «Линекс» предполагало, в первую очередь, восстановление микрофлоры кишечника, а также коррекцию вагинального биотопа. Результаты последующего наблюдения и лабораторного обследования после проведенного лечения показали достоверную нормализацию

всех параметров КЖК как в кишечной микрофлоре, так и в вагинальном биотопе на фоне этиотропной терапии с использованием линекса (таблица). В то же время на фоне традиционной терапии без проведения коррекции микрофлоры кишечника сформировавшиеся в остром периоде бактериальной диареи нарушения метаболической активности сохранялись в периоде реконвалесценции, а у 2 больных сопровождалось появлением воспалительных изменений аногенитальной области.

Таким образом, впервые проведенное исследование показало взаимосвязь и однонаправленность нарушений микрофлоры ЖКТ и влагалища при ОКИ бактериальной этиологии у девочек в возрасте от 1 года до 3 лет. Учитывая постоянную возможность подселения условно патогенных микроорганизмов из прямой кишки ввиду анатомической близости, дисбиоз влагалища необходимо рассматривать как проявление нарушенного микробиоценоза и в желудочно-кишечном тракте, и это положение определяет основную тактику коррекции выявленных нарушений. В нашем исследовании использование препарата «Линекс» обеспечивало своевременную и эффективную коррекцию микрофлоры кишечника и вагинального биотопа, что должно позволить улучшить состояние репродуктивной системы в различные периоды. Дальнейшие исследования позволят раскрыть патогенетические аспекты участия инфекционного процесса в ЖКТ в формировании микроэкологических и воспалительных изменений репродуктивной системы у девочек.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Battle M., Martin T., Fulton J.* Lactulose may help prevent urinary tract infections // *BMJ*. – 2001. – Vol. 323 (7318). – P. 936.
2. *Шендеров Б.А.* Медицинская микробная экология и функциональное питание. Том 1: Микрофлора человека и животных и ее функции. – М.: Грант, 1998. – С. 288.
3. *Гуркин Ю.А., Михайлова Л.Е.* Вульвовагиниты у девочек. – СПбГПМА, 1998. – С. 64.
4. *Зубакова О.В., Коколина В.Ф.* Неспецифический вульвовагинит у девочек // *Педиатрия*. – 2000. – № 4. – С. 42–47.
5. *Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др.* Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах: Учеб. пособие. – М., 1999. – С. 79, 5–13, 16–30.
6. *Баев О.Р., Стрижаков А.Н.* Резидентная флора генитального тракта и этиология инфекционных осложнений беременности и послеродового периода // *Акушерство и гинекология*. – 1997. – № 6. – С. 3–7.
7. *Коротяев А.И., Бабичев С.А.* Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. – СПб., 1998. – С. 592.
8. *Акирская А.С., Уварова Е.В., Муравьева В.В. и др.* // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. – 2004. – № 4. – С. 54–58.
9. *Воробьев А.А., Пак С.Г.* Дисбиозы у детей: Учебное пособие для врачей и студентов. – М.: КМК Лтд, 1998. – С. 60.
10. *Дудникова Э.В.* Современный взгляд на кишечный дисбактериоз у детей // *Южно-Российский медицинский журнал*. – 2002. – № 2. – С. 42–47.
11. *Тареева Т.Г., Туманова В.А., Ткачева И.И. и др.* Рецидивирующий бактериальный вагиноз у беременных: связь с заболеваниями, передаваемыми половым путем // *Вестник РАМН*. – 1999. – № 3. – С. 68–70.
12. *Железова Л.И.* Клинико-лабораторные особенности микроэкологических нарушений слизистой толстой кишки при ОКИ у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2006. – 25 с.
13. *Гвасалия А.Г.* Клиническое значение запоров при беременности. – М., 2004. – 139 с.
14. *Дехлич А.В., Крещикова О.И., Туркова Л.И. и др.* Энтерококковое носительство и антибиотикорезистентность в отделении выхаживания недоношенных новорожденных // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2001. – № 1. – С. 28–38.