

В. М. Дудник, І. І. Андрікевич

ПОРУШЕННЯ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ТОВСТОЇ КИШКИ У ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ ПРИ ГОСТРИХ БРОНХОЛЕГЕНЕВИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Вступ

Проблема гострих бронхолегеневих захворювань у дітей грудного віку залишається надзвичайно актуальною в педіатрії. Це пов'язано з високим рівнем захворюваності та летальності, особливо серед дітей грудного віку.

Сьогодні головною складовою частиною етіологічного лікування гострих захворювань бронхолегеневої системи є антибіотикотерапія. При цьому найчастіше у педіатрії використовують антибіотики пеніцилінового ряду, макроліди, цефалоспори, аміноглікозиди. Вітчизняні та зарубіжні літературні джерела вказують на те, що масове, тривале, часто безконтрольне застосування антибіотиків у лікуванні дітей першого року життя призводить до порушення екологічної рівноваги у кишечнику, зниження колонізаційної резистентності слизових оболонок і пригнічує захисні механізми організму [2; 4; 5; 9].

Безліч літературних джерел вказують на велике значення мікробіоценозу кишечника для здоров'я дитини [1; 3; 7; 8]. Нормальна мікрофлора кишечника бере участь у формуванні аліментарної, вітамінної, пробіотичної забезпеченості організму дитини, підтримує імунний гомеостаз, регулює моторно-евакуаторну функцію кишечника, здійснює антагоністичний вплив на патогенну й умовно-патогенну мікрофлору [4].

Більшість антибіотиків, які застосовуються з лікувальною метою, порушують створені у

процесі еволюції асоціативні відношення між кишковими мікроорганізмами [3]. Ступінь дисбіотичних змін при цьому значною мірою залежить від властивостей застосованих препаратів. Сьогодні контроль за складом мікрофлори кишечника при антибактеріальній терапії та розробка методів корекції виявлених порушень є важливим етапом лікування гострих захворювань бронхолегеневої системи.

У педіатрії дисбаланс мікрофлори кишечника у дітей трапляється дуже часто і залишається важливою, складною і до кінця не вирішеною проблемою. Існуючі нині схеми лікування дисбіозу кишечника з використанням різних за дією та спрямованістю пробіотиків, харчових добавок, кисломолочних продуктів іноді не завжди ефективні [1; 3; 6]. У клінічну практику дуже широко почали впроваджуватися пробіотики — препарати з живих клітин мікроорганізмів, які покращують автомікрофлору людини. На світовому ринку представлений широкий спектр пробіотичних препаратів. Проте, не зважаючи на великий асортимент даних препаратів, у практичного лікаря залишається багато питань щодо уніфікованого підходу до вибору пробіотичного препарату для корекції порушень мікробіоценозу.

Мета роботи — вивчення впливу антибіотикотерапії на стан мікрофлори товстої кишки у дітей грудного віку, які хворіли на гостру пневмонію та гострий обструктивний бронхіт.

Матеріали та методи дослідження

Відповідно до поставленої мети та завдань дослідження нами обстежено 140 дітей грудного віку, які хворіли на гостру пневмонію та гострий обструктивний бронхіт. Усі діти перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні дітей раннього віку на базі Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні упродовж 2006–2008 рр., вони утворили основну групу дослідження. У дослідження залучалися діти грудного віку, які напередодні надходження до стаціонару отримували антибактеріальну терапію без профілактичного призначення пробіотиків. Основна група дітей була розподілена на підгрупи залежно від фармакологічної групи антибіотиків, які отримували діти напередодні надходження у відділення дітей раннього віку ВОДКЛ. Контрольну групу утворили 30 практично здорових дітей.

Діагноз гострої пневмонії та гострого обструктивного бронхіту встановлювали згідно з Протоколами надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія» від 13.01.2005 р. № 18.

При проведенні дослідження оцінювали клінічні синдроми, загальноклінічні аналізи крові та сечі, біохімічне дослідження сироватки крові. Визначали якісні та кількісні показники мікрофлори товстої кишки. Оцінку цих показників проводили згідно з класифікацією дисбактеріозів за І. Б. Куваєвою і К. С. Ладодо (2001).



Стан мікробіоценозу товстої кишки в обстежених дітей визначали за результатами мікробіологічного дослідження вмісту кишечника за методикою Р. В. Епштейн-Літвака. Кількісний підрахунок усіх видів мікроорганізмів визначали в розведеннях 1 г випорожнень. Для цього готували кілька розведень від 10^2 до 10^{11} і висівали на різні середовища: Ендо, Плоскирева, Сабуро, Блаурока, кров'яний агар. Для оцінки дисбалансу між представниками анаеробної та аеробної флори облигатної ланки кишкової мікрофлори визначали індекс стабільності мікрофлори (ICM) за Г. Б. Матейко (2000).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням стандартних програм для персонального комп'ютера за допомогою програмного пакета Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати аналізу клінічної картини порушення мікробіоценозу товстої кишки показали відсутність вірогідної різниці між частотою диспептичного, больового та дерматоінтестинального синдромів у дітей грудного віку, які хворіли на гостру пневмонію та гострий обструктивний бронхіт, при надходженні до стаціонару. Так, диспептичний синдром спостерігався у 91,3 % хворих на гостру пневмонію та 96,7 % дітей, хворих на гострий обструктивний бронхіт. У обох групах дослідження з однаковою частотою траплявся больовий синдром, відповідно у 69 (86,3 %) дітей першої групи та у 49 (81,7 %) дітей другої групи. Дерматоінтестинальний синдром проявлявся алергічним висипом на шкірі та відмічався у 29 (36,3 %) дітей першої групи дослідження та у 21 (35,0 %) дитини другої групи.

Отримані результати мікробіологічного дослідження випорожнень вказують на те, що в

усіх дітей, хворих на гостру пневмонію та гострий обструктивний бронхіт, на фоні антибіотикотерапії спостерігаються дисбіотичні порушення товстої кишки (таблиця). Зокрема, відмічено вірогідне зниження кількості представників облигатної мікрофлори товстої кишки, порівняно із контрольною групою ($P < 0,05$). Рівень біфідобактерій вірогідно знижувався — $(4,81 \pm 0,42)$ Іг КУО/г та $(4,68 \pm 0,46)$ Іг КУО/г відповідно в обох групах дослідження порівняно з контрольною групою. Також було відмічено вірогідне зниження лактобактерій у дітей обох груп дослідження: відповідно $(3,01 \pm 0,32)$ Іг КУО/г та $(2,78 \pm 0,33)$ Іг КУО/г порівняно з дітьми контрольною групою. На фоні вірогідного зменшення типової кишкової палички у дітей, які хворіли на гостру пневмонію та гострий обструктивний бронхіт, відзначалося зростання кількості гемолізуючої кишкової палички — $(6,25 \pm 0,74)$ Іг КУО/г у першій групі та $(2,17 \pm 0,54)$ Іг КУО/г у

другій групі дослідження. Крім того, спостерігалось вірогідне підвищення кількості ентерококів у основних групах дослідження порівняно з показниками у дітей контрольної групи ($P < 0,05$).

При вивченні стану мікрофлори товстої кишки у дітей основної групи дослідження було виявлено не лише дисбаланс нормальної мікрофлори, але й зростання умовно-патогенної мікрофлори у товстій кишці. Так, було виділено у збільшених концентраціях золотистий стафілокок (36,9 %), гриби роду *Candida* (48,6 %), клібсієли (15,7 %), протей (12,9 %) і цитробактер (10,0 %) у товстій кишці основних груп дослідження.

З метою удосконалення оцінки стану кишкового мікробіоценозу у дітей, хворих на гостру пневмонію та гострий обструктивний бронхіт, нами використовувався ICM. Отримані результати показників ICM у дітей грудного віку, хворих на гостру

Таблиця

Стан мікрофлори товстої кишки у дітей грудного віку, хворих на гостру пневмонію та гострий обструктивний бронхіт, порівняно із контрольною групою, $M \pm m$

Мікроорганізми	Показники мікрофлори товстої кишки в групах дітей					
	Контрольна, n=30		Перша, n=80		Друга група, n=60	
	n	Ig КУО/г	n	Ig КУО/г	n	Ig КУО/г
Біфідобактерії	30	10,70±0,10	80	4,81±0,42*	60	4,68±0,46*
Лактобактерії	30	7,73±0,12	80	3,01±0,32*	60	2,78±0,33*
Кишкова паличка типова	30	6,61±0,16	80	6,06±0,23	60	4,76±0,34**
Гемолітична кишкова паличка	—	—	12	6,25±0,74	35	2,17±0,54#
Золотистий стафілокок	—	—	31	4,74±0,31	21	6,15±0,42#
Ентерокок	8	2,75±0,25	20	5,06±0,54*	12	4,73±0,59*
Гриби роду <i>Candida</i>	7	2,29±0,18	39	4,68±0,26*	29	5,26±0,34*
Клібсієла	—	—	9	6,52±0,49	12	7,03±0,52
Протей	—	—	6	7,78±0,27	11	6,24±0,50#
Цитробактер	—	—	8	7,36±0,56	6	6,55±0,47

Примітка. * — вірогідні відмінності порівняно з контрольною групою; # — вірогідні відмінності другої групи порівняно з першою.



пневмонію та гострий обструктивний бронхіт, вказують на розвиток дисбіотичних порушень товстої кишки в обох групах дослідження.

Оскільки найчастішою причиною розвитку дисбіозу товстої кишки у дітей грудного віку, які хворіли на гостру пневмонію та гострий обструктивний бронхіт, є антибіотикотерапія, то в подальшому вивчалися клінічні прояви порушеного мікробіоценозу товстої кишки залежно від фармакологічної групи антибіотикотерапії.

Так, нами встановлено, що диспептичний і больовий синдроми спостерігалися в усіх хворих (100 %), які лікувалися з приводу основного захворювання цефалоспоринами 3-го покоління, аміноглікозидами та комбінацією цефалоспоринів і аміноглікозидів, що вірогідно відрізнялося від показників частоти виявлення даних синдромів у підгрупах дослідження, які отримували пеніциліни (відповідно 85,0 і 65,0 %), макроліди (відповідно 87,5 і 62,5 %) та цефалоспорини 1-го покоління (відповідно 81,3 і 75,0 %; $P < 0,05$).

Дерматоінтестинальний синдром із вірогідно більшою частотою діагностувався у дітей, які лікувалися макролідами (56,2 %) і цефалоспоринами 1-го покоління (56,2 %), порівняно з дітьми, яким проведена комбінована антибіотикотерапія (18,8 %; $P < 0,05$).

У подальшому були проаналізовані результати мікробіологічного дослідження випорожнень у обстежених дітей з урахуванням отриманих антибіотиків або їх комбінацій (рисунок). Виявлено, що рівень біфідобактерій був вірогідно нижчий у дітей, які отримали цефалоспорини 3-го покоління ($(3,77 \pm 0,59)$ Ig КУО/г) та комбінацію цефалоспоринів і аміноглікозидів ($(2,94 \pm 0,87)$ Ig КУО/г), порівняно з підгрупами дітей, у яких етіологічне лікування основного захворювання проводилося пеніцилінами ($(6,05 \pm$

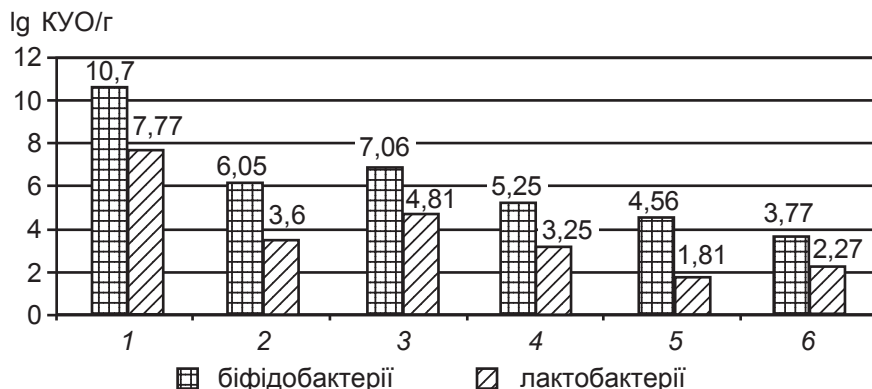


Рисунок. Стан облигатної мікрофлори в товстій кишці обстежених дітей залежно від фармакологічної групи антибіотикотерапії: 1 — контроль; 2 — пеніциліни; 3 — макроліди; 4 — цефалоспорини 1-го покоління; 5 — цефалоспорини 2-го покоління; 6 — цефалоспорини 3-го покоління

$\pm 0,67$) Ig КУО/г) і макролідами ($(7,06 \pm 0,76)$ Ig КУО/г, $P < 0,05$).

При вивченні кількості лактобактерій у товстій кишці відмічалася вірогідне зниження її рівня у дітей, які отримали цефалоспорини 2-го ($(1,81 \pm 0,57)$ Ig КУО/г) та 3-го покоління ($(2,27 \pm 0,43)$ Ig КУО/г), комбіновану антибіотикотерапію ($(1,50 \pm 0,49)$ Ig КУО/г), порівняно з підгрупами, які проліковані пеніцилінами ($(3,60 \pm 0,55)$ Ig КУО/г), макролідами ($(4,81 \pm 0,61)$ Ig КУО/г) і аміноглікозидами ($(3,94 \pm 0,76)$ Ig КУО/г, $P < 0,05$).

Аналіз рівня умовно-патогенної мікрофлори у різних підгрупах не виявив вірогідної різниці в залежності від антибактеріальної терапії ($P > 0,05$). Лише у дітей, які отримували цефалоспорини 3-го покоління, кількість цитробактеру була вірогідно вищою ($(8,33 \pm 0,33)$ Ig КУО/г), ніж у підгрупі обстежених, які лікувалися комбінованою антибіотикотерапією ($(5,10 \pm 0,10)$ Ig КУО/г, $P < 0,05$).

Висновки

1. У дітей грудного віку, які отримували антибіотикотерапію з приводу гострих бронхолегеневих захворювань, відмічалася клінічні та мікробіологічні зміни біоценозу товстої кишки. Аналіз отриманих результатів виявив, що на фоні лікування такими антибіотиками, як цефалоспорини 3-го покоління,

аміноглікозидами та комбінації цефалоспоринів і аміноглікозидів, може розвинутися виражена клінічна картина порушення мікробіоценозу товстої кишки. При цьому пеніциліни, макроліди та цефалоспорини 1–2-го покоління меншою мірою впливають на клінічні прояви порушення мікробіоценозу товстої кишки.

2. Встановлено, що антибіотичні групи цефалоспоринів 3-го покоління, аміноглікозидів і комбінована антибактеріальна терапія, які використовувались у лікуванні гострої пневмонії та гострого обструктивного бронхіту, більшою мірою пригнічують рівень нормальної мікрофлори товстої кишки порівняно з антибіотиками груп макролідів, пеніцилінів і цефалоспоринів 1–2-го покоління.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гордиенко С. Ученые расставили точки над «і» в растущем ряду пробиотиков: наивысшей оценки специалистов удостоен мультипробиотик «Симбитер» / С. Гордиенко // Здоровье женщины. — 2006. — № 2. — С. 197-198.
2. Маянский А. Н. Дисбактериоз: современный взгляд на проблему / А. Н. Маянский // Новые медицинские технологии. — 2002. — № 2. — С. 28-30.
3. Микрофлора человека и роль современных пробиотиков в ее регуляции / В. В. Бережной, С. А. Крамарев, Е. Е. Шунько [и др.] // Здоровье женщины. — 2004. — № 1. — С. 134-138.



4. *Микроеккологічні порушення у дітей і сучасні можливості підвищення ефективності їх корекції* / В. В. Бережної, С. А. Крамарев, В. Ю. Мартынюк [и др.] // *Здоровье женщины*. — 2002. — № 4. — С. 79-92.

5. *Самсыгина Г. А. Особенности становления кишечника и кишечный дисбактериоз* / Г. А. Самсыгина // *Лечащий врач*. — 2003. — № 5. — С. 52-57.

6. *Крамарев С. А. Эффективность мультипробиотика «Симбитер» и кисло-молочного продукта «Симбивит» при кишечных инфекциях у детей* / С. А. Крамарев, Д. С. Янковский, Г. С. Дымент // *Здоровье женщины*. — 2003. — № 3. — С. 129-132.

7. *Янковский Д. С. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов человека* / Д. С. Янковский // *Здоровье женщины*. — 2003. — № 4. — С. 145-155.

8. *Янковский Д. С. Бифидобактерии и лактобациллы как оптимальная основа современных пробиотиков* / Д. С. Янковский, Г. С. Дымент // *Современная педиатрия*. — 2006. — № 3. — С. 184-192.

9. *Янковский Д. С. Современные аспекты проблемы микроеккологии и дисбиозов* / Д. С. Янковский, Г. С. Дымент // *Здоровье женщины*. — 2005. — № 4. — С. 209-217.

УДК 616.72.-002.-77:616.329.]-008.9:546.172.6

А. А. Заздравнов

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ, УСКЛАДНЕНИЙ УРАЖЕННЯМ СТРАВОХОДУ

Харківський національний медичний університет

Ревматоїдний артрит (РА) — хронічне системне захворювання сполучної тканини з ураженням суглобів у вигляді симетричного ерозивно-деструктивного поліартриту та різноманітними вісцеральними проявами, розвиток яких досить часто визначає тяжкість і несприятливий прогноз захворювання.

У комплексі вісцеральних позасуглобових ускладнень РА одне із чільних місць належить ураженню травного тракту. Його патологія може бути як безпосереднім результатом захворювання, так і наслідком агресивної терапії, що застосовується при його лікуванні. Переважна більшість досліджень у даному напрямку присвячена патології гастродуоденальної зони, значно менша увага приділяється ураженню кишечника. Про зміни стравоходу у хворих на РА існують лише поодинокі повідомлення.

Системність і політопічність вісцеральних уражень при РА передбачає наявність універсальних механізмів реалізації патологічного процесу за участі мультифункціональних полі-

потентних медіаторів. Сьогодні виявлено значну кількість подібних речовин — фактор некрозу пухлини-альфа, інтерлейкіни 1, 6, 8, 11 тощо. До таких медіаторів належить й оксид азоту (NO), який бере участь майже в усіх функціях організму [4]. Він регулює тонус судин і гладких м'язів внутрішніх органів, больову рецепцію та систему імунітету; йому притаманна антитромбоцитарна й антиагрегантна дія [7]. Це унікальний медіатор міжклітинної взаємодії, що бере участь у підтримці гомеостатичних параметрів цілісного організму [1].

Для РА характерним є розбалансування системи NO, яке супроводжується збільшенням вмісту нітрат-аніона й активності NO-синтази в крові [5]. Деякі дослідники вказують на значне підвищення вмісту нітратів і нітритів (продуктів метаболізму NO) у сироватці крові хворих на РА порівняно з пацієнтами із остеоартрозом [9].

Відомо, що NO — один із найважливіших медіаторів системи травлення. Його роль в регуляції моторики травного трак-

ту пов'язана з наявністю NO-синтази у нейронах, що іннервують органи системи травлення. Стимуляція нейронів супроводжується збільшенням синтезу NO, який проникає у м'язовий шар і активує продукцію цГМФ, що призводить до розслаблення стравоходу, шлунка та кишечника [6].

Розробка питань регуляції моторики стравоходу — надзвичайно актуальна проблема гастроентерології в умовах «тихої епідемії» гастроєзофагальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). І тут NO відіграє досить важливу роль. Поперечно-смугасті м'язи верхньої частини стравоходу іннервуються холінергічними, а гладкі м'язи його нижньої частини (власне ділянка нижнього стравохідного сфінктера) — ніттергічними нейронами [7]. У разі дефіциту NO виникає патологічний спазм стравоходу [12].

Мета роботи: дослідити зміни метаболізму NO у хворих на РА із супровідним ураженням стравоходу і виявити залежність між рівнем метаболітів NO у сироватці крові й сечі та харак-

