

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В И ЛЯМБЛИОЗНОЙ ИНВАЗИИ

Наргиза Фатхуллаевна Нурматова

д.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней Ташкентской
медицинской академии.

Улугбек Баходирович Нурматов

к.м.н., доцент кафедры терапевтических направлений №1 Ташкентского
государственного стоматологического института.

АННОТАЦИЯ

В работе представлены результаты наблюдения 227 детей, больных хроническим гепатитом В (ХГВ). Проведена оценка состояния микробиотопа кишечника у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза. Изменения качественного и количественного состава микрофлоры кишечника были более выражены у детей с лямблиозом. Так, микробиотоп кишечника у детей, больных ХГВ с сочетанной лямблиозной инвазией, характеризуется симбиозом кандидо-стафилококковой инфекции. Вирусно-паразитарная инфекция способствует развитию взаимоусугубляющих процессов, что необходимо учитывать при проведении терапии.

Ключевые слова: Хронический вирусный гепатит В, дисбактериоз, лямблиоз, дети.

ABSTRACT

The results of the investigation of 227 children with chronic hepatitis B (CHB) are presented. Through the investigation it was estimated the condition of intestinal microsite at children with CHB at accompanying the giardian infection. The changes in the qualitative and quantitative composition of intestinal micro biota were more pronounced in children with giardiasis. The intestinal microsite of children with CHB at accompanying of the giardian infection was submitted of Candida-Staphylococcus symbiosis. Thus, bacterial and parasitic infection prolongs both the replication activity of the HBV and pathologic process as a whole, which requires the conducting correction timely.

Keywords: chronic virus hepatitis B, dysbacteriosis, giardian infection, children.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из патогенетических звеньев развития патологического процесса и одновременно неблагоприятным последствием хронического гепатита В (ХГВ) у детей являются дисбиотические явления кишечника. Вовлечение печени в патологический процесс при поражении дистального отдела кишечника обусловлена их анатомической близостью, тесной связью кровоснабжения и общей иннервацией [8,12]. Сбои в микроэкологической системе, в конечном счете, значительно сказываются на состоянии здоровья растущего организма и ведут к дальнейшему росту заболеваемости популяции в целом. Нами доказано, что у детей больных, ХГВ независимо от этиологии с высокой частотой (99,7%) развиваются дисбиотические изменения микрофлоры кишечника [4,9,10].

Среди условно-патогенных микроорганизмов, способствующих возникновению и поддержанию дисбиотического процесса, помимо бактерий и грибов, значительное место занимают кишечные простейшие [3,6,7]. Известно, что за последние десятилетия отмечается увеличение частоты поражаемости лямблиями, особенно среди детей (до 70,0 %). По данным ВОЗ, в мире им страдает примерно 20% детей, а также является фактором, оказывающим отрицательное влияние на течение ХГВ у детей. Лямблии при дисбактериозе кишечника у детей с ХГВ, в агрессивной среде выделяют большое количество токсинов, которые ещё более усугубляют уже имеющиеся проявления дисбактериоза и нарушение функционального состояния печени. Установлено, что при длительном паразитировании в организме, лямблии вызывают специфические и неспецифические изменения воспалительного и дегенеративного характера [1,2,5,11]. Процесс усугубляется развитием микробиоценологического дисбаланса кишечника, характерного как для ХГВ, так и для лямблиозной инвазии. Состояние микрофлоры кишечника при ХГВ у детей на фоне лямблиоза кишечника к настоящему времени не достаточно изучены, а имеющиеся в литературе данные противоречивы.

В связи с этим, целью работы явилось: изучить состояние микробиоценоза кишечника у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 227 детей, больных с ХГВ в возрасте от 4-х до 14 лет. Диагноз ХГВ устанавливался на основании анамнеза, клинико-лабораторных данных и инструментальных исследований. Этиологический диагноз был подтвержден на основании

выявления в сыворотке крови маркеров HBV-вируса и исключения HCV, HDV-вирусов.

Кишечную микрофлору изучали в соответствии с методическими рекомендациями предложенной И.Б.Ершовой (2002). Исследование микрофлоры кишечника проводили по методике Р.В.Эпштейн-Литвак и Ф.Л.Вильшанской (1977г.), использована классификация, предложенная В.М. Гранитовым (2002).

Лямблиоз кишечника диагностировали методами: микроскопия кала 3-хкратно на наличие цист и серологический (методом ИФА) - определение антител к G. Lamblia класса Ig M и Ig G в сыворотке крови, в фекалиях - специфический антиген - GSA 65 и в слюне антител к G. Lamblia класса IgA. Кроме того, определение антигена G. Lamblia в крови и фекалиях проводили с использованием метода ПЦР качественного анализа DNA G. Lamblia. Из 227 обследованных детей, больных ХГВ, сопутствующий лямблиоз кишечника выявлен у 125 (55,1%) детей, которые составили основную группу. Дети без лямблиоза кишечника вошли в контрольную группу - 102 (44,9%). Сравнимые группы были сопоставимы и не различались по возрасту, исходным клинико-лабораторным данным, топике поражения кишечника, этиологии и активности патологического процесса в печени.

Статистическая обработка проводилась методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента по специальной программе Excel-2000. Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты анализа состояния микробиотопа кишечника показали, что независимо от наличия или отсутствия лямблиоза кишечника у всех детей, больных ХГВ имелись нарушения состава микрофлоры кишечника. Сравнительная оценка показала, что изменения качественного состава микрофлоры кишечника у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза были более выражены. Так, у детей на фоне лямблиоза кишечника преобладал дисбактериоз IV степени (41,6% против 15,7%, $p < 0,001$). Дисбактериоз кишечника III степени в основной группе выявлен в 36,8±4,3% случаев по сравнению с контрольной - 25,5±4,3%. В тоже время, дисбактериоз II степени в основной группе определен только у 21,6±3,7% детей, что было более чем в 2,0 раза реже относительно детей без лямблиоза, где его диагностика составляла 48,0±4,9% ($p < 0,001$). Обращало внимание, что компенсированный дисбактериоз (I степень)

диагностировался только у детей группы сравнения в $10,8 \pm 3,1\%$ случаев ($p < 0,001$). Обобщая результаты исследования, можно отметить, что у больных основной группы чаще выявлялось нарушение микробиотопа кишечника III и IV степени, а в контрольной группе - II и III степени.

Рассматривая результаты, в целом можно констатировать, что встречаемость более выраженных форм дисбактериоза кишечника у детей основной группы, косвенно свидетельствует о патогенном влиянии лямблиозных антигенов и их токсинов на слизистую кишечника, усугубляя при этом уже имеющийся воспалительный процесс.

При оценке качественного и количественного состояния микробиоценоза кишечника у детей, больных ХГВ с лямблиозом кишечника в группе сравнения нами выявлены отклонения данных параметров и уровень значимости различий в зависимости от активности ХГВ (табл. 1). Практически у всех больных с ХГВ независимо от наличия или отсутствия лямблиоза кишечника отмечалось снижение содержания бифидобактерий. Умеренное их снижение ($10^6 - 10^5$ КОЕ/г) в основном выявлялось у больных контрольной группы - $34,2 \pm 4,7\%$, тогда как у больных основной группы лишь у $10,0 \pm 4,8\%$ больных ($p < 0,01$). Значительное снижение бифидобактерий до уровня 10^5 КОЕ/г отмечалось у детей основной группы при выраженной активности ХГВ по сравнению с группой сравнения ($p < 0,01$). У детей основной группы при минимальной степени активности, наблюдалось умеренное снижение лактобацилл до уровня $10^6 - 10^5$ КОЕ/г у $43,2 \pm 8,2\%$ больных детей, что в 1,6 раза больше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Аналогичная картина наблюдалась и при оценке уровня значительного снижения лактобактерий в сравниваемых двух группах ($p < 0,01$). У больных основной группы при умеренных и выраженных степенях активности процесса нами выявлены наиболее достоверные снижения уровня лактобацилл ($p < 0,001$).

Независимо от активности ХГВ у детей больных основной группы регистрировалось уменьшение количества типичной достоверных различий по частоте встречаемости во всех степенях активности ХГВ нами не выявлены.

У детей, больных ХГВ часто наблюдалось и снижение количество энтерококков. Дефицит энтерококков чаще отмечался при выраженной степени активности ХГВ как в основной, так и в контрольной группе ($p < 0,05$).

Дисбаланс облигатной микрофлоры кишечника характеризовался не только дефицитом некоторых его видов, но и в ряде случаев их избытком. Так, в $20,0 \pm 6,4\%$ случаев регистрировалось повышение содержания лактозопозитивных эшерихий и

энтерококков, особенно при выраженной степени активности ХГВ у больных основной группы.

Уровень лактозонегативных и гемолизирующих форм *E.coli* увеличивался с нарастанием активности болезни особенно у больных основной группы, но Изучение взаимосвязи между выявленными сдвигами в содержании представителей индигенной микрофлоры кишечника у больных детей основной группы, показало, что значительное снижение концентрации бифидобактерий сочеталось со значительным дефицитом лактобактерий и кишечных палочек. С дефицитом эшерихий было сопряжено и снижение содержания энтерококков. Взаимосвязанным оказалось и повышение содержания эшерихий и энтерококков.

Факультативная, или условно-патогенная микрофлора (УПМ) кишечника рассматривается как потенциальный источник инфекционных процессов, может оказывать сенсibiliзирующее и мутагенное действие, стимулировать образование медиаторов воспаления [1]. Частота встречаемости почти всех УПМ выражалась нарастанием их количества с повышением активности ХГВ. Лидирующими представителями УПМ были дрожжеподобные грибы, стафилококки (эпидермальные и золотистые), более редкими – протей и клебсиеллы (табл. 2). Частота встречаемости *St.aureus* у больных основной группы при умеренной и выраженной степени активности ХГВ достоверно отличалась по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Эпидермальный стафилококк у больных основной группы при выраженной степени активности выявлен в $32,5 \pm 7,5\%$ случаев против $13,1 \pm 5,5\%$, $p < 0,05$.

Обращало внимание, преобладание у детей основной группы грибов рода *Candida* при всех активностях болезни по сравнению с контролем ($p < 0,05$; $< 0,05$ и $< 0,01$), что позволяет рассматривать данный показатель как патогномичный признак нарушения состава кишечной микрофлоры при лямблиозе у детей, больных ХГВ. Что касается других показателей УПМ (протей и клебсиеллы), хотя и отмечалась тенденция к нарастанию с повышением активности ХГВ независимо от наличия или отсутствия лямблиоза, но статистического подтверждения не находило.

Таблица 1. Частота регистрации представителей облигатной микрофлоры кишечника у обследованных больных в зависимости от активности ХГВ (%)

Представители микрофлоры	ХГВ (n=102)			ХГВ+лямблиоз (n=125)		
	Минимальная n=31	Умеренная n=33	Выраженная n=38	Минимальная n=37	Умеренная n=48	Выраженная n=40
Бифидобактерии:						
нормальное содержание (10^9 - 10^{10} КОЕ/г)	6,5±4,4	-	-	2,8±2,7	-	-
умеренное снижение (10^6 - 10^5 КОЕ/г)	32,2±8,4	42,4±8,7	34,2±4,7	48,6±8,3	29,2±6,6	10,0±4,8*
значительное снижение (< 10^5 КОЕ/г)	61,3±8,7	57,6±8,7	65,8±7,8	48,6±8,3	70,8±6,6	90,0±4,8*
Лактобактерии:						
нормальное содержание (10^7 - 10^8 КОЕ/г)	9,7±3,2	9,0±5,1	10,5±5,0	5,4±3,8	-	-
умеренное снижение (10^6 - 10^5 КОЕ/г)	67,7±8,5	60,6±8,6	47,4±8,2	43,2±8,2*	25,0±6,3*	17,5±6,1*
значительное снижение (< 10^5 КОЕ/г)	22,6±7,6	30,4±8,1	42,1±8,1	51,4±8,3*	75,0±6,2*	82,5±6,1*
E.coli типичные:						
нормальное содержание (10^7 - 10^8 КОЕ/г)	16,1±6,7	12,1±5,8	13,1±5,5	5,4±3,8	-	-
уменьшение количества (< 10^7 КОЕ/г)	29,0±8,3	45,4±8,8	52,6±8,2	59,5±8,1*	70,8±6,6*	80,0±6,4*
увеличение количества (> 10^8 КОЕ/г)	54,9±9,0	42,5±8,7	34,4±7,8	35,1±8,1	29,2±6,6	20,0±6,4
E.coli лактозонегативные	22,6±7,5	24,2±7,6	28,9±7,4	32,4±7,8	31,3±6,7	35,0±7,6
E.coli гемолитические	9,7±5,4	12,1±5,8	15,7±5,9	13,5±5,7	18,9±6,5	25,0±6,9
Энтерококки:						
нормальное содержание (10^7 - 10^8 КОЕ/г)	25,8±8,0	15,6±6,4	18,4±6,3	16,2±6,1	10,4±4,5	-
уменьшение количества (< 10^7 КОЕ/г)	64,5±8,7	72,7±7,9	68,4±7,6	70,3±7,6	72,9±6,5	80,0±6,4
увеличение количества (> 10^8 КОЕ/г)	9,7±5,4	12,1±5,8	13,2±5,5	13,5±5,7	16,7±5,4	20,0±6,4

Примечание: * - достоверность различий между сравниваемыми группами ($p < 0,05$ - $0,001$).

Высокие титры УПМ (более 10^7 КОЕ на 1 г кала) выявлены при выраженной степени активности ХГВ как в основной, так и в контрольной группе - $32,5 \pm 7,5$ и $21,0 \pm 6,7\%$ соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как правило, обнаруживался один вид УПМ. Однако, у 41,8% детей больных ХГВ имели место ассоциации 2-х, 3-х и более видов УПМ. Двухкомпонентные ассоциации УПМ достоверно чаще выявлялись у детей больных основной группы при всех активностях ХГВ ($p < 0,05$; $< 0,01$ и $< 0,001$). Трехкомпонентные и четырехкомпонентные ассоциации УПМ также выявлялись у больных основной группы ХГВ, причем в половине случаев (52,0%) они включали дрожжеподобные грибы, в 27,0% - стафилококки. Таким образом, полученные данные позволяют более четко определить место и роль изменения микробиоты в возникновении и развитии хронической патологии кишечника, усугублении двух параллельно протекающих заболеваний, с одной стороны хронического вирусного гепатита В, с другой, лямблиозной инфекции. По-видимому, нарушения качественного и количественного состава микробиоценоза у детей, больных ХГВ вследствие воздействия лямблий и размножения УПФ, приводят к развитию синдрома избыточного роста, который

формирует бактериальную транслокацию. Это, в свою очередь, является дополнительным патологическим фактором в патогенезе развития прогрессирующих форм хронического гепатита В, что необходимо учитывать при проведении терапии основного заболевания с включением препаратов корригирующих нарушения микробиотопа кишечника и сопутствующего лямблиоза.

1. Выводы. В наибольшей степени качественные и количественные изменения микробиотопа кишечника выражены у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза. Для них характерно, в основном, выявление изменения микробиотопа IV и III степени, а для больных без сопутствующего лямблиоза кишечника - II степени.

2. С увеличением степени активности ХГВ, снижается качественный и количественный состав облигатной микрофлоры и повышается выявляемость УПФ.

3. У детей, больных ХГВ с сочетанной лямблиозной инвазией, микробиотоп кишечника характеризуется симбиозом кандидо-стафилококковой инфекции.

4. Вирусно-паразитарная инфекция способствует развитию взаимоусугубляющих процессов, что необходимо учитывать при проведении терапии.

REFERENCES

1. Бондаренко В.М. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы / В.М.Бондаренко., Т.В. Мацулевич М.: Медицина, 2007. – С. 36-54.
2. Ершова И.Б. Нарушение кишечного биоценоза у детей и подростков. Методические рекомендация. Луганский государственный медицинский университет. Луганск, 2004.
3. Иноятова, Ф.И. Роль лямблиозной инвазии в течении хронической вирусной патологии у детей. Совершенствование диагностики и лечения. / Методические рекомендация. / Иноятова, Ф.И.; Нурматова Н.Ф. с соавт. -2011.
4. Иноятова, Ф.И. Состояние микрофлоры кишечника у детей с хроническим гепатитом В и лямблиозом. / Иноятова, Ф.И.; Нурматова Н.Ф. с соавт.// Детские инфекции.- 2012.- Том 11. - №1. - С. 20-23.
5. Клиника, диагностика, и лечение лямблиоза у детей / Е.А.Корниенко, С.Н.Минина, С.А.Фадина, Т.Б.Лобода // Педиатрическая фармакология. – 2009. - Том 6. - №4. - С. 2-7.

6. Нурматова Н.Ф. Параллелизм этиологических агентов: HBV и G.lamblia в течении вирусно-паразитарной инфекции у детей. / Нурматова Н.Ф.; Иноятлова Ф.И. // University Therapeutic Journal. 2020.- Том 2. - №1. - С. 65-66.
7. Современная диагностика лямблиозной инфекции у детей с хроническим гепатитом В. / Иноятлова, Ф.И.; Иногамова, Г.З. с соавт.// Детские инфекции.- 2011.- Том 10. - №2. - С. 57-59.
8. Федосьина Е.А. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени / Е.А.Федосьина, М.С.Жаркова, М.В.Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колонопроктологии. – 2009. - №6. – С. 73-81.
9. Approaches to the choice of biopreparations in the correction of intestinal dysbacteriosis in children with chronic hepatitis B associated with lambliasis. / Inoyatova, FI; Nurmatova, NF; Mirzamukhamedov, DM. // Children infections. 2015. T.14.-№2.-P.58-63.
10. Body sensitization to various antigens in children with chronic hepatitis B and concomitant giardiasis. / Nurmatova, NF. – Russian Journal of Immunology. - 2020. T.23.-№4.-P.493-498.
11. Effects of Giardia lamblia infestation on the clinical course of chronic hepatitis B. Abdumadjidova, SU; Inoyatova, Flora Ilyasnova; Nurmatova, NF / Turkish Journal of Gastroenterology. 1998. T.9.-№1.-P.24-27.
12. Method of evaluating the effectiveness of bacteriotherapy of dysbiosis in children with chronic viral hepatitis. / Inoyatova, FI; Nurmatova N.F.. // Patent of invention/— UZ IAP