

## **ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА У БОЛЬНЫХ ЮРА**

**О.А. Сизова, В.В. Кривой**

*Кафедра педиатрии с курсом физиотерапии ФПО (зав.кафедрой - проф. Н.Н. Каладзе), Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь.*

**TREATMENT OF BACTERIAL OVERGROWTH SYNDROME IN PATIENTS WITH JRA**  
**O.A. Sizova, V.V. Kryvy**

### **SUMMARY**

The article presents the results of research on the effectiveness of prescribing Atoxil and Biform - set against the backdrop of a standard set of spa treatment in children with juvenile rheumatoid arthritis.

**ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ НАДЛИШКОВОГО БАКТЕРІАЛЬНОГО ЗРОСТУ У ХВОРИХ НА ЮРА**  
**О.О. Сізова, В.В. Кривий**

### **РЕЗЮМЕ**

У статті представлені результати дослідження ефективності призначення препаратів Атоксилу і Біфіформ - комплекс на тлі стандартного комплексу санаторно-курортного лікування у дітей хворих на ювенільний ревматоїдний артрит.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный ревматоидный артрит, кишечник, избыточный бактериальный рост.

Патология органов желудочно-кишечного тракта, выявляются до 62% больных, страдающих ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА), и занимает ведущее место среди внесуставных проявлений этого заболевания [9,10,11,12]. Природа таких изменений обусловлена не только проявлением системности ревматоидного воспаления, но и повреждающим действием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикостероидов (ГКС) применяемых в лечении ЮРА и их сочетанным взаимодействием [1,3,4,8].

Роль нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта многофункциональна, она участвует в метаболических, защитных, антимутогенных и антиканцерогенных процессах. Но если метаболические и антиканцерогенные функции ложатся в основном на флору толстой кишки, то реализация антитоксических, защитных и иммунных функций, поддержания колонизационной резистентности и микробного антагонизма по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам участвует микрофлора всех биотопов, в том числе верхних отделов тонкой кишки [2,8,11,12]. В настоящее время уделяется повышенное внимание проблемам влияния нарушений микробиоциноза в этом биотопе, сопровождающихся повышенным ростом условно-патогенной флоры и манифестирующихся синдром избыточного бактериального роста (СИБР)[1,4].

СИБР изучался при аутоиммунных заболеваниях, с поражением желудка, кишечника, суставов [7,12]. Однако в литературе не освещены вопросы его распространенности и влияния на течение ЮРА.

«Золотым стандартом» диагностики СИБР является забор аспирата тонкокишечного содержимого с последующей оценкой обсемененности. Однако данная процедура весьма сложна, из-за сложности забора кишечного содержимого [6,9]. Поэтому в настоящее время для этой цели используется неинвазивная методика с определением динамики концентрации водорода (H<sub>2</sub>) в выдыхаемом воздухе после углеводной нагрузки (лактозой) - водородный дыхательный тест (ВДТ). Учитывая специфический метаболизм лактулозы в толстой кишке, лактулозный ВДТ используют для определения скорости транзита по тонкой кишке [2]. Данная методика позволяет мониторировать результаты лечения различными препаратами, подавляющими рост избыточной флоры, метод доступен, прост в исполнении, однако, пока что не имеет широкого распространения в Украине, в том числе у детей.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В исследование вошел 71 больной с ЮРА, в возрасте от 8 до 14 лет, проходивших лечение в клиническом санатории «Здравница» г. Евпатория. Среди обследованных пациентов было 27 мальчиков и 44 девочки. Контрольную группу составили 20 условно здоровых детей. Все пациенты получали стандартный комплекс санаторно-курортного лечения, который включал: 1. Полноценное сбалансированное 5-ти разовое питание. 2. I-II двигательный режим. 3. Климатолечение по I - II режиму соответственно сезону года. 4. Санация очагов хронической инфекции 5. Классический ручной массаж мышц артрозных суставов. 6. Применение ортопедических

корректоров для коррекции биомеханических нарушений. 7. Аппаратная физиотерапия. 8. Трудотерапия.

В зависимости от формы заболевания пациенты распределены на две группы, первую группу (38 человек) составили дети с суставной формой ювенильного ревматоидного артрита, вторую группу (33 человека) составили дети с суставно-висцеральной формой ювенильного ревматоидного артрита. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, активности и длительности заболевания ( $p > 0,05$ ).

Обе группы исследуемых пациентов, в зависимости от схемы терапии были разделены на три подгруппы. Первые подгруппы пациентов в обеих группах на фоне стандартного лечения получали сорбент Атоксил в возрастных дозировках. Вторые подгруппы пациентов в дополнение к стандартной терапии получали симбиотик Бифиформ – комплекс. И пациенты третьих подгрупп обеих групп получали комбинированную терапию пробиотиком Бифиформ – форте и сорбентом Атоксил на фоне стандартной терапии ЮРА.

В группу 1.1 вошли дети с суставной формой ЮРА, получавшие на фоне санаторно-курортного лечения препарат Атоксил (14 человек, средний возраст  $12,00 \pm 3,02$  лет). 1.2 группу составили пациенты с суставной формой ЮРА, получавшие Бифиформ - комплекс на фоне санаторно - курортного лечения (11 человек, средний возраст  $10,00 \pm 2,22$  лет), и 1.3 (13 человек, средний возраст  $11,00 \pm 2,19$  лет) группу составили пациенты с суставной формой ЮРА, получавшие комплекс Атоксил и Бифиформ - комплекс на фоне санаторно - курортного лечения. Вторую группу составили дети с суставно-висцеральной формой ювенильного ревматоидного артрита. В группу 2.1 вошли дети с суставно-висцеральной формой ЮРА, получавшие на фоне санаторно - курортного лечения препарат Атоксил (11 человек, средний возраст  $11,00 \pm 2,17$  лет). 2.2 группу составили пациенты с суставно-висцеральной формой ЮРА, получавшие Бифиформ-комплекс на фоне санаторно-курортного лечения (10 человек, средний возраст  $11,00 \pm 2,30$  лет), и 2.3 (12 человек, средний возраст  $11,00 \pm 1,94$  лет) группу составили пациенты с суставно-висцеральной формой ЮРА, получавшие комплекс Атоксил и Бифиформ - комплекс на фоне санаторно-курортного лечения.

Подгруппы были сопоставимы по полу ( $p > 0,05$ ), возрасту ( $p > 0,05$ ) и форме заболевания ( $p > 0,05$ ).

При диагностике СИБР показатели ВДТ учитывались с 0 минуты (базальная проба) по 60 минуту включительно (времени основного транзита реактива по тонкой кишке). Уровни  $H_2$  на 90, 120, 150, 180 минутах использовались для оценки скорости транзита по тонкому кишечнику.

В связи с непараметрическим распределением данных сопоставление результатов исследования

проводилось с использованием медианы ( $Me$ ) и верхнего ( $Q_v$ ) и нижнего ( $Q_n$ ) квантилей.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемых группах уровень  $H_2$  в выдыхаемом воздухе на 0 минуте (базальная проба) составил: 1-я группа – суставная форма ЮРА: 1.1-4,00(2,00 - 6,00) ppm, 1.2 - 3,00 (2,00 - 5,00) ppm, 1.3-3,00 (2,00 - 6,00) ppm; 2-я группа – суставно-висцеральная форма ЮРА: 2.1- 3,00 (3,00 - 4,00) ppm, 2.2 - 3,00 (3,00 - 4,00) ppm, 2.3 - 2,00 (2,00 - 3,00) ppm и не имел достоверных различий ( $p > 0,05$ ).

У детей с суставной формой ЮРА были получены следующие результаты обследования: в первой подгруппе средние уровни  $H_2$  в выдыхаемом воздухе до начала терапии составили: 15 мин. - 21,00 (20,00 - 22,00), 30 мин. - 24,00 (22,00 - 27,00), 45 мин. - 23,00 (16,00-24,00), 60 мин. - 20,00 (16,00-24,00), 90 мин. - 10,00 (6,00-16,00), 120 мин. - 10,00 (9,00-16,00), 150 мин - 28,00 (19,00-36,00), 180 мин. - 14,00 (11,00-20,00) ppm, что говорило о наличии СИБР и нарушений скорости транзита по тонкому кишечнику. У пациентов второй подгруппы с суставной формой ЮРА уровни водорода в выдыхаемом воздухе составили: 15 мин. - 3,00 (2,00 - 5,00), 30 мин. - 4,00 (2,00-5,00), 45 мин. - 3,00 (2,00-4,00), 60 мин. - 6,00 (4,00-7,00), 90 мин. - 27,00 (24,00-31,00), 120 - 28,00 (25,00-32,00), 150 - 29,00 (26,00 - 37,00), 180 мин. - 30,00 (26,00-42,00) ppm, что позволило говорить об отсутствии СИБР у данной группы пациентов, но о наличии нарушения скорости пассажа по тонкой кишке. В третьей подгруппе пациентов уровень водорода был на 15 мин. - 3,00 (2,00-4,00), 30 мин. - 5,00 (4,00-7,00), 45 мин. - 6,00 (3,00-8,00), 60 мин. - 6,00 (5,00-8,00), 90 мин. - 28,00 (25,00-36,00), 120 - 28,00 (27,00-34,00), 150 - 32,00 (27,00-36,00), 180 мин. - 32,00 (28,00-41,00) ppm, что не имело достоверных отличий от второй подгруппы пациентов с суставной формой ЮРА (рис. 1).

Во второй группе пациентов с суставно-висцеральной формой ЮРА средние уровни  $H_2$  в выдыхаемом воздухе до начала терапии в первой подгруппе составили: 15 мин. - 4,00 (3,00-4,00), 30 мин. - 4,00 (2,00-8,00), 45 мин. - 5,00 (3,00-7,00), 60 мин. - 5,00 (4,00-8,00), 90 мин. - 3,00 (2,00-4,00), 120 - 4,00 (2,00-4,00), 150 - 4,00 (2,00 - 6,00), 180 мин. - 17,00 (9,00-20,00) ppm, что подтверждало отсутствие СИБР у данной подгруппы пациентов.

Во второй подгруппе пациентов с СВФ ЮРА до лечения были получены следующие показатели водорода: 15 мин. - 10,00 (5,00-16,00), 30 мин. - 28,00 (11,00- 34,00), 45 мин. - 27,00 (12,00 - 45,00), 60 мин. - 36,00 (31,00 - 36,00), 90 мин. - 7,00 (3,00-14,00), 120 - 6,00 (4,00-8,00), 150 - 7,00 (4,00 - 9,00), 180 мин. - 5,00 (4,00 - 12,00) ppm, что могло говорить о более выраженной степени бактериального обсеменения в данной груп-

пе. Показатели скорости транзита по тонкой кишке в данной группе имели достоверно более низкие зна-

чения уровней  $H_2$ , что говорило о значительном снижении скорости пассажа по тонкому кишечнику.

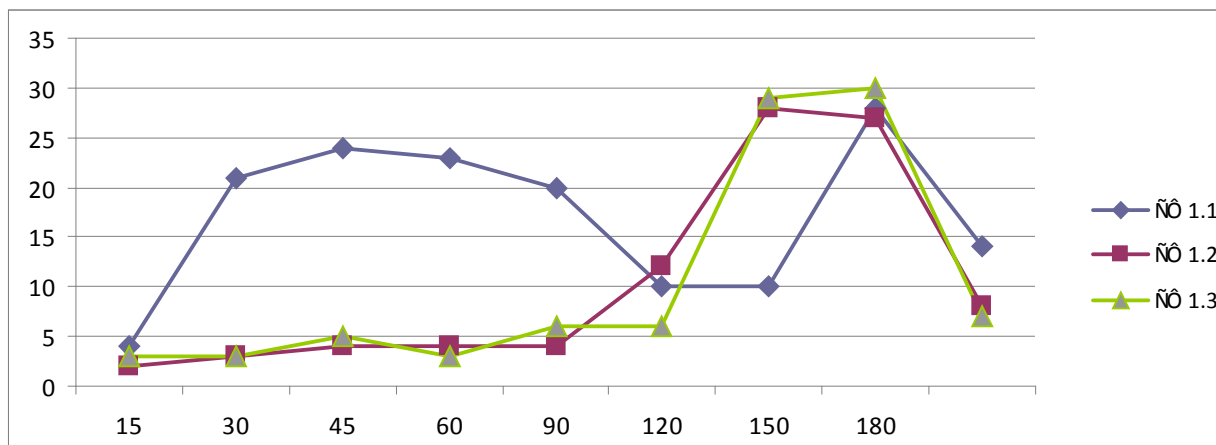


Рис 1. СФ ЮРА. Динамика уровней  $H_2$  в исследуемых группах до лечения.

В третьей подгруппе пациентов с СВФ ЮРА до лечения показатели водорода были на 15 мин. – 14,00 (9,00-22,00), 30 мин. – 32,00 (31,00-36,00), 45 мин. – 25,00 (14,00-37,00), 60 мин. – 27,00 (24,00-31,00),

90 мин. – 8,00 (4,00-11,00), 120 - 5,00 (3,00-7,00), 150 – 6,00 (5,00 - 10,00), 180 мин. - 8,00 (4,00-11,00) ppm, что говорило о снижении скорости пассажа на фоне синдрома избыточного бактериального роста (рис. 2).

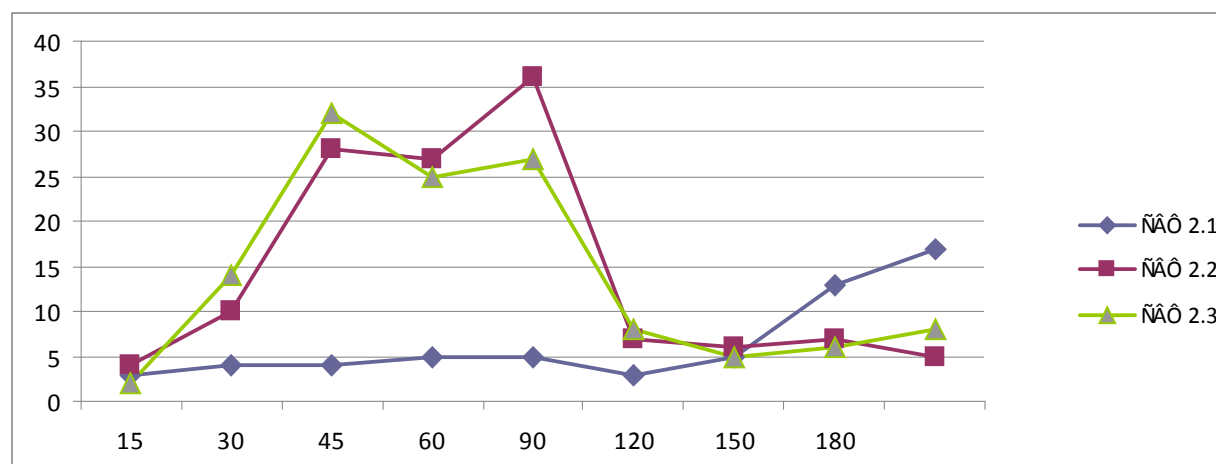


Рис 2. СВФ ЮРА. Динамика уровней  $H_2$  в исследуемых группах до лечения.

Среди пациентов с СФ после проведенного лечения в группах пациентов получены следующие показатели уровней водорода в выдыхаемом воздухе. В первой подгруппе средние уровни  $H_2$  в выдыхаемом воздухе после проведения терапии составили: 15 мин. – 5,00 (5,00 – 7,00), 30 мин. – 16,00 (14,00 – 21,00), 45 мин. – 13,00 (8,00-22,00), 60 мин. – 15,00 (8,00-23,00), 90 мин. – 8,00 (6,00-12,00), 120 мин. – 27,00 (23,00-31,00), 150 мин. – 26,00 (19,00-36,00), 180 мин. – 18,00 (10,00-24,00) ppm, что говорило о СИБР и нарушении скорости транзита по тонкому кишечнику. У пациентов второй подгруппы с суставной формой ЮРА уровни водорода в выдыхаемом воздухе составили: 15 мин. – 3,00 (2,00 – 4,00), 30 мин. – 4,00 (2,00-5,00), 45 мин. – 4,00 (3,00-6,00), 60 мин. – 4,00 (2,00-5,00), 90 мин. – 5,00 (3,00-10,00), 120 - 28,00 (25,00-32,00), 150 - 27,00 (21,00 - 30,00),

180 мин. – 8,00 (6,00-9,00) ppm, что говорит об отсутствии СИБР у данных пациентов, но о наличии нарушения скорости пассажа по тонкой кишке. В третьей подгруппе пациентов, уровень водорода был на 15 мин. – 3,00 (2,00-3,00), 30 мин. – 5,00 (2,00-6,00), 45 мин. – 3,00 (2,00-5,00), 60 мин. – 6,00 (4,00-10,00), 90 мин. – 6,00 (3,00-9,00), 120 - 29,00 (27,00-34,00), 150 - 30,00 (24,00-47,00), 180 мин. – 7,00 (5,00-9,00) ppm, что не имело достоверных отличий от второй подгруппы пациентов с суставной формой ЮРА. Среди пациентов с СФ после терапии в присутствии СИБР отмечалась положительная динамика уровней водорода до 90 минуты (на 15 минуте,  $p < 0,05$ , на 30 минуте  $p > 0,05$ ). В то же время у 2 пациентов уровни водорода в выдыхаемом воздухе снижались ниже 20 ppm, что говорило о сохранении СИБР у данных пациентов. После 90 минуты уровни водорода не отличались от ис-

ходных, что говорит об отсутствии изменений скорости моторики кишечника. У пациентов группы 1.2 отмечалось замедление скорости транзита по тон-

кой кишке (на 15 минуте,  $p < 0,05$ ). В группе 1.3 отмечалась нормализация скорости транзита по тонкой кишке (на 120 мин,  $p < 0,05$ ) (рис. 3).

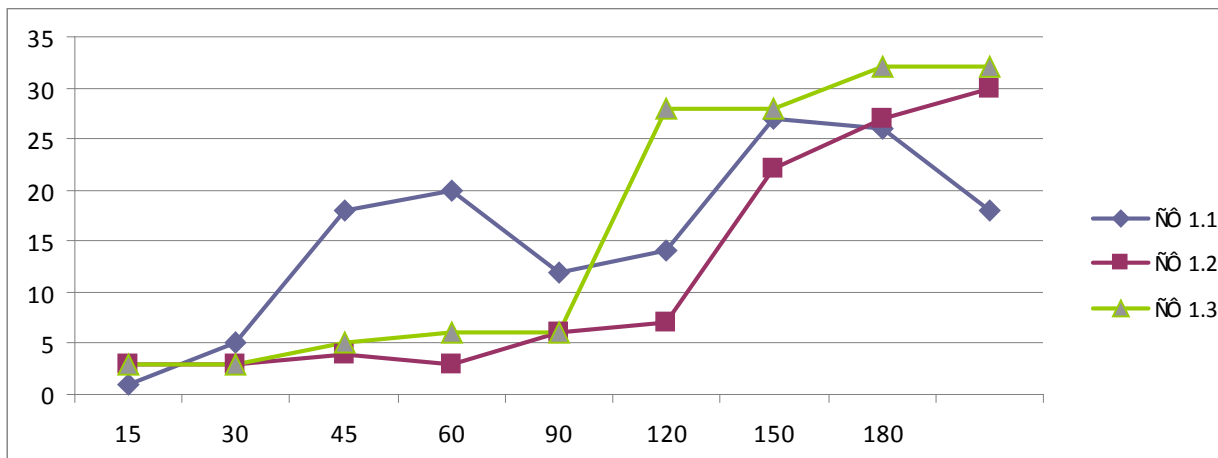


Рис 3. СФ ЮРА. Динамика уровней H<sub>2</sub> в исследуемых группах после лечения.

Во второй группе пациентов с суставно-висцеральной формой ЮРА средние уровни H<sub>2</sub> в выдыхаемом воздухе после терапии в первой подгруппе составили: 15 мин. – 3,00 (2,00-7,00), 30 мин. – 4,00 (3,00-7,00), 45 мин. – 4,00 (3,00-5,00), 60 мин. – 3,00 (3,00-5,00), 90 мин. – 4,00 (3,00-5,00), 120 – 14,00 (9,00-16,00), 150 – 13,00 (9,00 - 18,00), 180 мин. – 11,00 (7,00-16,00) ppm, что подтверждало отсутствие СИБР у данной подгруппы пациентов.

Во второй подгруппе пациентов с СВФ ЮРА после лечения были получены следующие показатели водорода: 15 мин. – 8,00 (6,00-12,00), 30 мин. – 17,00 (10,00- 19,00), 45 мин. – 15,00 (13,00 - 18,00), 60 мин. – 21,00 (15,00 - 21,00), 90 мин. – 5,00 (4,00-6,00), 120 - 22,00 (16,00-28,00), 150 – 27,00 (22,00 -39,00), 180 мин. - 26,00 (17,00 - 36,00) ppm, что могло говорить о более выраженной степени бактериального обсеменения в данной группе. Показатели скорости транзита по тонкой кишке в данной группе имели достоверно более низкие значения уровней H<sub>2</sub>, что говорило о значительном снижении

скорости пассажа по тонкому кишечнику.

В третьей подгруппе пациентов с СВФ ЮРА после лечения показатели водорода были на 15 мин. – 6,00 (5,00 -7,00), 30 мин. – 9,00 (4,00 -14,00), 45 мин. – 8,00 (6,00-13,00), 60 мин. – 16,00 (8,00-23,00), 90 мин. – 5,00 (3,00 -7,00), 120 - 25,00 (19,00-34,00), 150 – 26,00 (17,00 - 36,00), 180 мин. - 31,00 (27,00 - 39,00) ppm, что говорило о снижении скорости пассажа на фоне синдрома избыточного бактериального роста. Снижение моторики (на 150 мин,  $p < 0,05$ , на остальных минутах без достоверных различий,  $p > 0,05$ ) регистрировалось в группе пациентов с суставно-висцеральной формой ЮРА, однако клинически-значимых проявлений в виде запоров не наблюдалось. В группе пациентов, получавших симбиотик на фоне проводимого санаторно-курортного лечения регистрировалось снижение уровней водорода до 60 минуты ( $p < 0,05$ ) у 78% пациентов, однако у 22% пациентов уровни водорода в выдыхаемом воздухе не снижались ниже 20 ppm. Комбинированная терапия показала значимое снижение

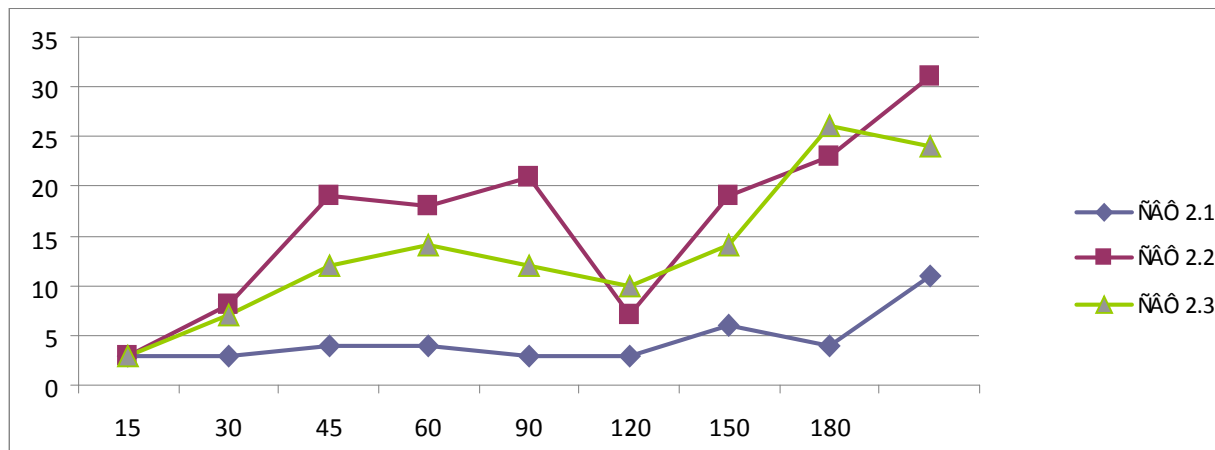


Рис 4. СВФ ЮРА. Динамика уровней H<sub>2</sub> в исследуемых группах после лечения.

уровней водорода на 30 и 60 минутах по сравнению с монотерапией ( $p < 0,05$ ). Оба режима нормализовали скорость моторики ( $p < 0,05$  на 120, 180 минутах, 90 мин  $p > 0,05$ ) (рис. 4).

#### ВЫВОДЫ

1. В результате исследования установлена клинически значимая распространенность СИБР у больных ЮРА, преимущественно среди пациентов с суставно-висцеральной формой (74,2% в группе с суставно-висцеральной формой ЮРА против 24,8% в группе с суставной формой ЮРА).

2. Подтверждено существование группы препаратов, эффективно действующих при дисбиозе тонкой кишки — пробиотики, которые и должны использоваться в качестве основных препаратов выбора при лечении данных категорий пациентов (в частности аутоиммунные заболевания с длительностью течения более 6 месяцев).

3. Назначение сорбционной терапии в виде монотерапии, является не рациональной ввиду замедления моторики кишечника у пациентов СФ ЮРА и СВФ ЮРА.

4. Сочетание сорбционной и пробиотической терапии показало положительную динамику как в показателях синдрома избыточного бактериального роста, так и в показателях моторики тонкой кишки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., ред. Краткое руководство по гастроэнтерологии. — М.: Издательский дом «М-Вести», 2001 г.
2. Ушкалова Е.А. Роль пробиотиков в гастроэнтерологии // Фарматека. 2007. № 6. С. 16–23.
3. Шахбазян И.Е., Алексеева Е.И. Протокол лечения ЮРА //Межд. журнал медицинской практики, 2000. №4. - С. 14-18.
4. Яковенко Э.П. и др. Синдром избыточного

бактериального роста в кишечнике – клиническое значение и вопросы терапии // Consilium medicum. 2006. Экстравыпуск. С. 3–8.

5. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, et al. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. Nat Med 2007;13:35–37.

6. Yuki N, Watanabe K, Mike A, et al. Survival of probiotic Lactobacillus casei shirota in the GI tract-selective isolation using monoclonal antibodies. Int J Food Microbiol 1999;48(1):51–57

7. Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, et al. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a metaanalysis. Dig Dis Sci 2002;11:2625–34.

8. Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process // Gastroenterology. 2006. Vol. 130 (5). P. 1377–1390.

9. Белоусов Ю.В. Недостаточность органов пищеварения у детей: классификация, клиника, диагностика, принципы коррекции // Современная педиатрия. — 2005. — № 4 (9). — С. 88-90.

10. Практическое руководство по детским болезням/Под ред. В.Ф. Коколиной, А.Г. Румянцев. — М.: Медпрактика, 2003. — Т. 2: Гастроэнтерология детского возраста / Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Капранов Н.И. и др.; Под ред. С.В. Бельмера, А.И. Хавкина. — С. 151-161, 263.

11. Нагорная Н.В., Лимаренко М.П., Бордюгова Е.В. Рациональная фармакотерапия функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей раннего возраста // Тези української наук.-практ. конф. «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією», 13–14 березня 2008 р., м. Харків. — С. 82-84.

12. Третьякова О.С., Бекетова Г.В., Вовк С.С. и др. Гастроэнтерология детского и подросткового возраста: избр. вопр. / Под ред. С.С. Казак — К., 2006. — 260 с.