

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 (H₂) 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.

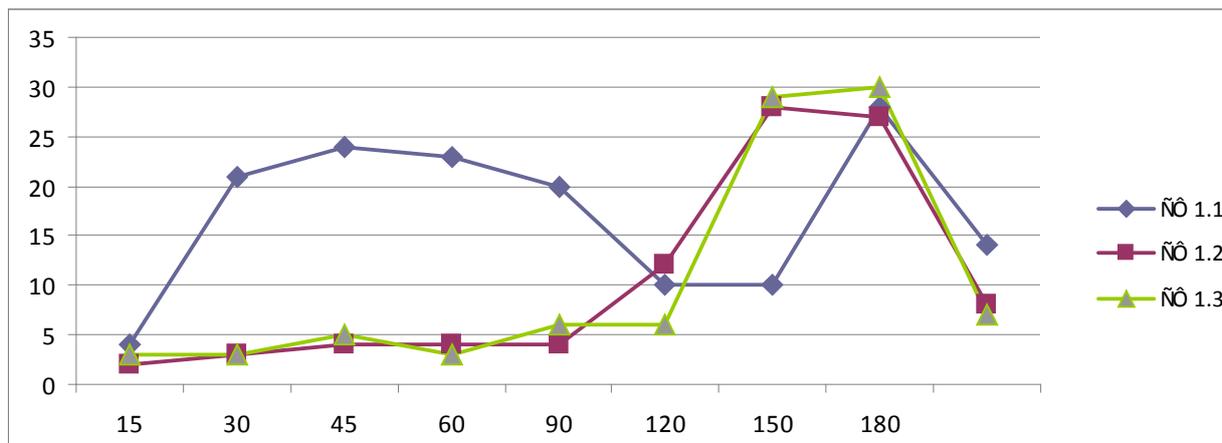


Рис 1. СФ ЮРА. Динамика уровней H_2 в исследуемых группах до лечения.

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).

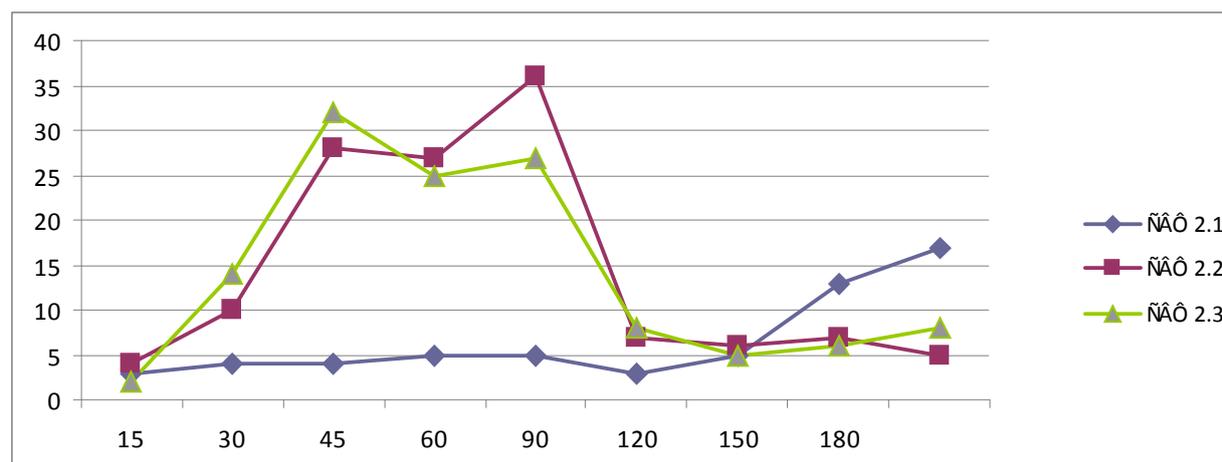


Рис 2. СВФ ЮРА. Динамика уровней H_2 в исследуемых группах до лечения.

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).

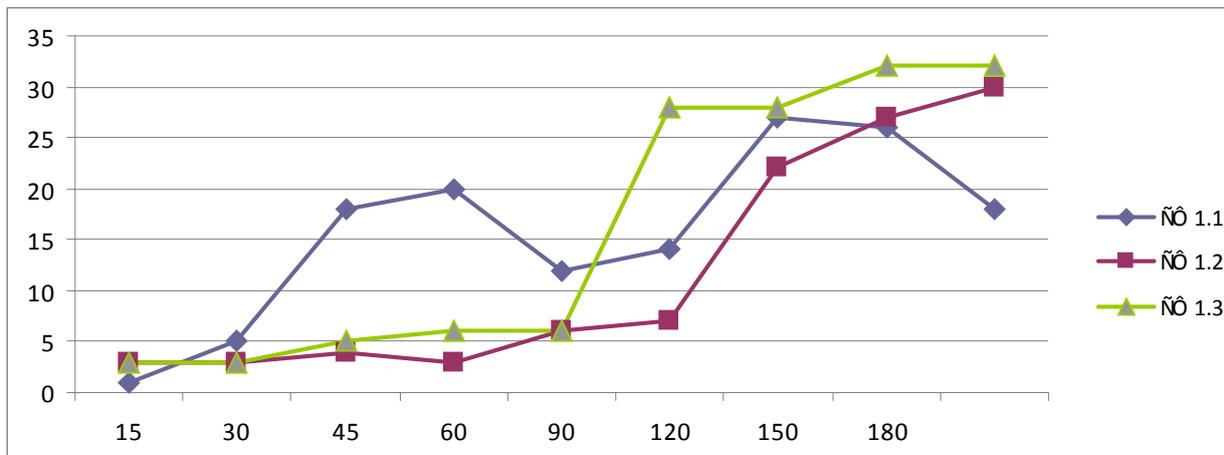


Рис 3. СФ ЮРА. Динамика уровней H₂ в исследуемых группах после лечения.

Во второй группе пациентов с суставно-висцеральной формой ЮРА средние уровни H₂ 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 H₂, 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

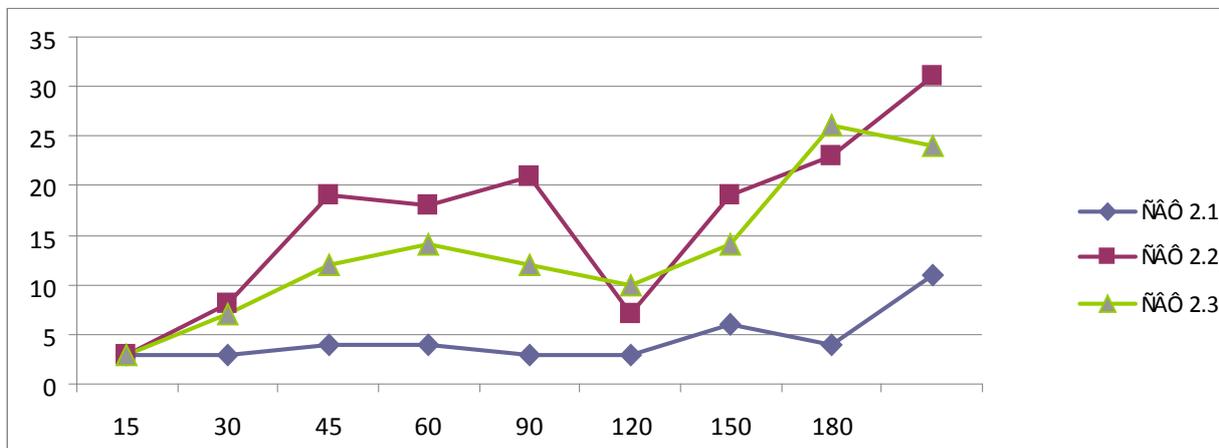


Рис 4. СВФ ЮРА. Динамика уровней H₂ в исследуемых группах после лечения.

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.