

УДК 616.34-008.87:616-07:616.72-002.77:616-053.7

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИНДРОМА ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА У БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Н.Н. Каладзе, О.А. Сизова, В.В. Кривой

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского,
г. Симферополь, Украина*

В работе представлены результаты исследования распространенности синдрома избыточного бактериального роста, диагностируемого лактулозным водородным дыхательным тестом, и его влияния на моторику желудочно-кишечного тракта при различных формах ювенильного ревматоидного артрита.

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

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) занимает ведущее место среди ревматических заболеваний детского возраста. В силу вариабельности клинической картины, сложности использования общепринятых диагностических критериев ранняя диагностика ЮРА особенно трудна [3, 5, 7]. Его базисная терапия требует длительного применения, токсична и может вызывать различные осложнения, приводящие к инвалидизации [1, 9, 14]. Патология органов желудочно-кишечного тракта, по данным разных авторов, присутствует у 13–62 % больных, страдающих ЮРА, и занимает значительное место среди внесуставных проявлений этого заболевания [8–10]. Природа таких изменений органов пищеварения обусловлена не только проявлением системности ревматоидного воспаления, но и повреждающим действием нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов, их сочетанным взаимодействием [1, 3, 4, 15].

Нормальная микрофлора желудочно-кишечного тракта многофункциональна: она участвует в метаболических, защитных, антимутагенных и антиканцерогенных процессах. Но если метаболические и антиканцерогенные функции ложатся в основном на флору толстой кишки, то в реализации антитоксических, защитных и иммунных функций, поддержании колонизационной резистентности и микробного антагонизма по отношению

к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам участвует микрофлора всех биотопов, в т.ч. верхних отделов тонкой кишки [2, 9, 14, 15]. В настоящее время уделяется повышенное внимание проблемам влияния нарушений микробиоциноза в этом биотопе, сопровождающихся повышенным ростом условно-патогенной флоры и манифестирующихся синдромом избыточного бактериального роста (СИБР). Следует иметь в виду, что СИБР является не самостоятельной патологией, а лишь вторичным синдромом, сопутствующим многим патологическим состояниям. В основе его развития могут лежать разные причины, приводящие к контаминации тонкой кишки как оральной, так и толстокишечной флорой, в т.ч. длительный прием ингибиторов протонной помпы, хроническая патология желудка, печени, желчевыводящей системы, поджелудочной железы, хронические воспалительные заболевания кишечника. СИБР описан при аутоиммунных заболеваниях с поражением желудка, кишечника, суставов [7, 13]. 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 трудна из-за сложности забора кишечного содержимого, требующего введения

эндоскопа за связку Трейца, инвазивности, дополнительной нагрузки на врача-лаборанта [6, 12]. Поэтому в настоящее время для этой цели используется неинвазивная методика с определением динамики концентрации водорода (H_2) в выдыхаемом воздухе после углеводной нагрузки (глюкозой или лактозой) – водородный дыхательный тест (ВДТ). При наличии СИБР после приема реактива уровень H_2 в выдыхаемом воздухе повышается за счет образования микробных метаболитов в тонкой кишке. Учитывая специфический метаболизм лактулозы в толстой кишке, лактулозный ВДТ также можно использовать 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 не имеет широкого распространения в Украине, в т.ч. у детей.

Цель исследования. Изучить распространенность СИБР по данным лактулозного ВДТ у пациентов с ЮРА в зависимости от формы заболевания, оценить его влияние на моторику желудочно-кишечного тракта.

Материалы и методы. В ходе исследования лактулозный ВДТ проведен 107 пациентам, распределенным по 3 группам. Первую (контрольную) группу составили условно здоровые дети (20 чел., средний возраст – $10,50 \pm 2,93$ года). Во 2 группу вошли 56 чел. с суставной формой ЮРА (средний возраст – $10,98 \pm 2,23$ года), а в 3 – 31 чел. с суставно-висцеральной формой ЮРА (средний воз-

раст – $9,58 \pm 2,08$ года). Группы были сопоставимы по полу ($p > 0,05$) и возрасту ($p > 0,05$). Во второй и третьей группах больные также были разделены на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия СИБР. При диагностике СИБР показатели ВДТ учитывались с 0 мин (базальная проба) по 60 мин включительно (время основного транзита реактива по тонкой кишке). Уровни H_2 на 90, 120, 150, 180 мин 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 обсуждение. В исследуемых группах и подгруппах уровень H_2 в выдыхаемом воздухе на 0 мин (базальная проба) не имел достоверных различий ($p > 0,05$) и составил: в 1 группе – 3,00 (2,00–4,00) ppm, во 2 группе без СИБР – 3,00 (2,00–5,00) ppm, во 2 группе с СИБР – 4,00 (2,00–6,00) ppm, в 3 группе без СИБР – 3,00 (3,00–4,00) ppm, в 3 группе с СИБР – 3,00 (2,00–4,00) ppm.

В контрольной группе уровни H_2 на 15, 30, 45 и 60 мин составляли 4,00 (3,00–5,50), 4,50 (2,50–5,50), 5,00 (2,00–6,50) и 8,00 (6,00–10,50) ppm соответственно. Ни у одного из пациентов уровень H_2 не превышал порогового значения 20 ppm (M_{max} 15 мин – 8,00, 30 мин – 9,00, 45 мин – 9,00, 60 мин – 17,00 ppm), что говорило об отсутствии СИБР (табл. 1).

Таблица 1

Уровень H_2 в контрольной группе (условно здоровые пациенты)

Стат. показатели	0 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	90 мин	120 мин	150 мин	180 мин
Me	3,00	4,00	4,50	5,00	8,00	29,50	31,00	29,00	27,50
Q_n	2,00	3,00	2,50	2,00	6,00	20,50	21,50	24,00	24,50
Q_v	4,00	5,50	5,50	6,50	10,50	40,50	37,00	36,00	36,00
M_{min}	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00	15,00	17,00	19,00	17,00
M_{max}	7,00	8,00	9,00	9,00	17,00	53,00	48,00	47,00	53,00

Значимый прирост уровня H_2 в выдыхаемом воздухе отмечался начиная с 90 мин (90 мин – 29,50 (20,50–40,50), 120 мин – 31,00 (21,50–37,00), 150 мин – 29,00 (24,00–36,00), 180 мин – 27,50 (24,50–36,00) ppm, что говорило об отсутствии нарушений транзита по тонкому кишечнику среди условно здоровых детей. При этом на 90 мин повышение уровня H_2 отмечалось у 16 из 20 пациентов (80,00 %), а к 180 мин этот показатель составлял

100,00 %. Среди 56 пациентов второй группы с суставной формой ЮРА СИБР диагностирован у 10 пациентов (17,86 %). Среди больных второй группы без СИБР уровни H_2 в выдыхаемом воздухе на 15, 30, 45 и 60 мин составляли 3,00 (2,00–5,00), 5,00 (4,00–6,00), 4,00 (3,00–6,00) и 5,00 (4,00–7,00) ppm соответственно и не имели достоверных отличий в сравнении с первой группой ($p_{15}>0,05$, $p_{30}>0,05$, $p_{45}>0,05$, $p_{60}>0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Уровень H_2 в группе пациентов с суставной формой ЮРА без СИБР

Стат. показатели	0 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	90 мин	120 мин	150 мин	180 мин
Me	3,00	3,00	5,00	4,00	5,00	27,50	28,00	30,00	31,00
Q_H	2,00	2,00	4,00	3,00	4,00	25,00	26,00	26,00	28,00
Q_B	5,00	5,00	6,00	6,00	7,00	31,00	32,00	33,00	40,00
M_{min}	0,00	1,00	1,00	2,00	2,00	18,00	17,00	18,00	11,00
M_{max}	12,00	17,00	12,00	9,00	13,00	53,00	41,00	48,00	53,00

При оценке скорости пассажа по тонкой кишке значимый прирост уровня H_2 регистрировался начиная с 90 мин (90 мин – 27,50 (25,00–31,00), 120 мин – 28,00 (26,00–32,00), 150 мин – 30,00 (26,00–33,00), 180 мин – 31,00 (28,00–40,00) ppm). Достоверных отличий от группы условно здоровых детей не отмечалось (табл. 2).

Среди пациентов с СИБР при суставной форме ЮРА уровень H_2 на 15, 30, 45 и 60 мин составил 21,00 (20,00–22,00), 24,50 (22,00–27,00), 23,00 (21,00–26,00) и 20,50 (16,00–24,00) ppm соответственно, значимо превышая показатели контрольной и второй

группы без СИБР ($p_{15}<0,05$, $p_{30}<0,05$, $p_{45}<0,05$, $p_{60}<0,05$). Заметно превышение порогового значения 20 ppm у большинства пациентов. Сравнение скорости транзита по тонкой кишке с данными контрольной и второй групп без СИБР продемонстрировало значимо более низкие показатели у данных пациентов на 90 (10,00 (6,00–16,00) ppm, $p<0,05$) и 120 мин (10,50 (9,00–16,00) ppm, $p<0,05$), с достижением аналогичных уровней со 150 мин (28,5 (11,0–36,00) ppm, $p>0,05$), что говорило о незначительном снижении скорости пассажа по тонкому кишечнику (табл. 3).

Таблица 3

Уровень H_2 в группе пациентов с суставной формой ЮРА в комбинации с СИБР

Стат. показатели	0 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	90 мин	120 мин	150 мин	180 мин
Me	4,00	21,00	24,50	23,00	20,50	10,00	10,50	28,50	14,00
Q_H	2,00	20,00	22,00	21,00	16,00	6,00	9,00	11,00	11,00
Q_B	6,00	22,00	27,00	26,00	24,00	16,00	16,00	36,00	20,00
M_{min}	2,00	7,00	21,00	11,00	12,00	3,00	7,00	6,00	2,00
M_{max}	8,00	27,00	28,00	29,00	40,00	18,00	31,00	48,00	36,00

Среди пациентов с суставно-висцеральной формой ЮРА без СИБР уровни H_2 в выдыхаемом воздухе на 15, 30, 45 и 60 мин составляли 3,00 (2,00–7,00), 2,00 (2,00–8,00), 6,00 (3,00–6,00) и 5,00 (4,00–8,00) ppm соответственно. Отсутствие СИБР подтверждалось отсутствием достоверных отличий от аналогичных показателей контрольной группы и пациентов второй группы без СИБР ($p_{15}>0,05$, $p_{30}>0,05$, $p_{45}>0,05$, $p_{60}>0,05$).

Сравнение скорости транзита по тонкой кишке с данными пациентов контрольной, второй (с и без СИБР) и третьей (без СИБР) групп продемонстрировало значимо более низкие показатели у пациентов 3 группы с СИБР на 90 (3,00 (2,00–4,00) ppm, $p<0,05$), 120 (4,00 (2,00–4,00) ppm, $p<0,05$) и 150 мин (4,00 (2,00–6,00) ppm, $p>0,05$), что говорило о значительном снижении скорости пассажа по тонкому кишечнику (табл. 4).

Таблица 4

Уровень H_2 в группе пациентов с суставно-висцеральной формой ЮРА без СИБР

Стат. показатели	0 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	90 мин	120 мин	150 мин	180 мин
Me	3,00	3,00	2,00	6,00	5,00	3,00	4,00	4,00	17,00
Q_H	3,00	2,00	2,00	3,00	4,00	2,00	2,00	2,00	5,00
Q_B	4,00	7,00	8,00	6,00	8,00	4,00	4,00	6,00	20,00
M_{\min}	1,00	0,00	2,00	3,00	4,00	1,00	2,00	2,00	2,00
M_{\max}	4,00	10,00	9,00	8,00	11,00	11,00	13,00	17,00	21,00

У больных суставно-висцеральной формой ЮРА в присутствии СИБР уровни H_2 в выдыхаемом воздухе на 15, 30, 45 и 60 мин составляли 11,50 (7,00–16,00), 31,00 (26,00–36,00), 26,00 (12,00–45,00) и 31,00 (25,00–36,00) ppm соответственно. При этом уровни H_2 на 30 и 60 мин достоверно превышали аналогичные показатели среди больных суставной формой ЮРА с СИБР, что могло говорить о более выраженной степени бактериального обсеменения в данной группе.

Показатели скорости транзита по тонкой кишке в данной группе имели достоверно бо-

лее низкие значения уровней H_2 как в сравнении с контрольной и второй (с и без СИБР) группами на 90 (5,50 (3,00–9,00) ppm, $p<0,05$), 120 (5,50 (3,00–8,00) ppm, $p<0,05$), 150 (6,00 (4,00–8,00) ppm, $p<0,05$) и 180 мин (7,00 (4,00–12,00) ppm, $p<0,05$), так и в сравнении с третьей группой без СИБР на 180 мин (4,00 (2,00–6,00) ppm, $p<0,05$), что говорило о значительном снижении скорости пассажа по тонкому кишечнику (табл. 5).

Суммарные данные динамики уровней H_2 в исследуемых группах представлены на рис. 1.

Таблица 5

Уровень H_2 в группе с суставно-висцеральной формой ЮРА в комбинации с СИБР

Стат. показатели	0 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	90 мин	120 мин	150 мин	180 мин
Me	3,00	11,50	31,00	26,00	31,00	5,50	5,50	6,00	7,00
Q_H	2,00	7,00	26,00	12,00	25,00	3,00	3,00	4,00	4,00
Q_B	4,00	16,00	36,00	45,00	36,00	9,00	8,00	8,00	12,00
M_{\min}	1,00	4,00	12,00	2,00	24,00	2,00	2,00	3,00	2,00
M_{\max}	5,00	34,00	54,00	66,00	56,00	56,00	52,00	60,00	67,00

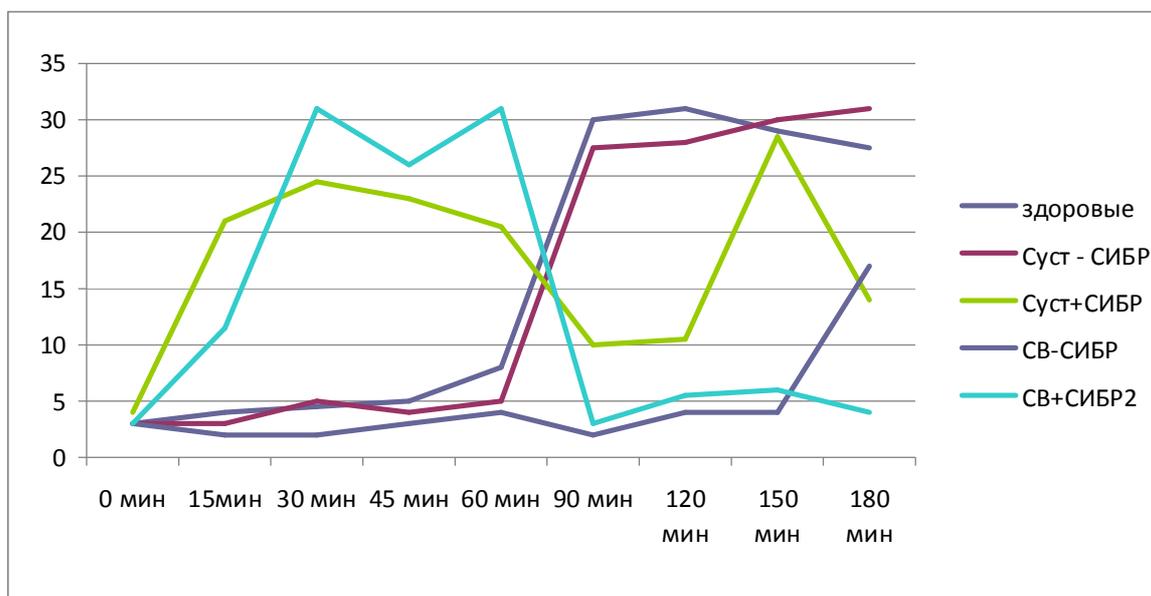


Рис. 1. Динамика уровней H₂ в исследуемых группах

Выводы:

1. В результате нашего исследования установлена клинически значимая распространенность СИБР у больных ЮРА, в особенности среди пациентов с суставно-висцеральной формой.

2. Определено, что сочетание данных патологий при суставно-висцеральной форме сопровождается статистически более значимым повышением уровня водорода в выдыхаемом воздухе на 60 мин, что косвенно может говорить о наиболее высокой степени бактериального обсеменения тонкого кишечника среди этих пациентов. Выявлено, что независимо от формы ЮРА отмечается снижение моторики желудочно-кишечного тракта, клиническая значимость которого обуславливается не только суставно-висцеральной формой ЮРА, но и присутствием СИБР.

1. Алексеева Е. И., Шахбазян И. Е. Маркеры неблагоприятного прогноза ревматоидного артрита у детей // Педиатрия. 1999. № 4. С. 9–14.

2. Возможности препаратов на основе микробных метаболитов для восстановления кишечной микробиоты / Е. А. Белоусова [и др.] // Консилиум. 2005. № 1. С. 9–13.

3. Клинико-иммунологическая характеристика различных форм ювенильного ревматоидного артрита / А. А. Гром [и др.] // Иммунология. 1990. № 5. С. 48–51.

4. Шахбазян И. Е., Алексеева Е. И. Протокол лечения ЮРА // Междунар. журн. мед. практик. 2000. № 4. С. 14–18.

5. Ansell B. M. Juvenile chronic arthritis: classification, differential diagnosis and prognosis // Schweiz. med. Wschr. 1991. Vol. 121, № 17. P. 595–597.

6. Approach to the patients with chronic gastrointestinal disorders / Ed. E. Corazziari. MESSAGGI, 2000.

7. Athreya B. N. Juvenile rheumatoid arthritis "Advances in Pediatrics". Philadelphia Seminar in Salzburg. July 27 – August 2. 1997. P. 951–957.

8. Immune activation in the small intestine in patients with rheumatoid arthritis / R. Nissinen [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. 2004. № 63. P. 1327–1330.

9. Intractable diarrhea associated with secondary amyloidosis in rheumatoid arthritis / Y. Okuda [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. 1997. № 56. P. 535–541.

10. Newkirk M. M., Zbar A., Baron M. Distinct bacterial colonization patterns of Escherichia coli subtypes associate with rheumatoid factor status in early inflammatory arthritis // Rheumatology. 2010. № 49. P. 1311–1316.

11. Orchard T. R., Wordsworth B. P., Jewell D. P. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history // Gut. 1998. № 42. P. 387–391.

12. Pap A. Abstracts from the 35th European Pancreatic Club Meeting // Pancreatology. 2003. Vol. 3. P. 240.

13. Price A. B. Pathology of drug-associated gastrointestinal disease // Br. J. Clin. Pharmacol. 2003. № 56. P. 477–482.

14. *Rainsford K. D.* An analysis of the gastrointestinal side-effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs, with particular reference to comparative studies in man and laboratory species // *Rheumatology international*. 1982. № 2. P. 1–10.

15. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with rheumatoid arthritis / A. E. Henriksson [et al.] // *Annals of Rheumatic Diseases*. 1993. № 52. P. 503–510.

THE PREVALENCE OF BACTERIAL OVERGROWTH SYNDROME IN PATIENTS WITH JRA

N.N. Kaladze, O.A. Sizova, V.V. Kryvoy

Crimea State Medical University named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Ukraine

The results of a study of prevalence bacterial overgrowth syndrome, diagnosed laktulozis hydrogen breathing test, and his influence on the motility of the gastrointestinal tract in various forms of juvenile rheumatoid arthritis.

Keywords: children, arthritis, bowel, bacterial overgrowth.