

# Синдром избыточного бактериального роста в детском возрасте

А.А. Нижевич<sup>1</sup>, В.Г. Алянгин<sup>1,2</sup>, Е.М. Астрелина<sup>3</sup>, Е.Г. Королева<sup>4</sup>,  
Г.Б. Ханнанова<sup>5</sup>, Р.Н. Акбашев<sup>2</sup>, Г.М. Якупова<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа

<sup>2</sup> Медицинский центр «Медилайн», Уфа

<sup>3</sup> Медицинский центр «Здоровое поколение», Уфа

<sup>4</sup> Городская детская поликлиника № 4, Уфа

<sup>5</sup> Медицинский центр «Центр аллергологии и педиатрии», Уфа

<sup>6</sup> ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) представляет собой клиническое состояние, характеризующееся аномально высоким ростом бактериальных популяций в содержимом подвздошной кишки [1]. Число КОЕ, как правило, превышает  $10^5$  на 1 мл еюнального содержимого и представлено в основном так называемыми бактериями колонического типа (грамотрицательные анаэробы и энтерококки) [2]. В детском возрасте СИБР проявляется в виде симптомокомплекса, сочетающего хроническую диарею, потерю веса, стеаторею, зачастую в сочетании с абдоминальной болью, вздутием, мальабсорбцией пищевых микро- и макро-нутриентов [3]. Этиологических факторов, способствующих развитию СИБР в детском возрасте, достаточно много: медикаментозная гипохлоргидрия, синдром раздраженного кишечника, муковисцидоз, разнообразные нарушения моторики тонкой кишки (включая псевдообструкцию и спаечную болезнь брюшины), тотальное парентеральное питание, синдром короткой кишки [2–5]. В основе патогенеза СИБР лежит транслокация большого числа грамотрицательных анаэробных, реже – аэробных бактерий из полости толстой кишки в просвет тонкого кишечника, что приводит к нарушению процессов тонкокишечного пищеварения и абсорбции нутриентов [2, 3]. Число методов диагностики СИБР, предлагаемых в широкой клинической практике, весьма велико: бактериологический анализ содержимого двенадцатиперстной кишки, определение величины деконъюгированных желчных кислот в дуоденальном аспирате, определение присутствия бактериальных азотистых метаболитов (индикан) в моче, диагностика с помощью  $^{14}\text{C}$ -изотопов ксилитозы или желчных кислот и др. [6]. Однако наиболее широко для диагностики СИБР в детском возрасте применяется водородный дыхательный тест (ВДТ) с лактулозой [2, 3, 7].

Методы лечения СИБР в детском возрасте окончательно не разработаны и предполагают интенсивную антибактериальную терапию, включающую гентамицин, амоксициллин+клавулановую кислоту, метронидазол, норфлоксацин, рифаксимин [2, 4]. Эффективность представленных режимов терапии в детском возрасте до сих пор не валидирована [2], тем более что антибио-

тикотерапия сопровождается большим числом побочных эффектов и сама по себе может спровоцировать бактериальный дисбаланс в тонком кишечнике [4, 8], что крайне критично для пациентов детского возраста.

К сожалению, роль современных нитрофурановых препаратов, не вызывающих бактериального имбаланса и при этом являющихся высокоэффективными санитизирующими средствами в отношении грамотрицательных бактерий колонического типа [8, 9], до сих пор не изучена. Эти препараты эффективно корректируют бактериальный дисбаланс в кишечнике даже в условиях медикаментозной гипохлоргидрии [10].

**Целью** нашей работы было изучение эффективности терапии СИБР в детском возрасте с использованием современного нитрофуранового препарата нифурател.

## Пациенты и методы

Под наблюдением находились 143 ребенка в возрасте от 5 до 16 лет (из них девочек – 81, мальчиков – 62), пришедших на амбулаторный прием с жалобами на вздутие живота, жидкий пенистый стул, «бурление» в животе, тошноту, раннее насыщение, боли в области пупка, раз-

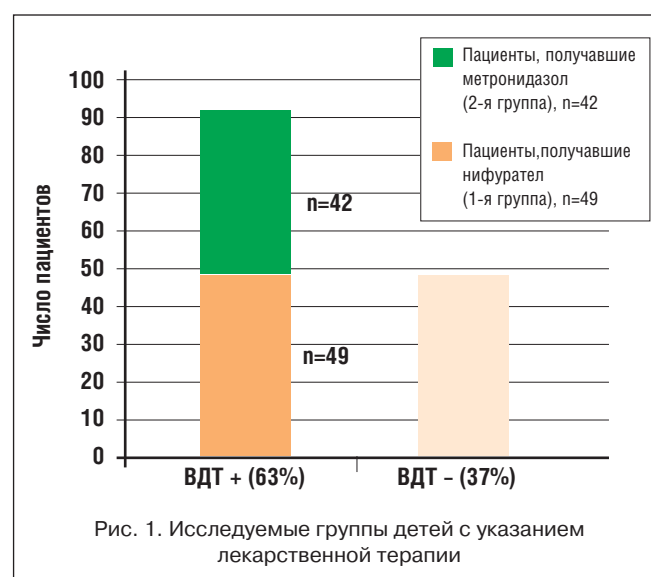


Рис. 1. Исследуемые группы детей с указанием лекарственной терапии

вивающиеся после приема пищи в течение 3–6 мес. Наличие кишечной инфекции было исключено с помощью 3-кратного бактериологического анализа фекалий. Пациенты с лихорадкой не включались в исследование. У всех детей был исключен лямблиоз путем 3-кратного обследования по методу Т.И. Авдюхиной. Синдром первичной мальабсорбции углеводов был исключен с помощью стандартного ТСХ-теста\* и в части случаев – с помощью ВДТ с использованием профильного субстрата. Муковисцидоз исключался при помощи потового теста и теста на фекальную эластазу-1. В исследование не включались пациенты, получавшие антибиотики в течение предшествующего исследованию месяца, а также пациенты, страдающие сахарным диабетом, аутоиммунным тиреоидитом, целиакией, воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит). Во всех случаях на проведение исследования было получено информированное родительское согласие. Исследование включало в себя 3-кратный копрологический анализ и проведение лактулозного ВДТ-теста с использованием анализатора Лактофан2 (ОАО «АМА», Санкт-Петербург). В исследуемую группу не включались пациенты, получавшие витамины и слабительные препараты. Детям запрещался прием пищи в течение 12 ч до исследования с целью минимизировать базальную экскрецию водорода. Также были запрещены физические нагрузки за 30 мин до и в течение всего периода исследования.

Тесты начинали с измерения базального уровня водорода. Затем пациенты выпивали тестовый раствор лактулозы. Подъем уровня по сравнению с исходным на 10 в течение 30–60 мин расценивался как свидетельство наличия у больного СИБР в тонком кишечнике. Всем пациентам с подтвержденным диагнозом СИБР назначался нифурател (**Макмирор**, Doppel Farmaceutici, S.R.L., Италия) в разовой дозировке 15 мг/кг 2 р./сут в течение 10 дней или метронидазол в дозировке 40 мг/кг в 2 приема в сутки в течение 10 дней. Побочные эффекты лечения фиксировались после завершения курса лечения. Контрольный ВДТ-тест проводился через 1 мес. после завершения лечения. Статистическое исследование было проведено с помощью точного теста Фишера. Значение p менее 0,05 рассматривалось как статистически значимое.

### Результаты

При проведении тестирования СИБР был выявлен у 91 ребенка (63,6%) (рис. 1).

Пациенты, получавшие нифурател, образовали 1-ю группу (n=49), получавшие лечение метронидазолом – 2-ю группу (n=42). Рандомизация проводилась с использованием метода случайных чисел. Пациенты с негативным результатом ВДТ-теста (n=42) получали симптоматическое лечение (в рамках рекомендаций

# МАКМИРОР®

таблетки 200 мг

## нифурател

### Высокая эффективность в лечении пациентов с лямблиозом без побочных эффектов при сохранении нормальной флоры кишечника

- ✓ Обеспечивает высокую эффективность 97–100% в лечении лямблиоза<sup>1</sup>
- ✓ Повышает эффективность схем терапии язвенной болезни до 92–96% благодаря низкой резистентности *H.pylori* к нифурателу<sup>2</sup>
- ✓ Обладает высокой эффективностью в элиминации условно-патогенной и патогенной флоры кишечника<sup>3</sup>
- ✓ Стимулирует рост лактобактерий и бифидобактерий<sup>4</sup>
- ✓ Без аллергических реакций и токсического воздействия на печень<sup>1,3,4</sup>



#### БАКТЕРИИ

- *Helicobacter pylori*
- Грамотрицательные – *E. coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp.
- Грамположительные – *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.

#### ПРОСТЕЙШИЕ

- *Lambia intestinalis*
- *Trichomonas vaginalis*
- *Entamoeba histolytica*

#### ПАТОГЕННЫЕ ГРИБЫ

- *Candida albicans*
- *Microsporum* spp.
- *Trichophyton* spp.

\* – ТСХ – тонкослойная хроматография углеводов крови и мочи



1. Кочемкина С.Ю. и др. Эффективность и переносимость применения нифуратела в терапии лямблиоза у детей. Вопросы современной педиатрии. 2006, т.4, №5.  
2. Зарвакина Т.Л., 2002. ИИ Конгресс Педиатров РФ.  
3. Горюха А.В. и др. Макмирор в лечении острых кишечных инфекций у детей. Информационная бюллетень. 2006, т.4, №2.  
4. Кочемкина С.Ю. и др. Эффективность применения нифуратела при лечении дисбактериоза у детей. Вопросы современной педиатрии. 2006, т.1, №4.



Rome-3, предусмотренных для неспецифического функционального кишечного расстройства).

Симптомы СИБР были полностью купированы в течение 10 дней у 46 пациентов в 1-й группе (93,8%) и у 27 – во 2-й группе (64,2%) ( $p < 0,0004$ ). Контрольный ВДТ-тест, проведенный 1 мес. спустя после завершения лечения, выявил СИБР у 5 пациентов (10,2%) в 1-й группе, в т. ч. у 3 пациентов, у которых не была отмечена полная редукция симптомов после лечения нифурателом. В то же время во 2-й группе контрольный ВДТ-тест верифицировал СИБР у 23 детей (54,8%), у 15 из них не было отмечено значительного симптоматического улучшения после терапии метронидазолом. Полученные результаты наглядно демонстрируют достоверное статистическое различие ( $p < 0,000004$ ). Побочные явления в виде головной боли, тошноты, слабости, металлического вкуса во рту были отмечены у 13 детей 2-й группы (30,9%). 4 детей (9,5%) из данной группы не смогли продемонстрировать приверженности лечению и прекратили его досрочно. В 1-й группе побочные явления зарегистрированы лишь у 2 детей (4,08%). У одного пациента (2,04%) была отмечена горечь во рту, у другого – умеренная головная боль и слабость, не помешавшие завершить лечение. Таким образом, возникновение побочных явлений при проведении лечения существенно чаще отмечалось среди детей 2-й группы, получавших терапию метронидазолом (13 (30,9%), против 2 (4,08%),  $p < 0,00059$ ).

### Обсуждение

Частота развития СИБР у детей в разных странах мира колеблется от 2,1 до 37,5% [11]. Среди коренных жителей Австралии в возрасте до 5 лет он отмечен у 27% детей [12]. Согласно полученным данным, СИБР отмечен нами у 63% детей с жалобами диспепсического характера после исключения целого ряда таких заболеваний органической природы, как паразитарные инвазии, муковисцидоз, синдром первичной мальабсорбции углеводов и т. д. Таким образом, дети с выраженным диспепсическим синдромом, особенно в сочетании с диареей, по видимому, должны подвергаться скринингу на наличие СИБР. Дифференциальная диагностика синдрома первичной мальабсорбции с СИБР крайне затруднительна, т. к. в ряде случаев СИБР может непосредственно индуцировать мальабсорбцию вплоть до мальабсорбции [2, 13, 14]. «Золотым стандартом» диагностики СИБР считается микробиологическое исследование интестинального аспирата, однако данный тест инвазивен, трудновыполним (особенно у детей грудного возраста) и дорог [14]. В связи с этим наибольшей популярностью в педиатрии пользуется ВДТ с лактулозой [2, 3, 14, 15], демонстрирующий чувствительность 86% и специфичность 91% в сравнении с «золотым стандартом» [14].

В РФ наибольшую популярность среди педиатров снискал анализатор Лактофан2 (ОАО «АМА», Санкт-Петербург). Данный комплекс компактен, прост и недорог в эксплуатации и хорошо адаптирован к применению у детей младшего возраста [16], что убедительно подтвердило наше исследование.

Серьезной проблемой является терапевтическая коррекция СИБР в детском возрасте. Как указывалось выше, стандарты медикаментозного лечения СИБР у детей клинически не валидированы, и рекомендации основываются преимущественно на личной точке зрения того или иного эксперта [2]. Традиционно для лечения СИБР у детей предлагаются антибиотики широкого спектра действия (амоксциллин+клавулановая кислота, метронидазол, гентамицин, фторхинолоны (последние в РФ в педиатрической практике не используются)) [2, 4]. Применение антибиотиков широкого спектра для лечения СИБР в педиатрической практике многими авторами рассматривается скептически в связи с большим числом побочных эффектов [4]. Попытки обосновать применение пробиотиков в лечении СИБР у детей [3] сталкиваются с отсутствием адекватной доказательной базы данных об эффективности и безопасности данного вида лечения, способного в отдельных случаях привести к катетер-ассоциированному сепсису [2]. Кроме того, было показано, что у детей с СИБР и здоровых детей отсутствуют различия в количестве лакто- и бифидофлоры в кишечнике [11].

В связи со всем вышеуказанным при лечении СИБР у детей в центре внимания оказался вопрос поиска медикаментов, обладающих хорошим профилем безопасности и способных при высокой терапевтической эффективности обеспечить хорошую комплаентность. Наибольшее внимание специалистов стала привлекать группа препаратов нитрофуранового ряда (в частности, фуразолидон) [17, 18]. В педиатрической практике в последние годы хорошо зарекомендовал себя нитрофурановый препарат **нифурател (Макмирор, Италия)**, с успехом применявшийся для коррекции дисбиотических сдвигов в колонической микробиоте у детей [8]. Этот препарат традиционно демонстрировал хорошую переносимость и значительно меньшее (даже в сравнении с другими нитрофурановыми препаратами) число побочных реакций, что позволяло достигать высокой приверженности лечению у пациентов детского возраста [19]. Согласно полученным нами в ходе вышеупомянутого исследования данным, нифурател по эффективности значительно превосходит метронидазол ( $p < 0,000004$ ), традиционно применяемый у детей с СИБР [2]. При сравнении терапии метронидазолом с терапией нифурателом были продемонстрированы значительные преимущества последнего в отношении побочных эффектов и комплаентности. Нифурател значительно лучше переносится пациентами ( $p < 0,00059$ ) и обеспечивает высокую комплаентность. Это позволяет обосновать дальнейшее изучение данного вопроса в рамках мультицентровой работы и в случае положительного результата рекомендовать его для широкого внедрения в педиатрическую практику.

**Авторы искренне благодарят профессора, д.м.н. Е.А. Корниенко (г. Санкт-Петербург) за дружескую помощь и ценные советы.**

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>