

© Литяева Л.А., Ковалева О.В., 2014

Л.А. Литяева, О.В. Ковалева

## ВОДОРОДНЫЙ ДЫХАТЕЛЬНЫЙ ТЕСТ С ЛАКТУЛОЗОЙ В ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА У ДЕТЕЙ С ПАТОЛОГИЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

ГБОУ ВПО Оренбургский государственный медицинский университет МЗ РФ, ООО Медицинский центр  
«Диметра», г. Оренбург, РФ

L.A. Lityaeva, O.V. Kovaleva

## HYDROGEN BREATH TEST WITH LACTULOSE IN DIAGNOSTIC OF BACTERIAL OVERGROWTH SYNDROME IN CHILDREN WITH GASTROINTESTINAL TRACT PATHOLOGY

Orenburg State Medical University; Medical center «Demetra», Orenburg, Russia

В статье представлены результаты исследования детей с гастроэнтерологической патологией на наличие синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке методом водородного дыхательного теста (ВДТ) с лактулозой. Цель исследования: определить значимость ВДТ с лактулозой для экспресс-диагностики СИБР у детей с патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Проведено комплексное обследование 37 детей 3–12 лет, включающее ВДТ с лактулозой для выявления СИБР. СИБР верифицирован у 67% детей, имеющих в анамнезе антенатальные факторы риска и нарушения формирования кишечной микробиоты. Развитию СИБР в тонкой кишке у таких детей предшествует замедление/ускорение времени ороцекального транзита. СИБР у детей характеризуется отсутствием специфических клинических особенностей. Показана целесообразность превентивного использования ВДТ с лактулозой у детей на этапе выявления полноценного функционирования илеоцекального клапана и нарушений моторики ЖКТ, адекватная коррекция которых позволит снизить риск СИБР и недостаточности илеоцекального клапана.

*Ключевые слова:* синдром избыточного бактериального роста, микробиоценоз кишечника, дети, водородный дыхательный тест, гастроэнтерологическая патология.

The article presents results of research of children with gastroenterological pathology on presence of bacterial overgrowth syndrome (BOS) in small intestine by hydrogen breath test (HBT) with lactulose. Objective of the study – to determine the significance of HBT with lactulose for express diagnostics of BOS in children with pathology of gastrointestinal tract (GIT). Authors performed a comprehensive survey of 37 children 3–12 years old, including HBT with lactulose, for diagnostic of BOS. BOS was verified in 67% of children with a history of antenatal risk factors and impaired formation of intestinal microbiota. Development of BOS in small intestine in these children is preceded by deceleration/acceleration of orocecal transit time. BOS in children characterized by a lack of specific clinical features. The article explains appropriateness of the preventive HBT with

### Контактная информация:

Литяева Людмила Алексеевна – д.м.н., проф.  
каф. эпидемиологии и инфекционных болезней  
ГБОУ ВПО ОрГМА МЗ РФ  
Адрес: Россия, 460000, г. Оренбург,  
ул. Советская, 6  
Тел.: (3532) 56-02-53, E-mail: lityaeva@yandex.ru  
Статья поступила 19.12.14,  
принята к печати 24.06.15.

### Контактная информация:

Lityaeva Lyudmila Alexeyevna – Ph.D., Prof. of  
Epidemiology and Infectious Diseases Department,  
Orenburg State Medical University  
Address: Russia, 460000, Orenburg,  
Sovetskaya str., 6  
Tel.: (3532) 56-02-53, E-mail: lityaeva@yandex.ru  
Received on Dec. 19, 2014,  
submitted for publication on Jun. 24, 2015.

**lactulose in children at risk at the stage of identifying the full functioning of the ileocecal valve and gastrointestinal motility disorders, that with adequate correction will reduce risk of BOS and the ileocecal valve insufficiency.**

**Keywords:** *bacterial overgrowth syndrome, intestinal microbiocenosis, children, hydrogen breath test, gastroenterological pathology.*

Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) продолжают занимать одно из ведущих мест в структуре заболеваемости у детей и не имеют тенденции к снижению. Это во многом обусловлено увеличением контингента детей с нарушениями микробиоты кишечника как на этапе ее формирования, так и в результате перенесенных острых кишечных инфекций (ОКИ).

Изменения кишечного микробиоценоза, как правило, сопровождаются нарушениями основных физиологических механизмов (уровень pH в желудке, состоятельность анатомических сфинктеров, активность протеолитических ферментов, холерез, моторика тонкой кишки и структурная целостность ЖКТ), что приводит к развитию синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР), характеризующегося повышением не только количества микроорганизмов, но и изменением их спектра со сдвигом в сторону грамотрицательных бактерий и анаэробов, который может проявляться широким спектром клинических симптомов от незначительных и неспецифических до тяжелых проявлений синдрома мальабсорбции [1–3].

Верификация СИБР с помощью посева кала для оценки микробного пейзажа кишечника является малоинформативной, так как даже правильное проведение исследования может дать представление лишь о 12–15 представителях типизируемых бактерий. В этой связи «золотым стандартом» в диагностике СИБР считается аспирация содержимого тонкой кишки с последующим посевом на питательную среду. Однако этот метод инвазивный, дорогостоящий и может быть недостоверным из-за того, что избыточный бактериальный рост может затрагивать наиболее дистальные участки тонкой кишки, которые находятся вне пределов досягаемости инструментария. Это определило необходимость внедрения альтернативных методов диагностики СИБР.

Одним из информативных и неинвазивных методов, принятых на Римском консенсусе (2008) и рекомендованных международными экспертами для клинической практики, являются водородные дыхательные тесты (ВДТ), ставшие первой линией обследования на СИБР для ориентировочного представления о степени бактериального обсеменения тонкой кишки [4–6].

Водород является продуктом жизнедеятельности анаэробных бактерий, заселяющих кишечник. Усиление его выделения свидетельствует о том, что часть поглощенных углеводов и протеинов не всасывается или не переваривается слизистой оболочкой тонкой кишки и используется бактериальными колониями толстой кишки для

брожения с выделением водорода. Часть этого водорода всасывается в кровь и транспортируется в легкие, концентрация которого в выдыхаемом воздухе отражает количество бактерий и их метаболическую активность в кишечнике. Время, за которое концентрация водорода повышается, указывает на отдел кишечника, в котором происходят процессы ферментации. Определение этих показателей лежит в основе ВДТ.

Цель исследования: определить информативность применения ВДТ с лактулозой для экспресс-диагностики СИБР у детей с патологией ЖКТ.

### Материалы и методы исследования

Проведено обследование 37 детей в возрасте 3–12 лет, составивших основную группу и наблюдавшихся в ООО Медицинский центр «Диметра» г. Оренбурга.

Использовали копрологическое, микробиологическое исследование фекалий, анализ кала на наличие паразитов, кишечные инфекции были исключены с помощью трехкратного бактериологического анализа фекалий, трехкратное обследование по методу Т.И. Авдюхиной на лямблиоз, УЗИ внутренних органов, а также проанализированы карты их развития (форма № 112).

Для выявления СИБР использован ВДТ с лактулозой (дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы, не расщепляется в желудке и тонкой кишке, метаболизируется в толстой кишке кишечными бактериями), имеющей неограниченный доступ к бактериям всех отделов пищеварительного тракта. Исследование проводили на приборе Gastrolyzer-2, производства Bedfont scientific LTD (Великобритания). За 12 ч до исследования детям запрещали прием пищи для минимизации базовой экскреции водорода. Тест проводили натощак, измеряли исходную концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе, затем через каждые 20 мин в течение 3 ч после пероральной нагрузки раствором лактулозы (1 г/кг, не более 20 г) в 100 мл воды. Использовали препарат Дюфалак, содержащий лактулозу 667 мг в 1 мл. Концентрацию водорода измеряли в показателях ppm. 12 пациентам изначально был проведен ВДТ с использованием глюкозы (группа сравнения), оказавшийся у всех них малоинформативным, что, возможно, было связано с тем, что в отличие от лактулозы глюкоза позволяет оценить избыточный рост только в проксимальных отделах тонкой кишки, в связи с чем этим детям повторно был проведен ВДТ с лактулозой, и они были включены в состав основной группы.

Критериями СИБР были: увеличение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе (>15 ppm) в течение первых 30–60 мин исследования и ускорение «пика» его нарастания. Повышение концентрации

водорода как минимум на 10 ppm даже при отсутствии клинических проявлений также расценивалось как положительное [1].

Ровная кривая на протяжении 3 ч исследования с возможными отклонениями не более чем на 5 ppm считалась нормой.

Статистическая обработка полученных результатов проведена методом вариационной статистики с вычислением средней ( $M$ ), ошибки средних арифметических величин ( $m$ ). Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента, значимость различий принимали за достоверную при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Возрастной состав обследованных детей был следующим: 3 года – 5 детей, 5 лет – 4, 6 лет – 7, 9 лет – 8, 11 лет – 5, 12 лет – 8 детей. Девочек – 21, мальчиков – 16.

Причинами обращения были периодические боли в животе (75%), запоры (25%), избыточная прибавка веса (25%), «овечий» кал (20%), изжога (20%), жидкий непереваренный стул (20%), вздутие живота (20%), тяжесть в желудке (8%), неприятный запах изо рта (8%), кишечные колики (8%), сниженный вес (8%), затрудненная дефекация (8%), кислый привкус во рту (8%), урчание в животе (8%), частые ацетонемические приступы (8%).

Все обследованные дети были из группы диспансерного наблюдения у гастроэнтеролога с диагнозами: хронический поверхностный гастрит (42%), реактивная панкреатопатия (37%), функциональный запор (25%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (20%), холецистит (18%), дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП) (12%), хронический колит (7%). Часть из них (33%) состояла также на диспансерном учете и у эндокринолога по поводу экзогенно-конституционального ожирения I (69%) и II (31%) степени.

Ретроспективный анализ показал, что у большинства матерей в период беременности регистрировались антенатальные факторы риска: токсикоз I триместра беременности (73%) ( $p < 0,001$ ), угроза прерывания (43,7%), анемия (64%) ( $p < 0,005$ ), гестоз (61%) ( $p < 0,005$ ), хроническая внутриутробная гипоксия плода (ХВГП) (62%) ( $p < 0,005$ ), многоводие (23%), фетоплацентарная недостаточность (ФПН) (19%). Помимо этого, у части беременных имела место патология урогенитального тракта: хронический пиелонефрит (25%), неспецифический вульвовагинит (57%), цистит (12%) (рис. 1).

Экстрагенитальная патология матерей была представлена хроническим гастритом (48%), холециститом (15%), ДЖВП (11%). Роды у большинства женщин были физиологические, в срок 39–40 недель (75%), у 7% – на сроке 37 недель, у 18% – путем кесарева сечения.

Послеродовый период почти у  $1/3$  матерей протекал неблагоприятно: субинволюция матки (33%), мастит (6%), антибиотикотерапия (3%).

Все дети родились с нормальными пока-

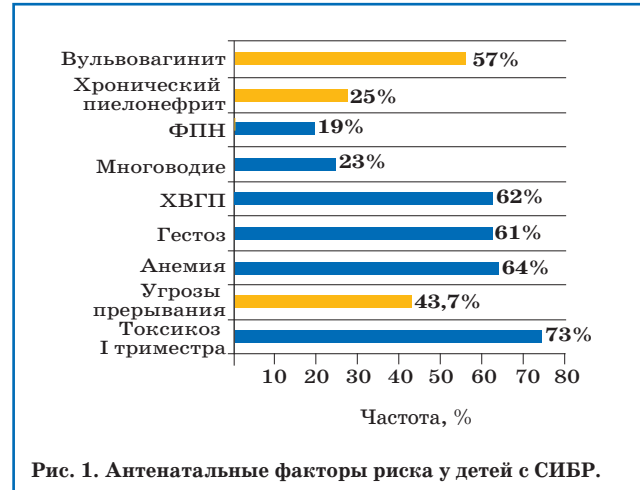


Рис. 1. Антенатальные факторы риска у детей с СИБР.

зателями физического развития (масса тела  $3500 \pm 200$  г, рост  $54 \pm 2$  см) с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов (69%), 8/8 баллов (31%), были приложены к груди в первые сутки и находились на совместном пребывании с матерью. У  $1/3$  из них (36%) регистрировалась конъюгационная желтуха. Выписаны из роддома преимущественно на 5-е сутки (92%), на 6-е сутки (8%) – по причине субинволюции матки у матери.

В первый месяц жизни у  $1/3$  детей отмечались беспокойное поведение, вздутие и урчание в животе, при этом нарушений характера стула у них не было. Ко 2–3-му месяцу количество детей с подобными жалобами возросло до 75% и сопровождалось у большинства из них (64%) разжижением и непереваренностью стула с прозрачной слизью. У большей части детей (75%) отмечались боли в животе. У 20% из них регистрировалась склонность к запорам, у 5% стул был 1–2 раза в сутки, кашицеобразным, без патологических примесей.

На грудном вскармливании до 1 года были 58% обследованных, 42% – на искусственном с 4–6 месяцев.

Следует отметить частоту встречаемости инфекционно-воспалительных заболеваний: неоднократные ОКИ почти у половины из них (47%), частые ОРВИ (88%), у девочек – неспецифические вульвовагиниты (78%), синехии малых половых губ (44%); ветряная оспа (72%).

Исследования микробиоты кишечника в первый год жизни выявили нарушения становления нормофлоры (снижение количественного уровня бифидо- и лактобактерий ниже  $10^6$  КОЕ/г) с пролиферацией различных представителей условно-патогенной флоры (УПФ) (превышающей диагностический титр более  $10^6$  КОЕ/г), наиболее частыми из которых были аэробные грамотрицательные бактерии: *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Citrobacter spp.*, нередко в ассоциации с грамположительными кокками – *Staphylococcus spp.*

Все обследованные дети первых 2 лет жизни, имеющие неблагоприятное течение внутриутробного периода и нарушения формирования кишечной микробиоты, были отнесены в группу риска по развитию СИБР.



Состояние детей на момент осмотра было удовлетворительным. Кожные покровы были обычного цвета, умеренной влажности. У 33% из них отмечалась избыточная масса тела (индекс массы тела (ИМТ)= $33,5 \pm 2,8$  кг/м<sup>2</sup>) с отложением жира преимущественно на животе (толщина жировой складки  $8 \pm 2$  см).

Почти у всех детей у корня языка отмечалась обложенность белым налетом. При пальпации живота у 50% отмечалась болезненность в околопупочной области, у 27% – в зоне Шоффара, у 16% – болезненность и уплотнение сигмовидной кишки.

У большинства детей стул был регулярным (75%), причем у 1/4 из них (18%) – стул был 3 и более раз в сутки, кашицеобразным, непереваренным. У части детей (25%) отмечались постоянные запоры, у некоторых – с затрудненной дефекацией (8%), «овечьим» характером каловых масс у 20%.

При копрологическом исследовании у большинства детей (78%) были выявлены стеато- и амилорея, у 25% – признаки воспаления (слизь, лейкоциты), у 16% – трипельфосфаты+++.

Анализ кала на яйца глистов у всех обследованных был отрицательным. У 27% ранее был лямблиоз кишечника, с положительной динамикой и подтверждением снижения титра антител в повторном анализе ИФА.

Части детей (37%) проводилось УЗИ, по заключению которого были выявлены признаки диффузных реактивных изменений поджелудочной железы, дисфункции желчного пузыря.

Результаты микробиологических исследований фекалий на момент обследования детей вновь выявили дефицит бифидофлоры (69%) ( $p < 0,05$ ), синдром атипичных эшерихий (64%) ( $p < 0,05$ ) и их сочетание на фоне превалирования различных аэробных грамотрицательных и грамположительных условно-патогенных бактерий (УПБ), нередко с их ассоциативным ростом. В спектре УПБ по-прежнему преобладали аэробные грамотрицательные бактерии: *Klebsiella spp.* (33%), *Proteus spp.* (17%), *Enterobacter spp.* (11%), *Citrobacter spp.* (10%) в сочетании с аэробной грамположительной флорой: *Staphylococcus spp.* (66%) ( $p < 0,05$ ), *Enterococcus spp.* (11%), *Streptococcus spp.* (9%).

Результаты проведенных ВДТ с лактулозой показали, что почти у всех детей (35) уровень водорода в выдыхаемом воздухе натоцак был в пределах нормы ( $2 \pm 2$  ppm). Однако у 2 пациентов при правильной подготовке к исследованию базальная концентрация водорода была высокой (8 и 9 ppm). У 1/3 (33%) из них уровень водорода в выдыхаемом воздухе в течение 90–100 мин был в пределах нормы и имел примерно одинаковое значение (ppm= $5 \pm 3$ ) и через 120 мин исследования стал повышаться (ppm= $12 \pm 2$ ). Это свидетельствует о нормальной скорости ороцекального транзита и расщеплении лактулозы в толстом отделе кишечника (рис. 2). Следует отметить, что в период проведения теста дети никаких жалоб не предъявляли.

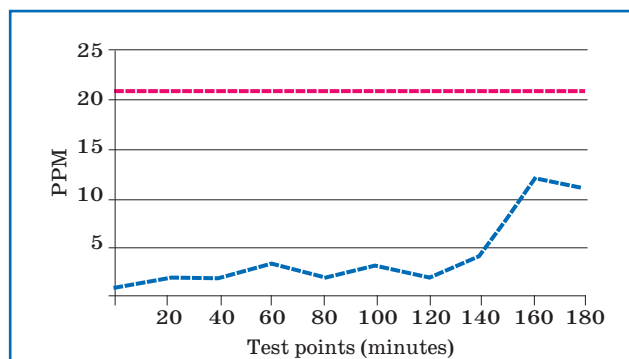


Рис. 2. Вариант нормы ВДТ с лактулозой у детей.

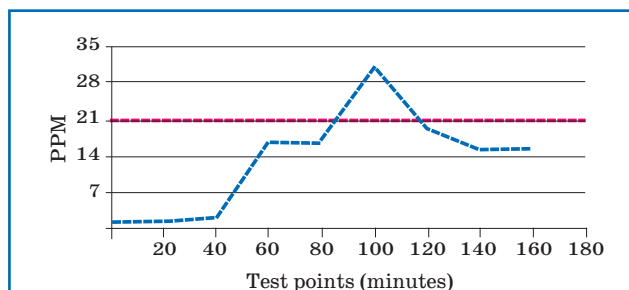


Рис. 3. Результат ВДТ с лактулозой у детей с СИБР.

У 2/3 детей (77%) ( $p < 0,005$ ) повышение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе ( $> 10$  ppm) начало регистрироваться уже к концу первого часа и достигло пика к концу второго часа, и только в начале третьего часа (140-я минута) концентрация водорода в выдыхаемом воздухе стала уменьшаться. Это свидетельствует об избыточном обсеменении тонкой кишки микроорганизмами и расщеплении лактулозы бактериями в этом отделе кишечника (рис. 3).

Следует отметить, что во время проведения ВДТ некоторые пациенты отмечали дискомфорт: повышенное газообразование и флатуленцию (25%), вздутие живота (20%), появление диареи (20%), слабость (8%). У 20% субъективно никаких жалоб не было.

Сочетание у этих детей подъема уровня водорода на 60-й минуте проведения теста более чем на 10 ppm от исходного и дальнейший подъем кривой на 90–120-й минутах, сопровождающийся жалобами на вздутие, боль и урчание в животе, болезненность при пальпации в правой подвздошной области, свидетельствовали о том, что содержимое толстой кишки забрасывается в тонкую, т.е. имеет место нарушение функции илеоцекального клапана с развитием рефлюкс-илеита.

### Заключение

Таким образом, результаты проведенных исследований детей дошкольного и младшего школьного возраста с патологией ЖКТ показали высокую информативность ВДТ с лактулозой в диагностике СИБР в тонкой кишке, точно отражая концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе, время ороцекального транзита пищи и полноценность функционирования илеоцекального клапана (в отличие от ВДТ с глюкозой, показавшей у этой категории детей недостаточную информативность).

СИБР в тонкой кишке у этих детей характеризовался нарушениями кишечной микробиоты с увеличением количественного уровня различных аэробных грамотрицательных бактерий ( $>10^5$  КОЕ/г) и анаэробов и не выявил специфических клинических особенностей.

СИБР в тонкой кишке диагностировался преимущественно у детей с нарушениями кишечной микробиоты на этапе ее формирования, триггерами для развития которых послужили антенатальные факторы риска, наиболее частыми из них были токсикоз I триместра беременности, угроза прерывания, ХВГП, гестоз, анемия у матерей.

Развитию СИБР в тонкой кишке у таких детей предшествует замедление/ускорение времени ороекального транзита пищи – предикторов развития СИБР.

Высокий риск развития СИБР в тонкой кишке у детей с патологией ЖКТ определяет целесообразность превентивного проведения ВДТ с лактулозой и при необходимости адекватной терапии на этапе нарушений моторики ЖКТ и полноценного функционирования илеоцекального клапана, что позволит снизить риск развития СИБР в тонкой кишке и недостаточности илеоцекального клапана.

### Литература

1. Ледоховски М. Методическое пособие «Водородные дыхательные тесты». Иннсбрук: Академия, 2008: 58.
2. Плотникова Е.Ю., Борщ М.В., Краснова М.В., Баранова Е.Н. Некоторые аспекты диагностики и лечения синдрома избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки в клинической практике. Лечащий врач. 2013; 2: 26–31.
3. Передирый В.Г., Ткач С.М., Сизенко А.К., Швеиц О.В. Клиническое применение водородных дыхательных тестов в гастроэнтерологии. Гастроэнтерология. 2010; 4 (54): 26–33.

4. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, et al. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy. Am. J. Gastroenterol. 2008; 103: 2031–2035.
5. Saad R, Chey W. Breath tests for gastrointestinal disease the real deal or just a lot of hot air? Gastroenterology. 2007; 133: 1763–1766.
6. Shar ED, Basseri RJ, Chong K, Pimentel M. Abnormal breath testing in IBS A meta-analysis. Dig. Dis. Sci. 2010; 55 (9): 2441–2449.

© Коллектив авторов, 2015

Е.Б. Мачнева<sup>1</sup>, И.Н. Захарова<sup>1</sup>, И.С. Тарасова<sup>2</sup>, В.М. Чернов<sup>2</sup>, С.И. Лазарева<sup>3</sup>

## СРЕДНЕЕ СОДЕРЖАНИЕ ГЕМОГЛОБИНА В РЕТИКУЛОЦИТЕ – ТОЧНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ПОДРОСТКОВ

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ; <sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ; <sup>3</sup>ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 133 ДЗМ, Москва, РФ

Е.В. Machneva<sup>1</sup>, I.N. Zakharova<sup>1</sup>, I.S. Tarasova<sup>2</sup>, V.M. Chernov<sup>2</sup>, S.I. Lazareva<sup>3</sup>

## AVERAGE CONTENT OF HEMOGLOBIN IN RETICULOCYTE – ACCURATE IRON DEFICIENCY INDICATOR IN ADOLESCENTS

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education; <sup>2</sup>Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev; <sup>3</sup>City Children's clinic № 133, Moscow, Russia

### Контактная информация:

**Захарова Ирина Николаевна** – д.м.н., проф., заслуженный врач Российской Федерации, зав. каф. педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, главный педиатр Центрального федерального округа РФ  
**Адрес:** Россия, 123480, г. Москва, ул. Героев-Панфиловцев, 28  
**Тел.:** (495) 496-52-38,  
**E-mail:** zakharova-rmapo@yandex.ru  
 Статья поступила 6.10.15, принята к печати 19.10.15.

### Contact Information:

**Zakharova Irina Nikolaevna** – Ph.D., Prof., Honored Doctor of the Russian Federation, Head of Pediatrics Department, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Chief Pediatrician of the Central Federal District  
**Address:** Russia, 123480, Moscow, Heroev Panfilovzev str., 28  
**Tel.:** (495) 496-52-38,  
**E-mail:** zakharova-rmapo@yandex.ru  
 Received on Oct. 6, 2015, submitted for publication on Oct. 19, 2015.