

СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА ТОНКОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИЕМЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ И БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ АТРОФИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ

Логинов В.А., Мишушкин О.Н.

ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ, Москва

УДК: 616.33-002.2:616-078

Резюме

Обследовано две группы пациентов: страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и длительно принимающих ингибиторы протонной помпы и больных хроническим атрофическим гастритом со сниженной кислотообразующей функцией желудка. Пациенты обследованы на наличие синдрома избыточного бактериального роста с использованием водородного дыхательного теста, оценена частота его выявления, проанализированы данные ВДТ при СИБР до и после терапии.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, водородный тест, хронический атрофический гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы.

СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА ТОНКОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИЕМЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ И БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ АТРОФИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ

Loginov V.A., Minushkin O.N.

Обследовано две группы пациентов: страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и длительно принимающих ингибиторы протонной помпы и больных хроническим атрофическим гастритом со сниженной кислотообразующей функцией желудка. Пациенты обследованы на наличие синдрома избыточного бактериального роста с использованием водородного дыхательного теста, оценена частота его выявления, проанализированы данные ВДТ при СИБР до и после терапии.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, водородный тест, хронический атрофический гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы.

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке (Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome) – патологическое состояние, в основе которого лежит повышенная контаминация тонкой кишки (более 10⁵ КОЕ /мл аспирата) флорой нижележащих отделов «кишечной» трубки, либо фекальной микрофлорой, с появлением той или иной симптоматики. Следует отметить, что СИБР не является нозологической формой, а характеризует функциональное состояние кишечной флоры.

В нормальных условиях в проксимальном отделе тощей кишки в основном обитают лактобактерии, энтерококки и грамположительные аэробы (представители бактериальной флоры ротоглотки). Концентрация их обычно не превышает 10⁴ КОЕ/мл. В дистальном отделе подвздошной кишки концентрация бактерий обычно достигает 10⁵ КОЕ/мл и они, как правило, являются представителями толстокишечной флоры.

Типичная клиническая симптоматика для СИБР несвойственна, поэтому думать о развитии у больного избыточного бактериального роста в тонкой кишке необходимо на основании появления симптомов, несвойственных исходной патологии, либо при инструментальном определении СИБР при патологии, способствующей его развитию.

На основании изучения тонкокишечной микрофлоры в тонкой кишке выделяют три степени выраженности СИБР:

- I – увеличение аэробной нормальной кишечной микрофлоры (>10⁵–10⁶ КОЕ/г);
- II – увеличение аэробной нормальной кишечной микрофлоры и появление анаэробных бактерий (>10⁶–10⁷ КОЕ/г);
- III – преобладание анаэробной флоры (обсемененность на уровне 10⁹ КОЕ/г и более).

К наиболее частым причинам развития СИБР относятся:

- внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы [1, 2, 3];
- цирроз печени [4];
- неалкогольный стеатогепатит [5];
- болезни кишечника (болезнь Крона, дивертикулярная болезнь, язвенный колит);
- хирургические вмешательства на тонкой кишке;
- моторные расстройства кишечника с поражением нейромышечного аппарата [6];
- иммунодефицитные состояния;
- ахлоргидрия различного происхождения (атрофия слизистой оболочки желудка, длительное использование ИПП) [7];
- опухоли кишечника и мезентериальных лимфатических узлов [3].

Распространенность СИБР в популяции неизвестна. Это объясняется тем, что пациенты часто не обращаются к врачу. Общепринятые методы обследования не всегда способны выявить данный синдром, к тому же избыточ-

ный бактериальный рост часто протекает бессимптомно, либо проявляется исключительно «неспецифическими» симптомами, наличие которых может быть отнесено к основному заболеванию.

Анализ отечественной и зарубежной литературы позволяет сделать следующие выводы о частоте встречаемости СИБР:

- при наличии хронической внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы СИБР встречается у 40-60% больных [1,2,3];
- у больных с патологией толстой кишки СИБР встречается у 39-90% больных [6,8,9];
- при циррозе печени СИБР встречается у 49% больных [4];
- частота развития СИБР увеличивается с возрастом [10].

В последнее время отмечается значительный рост больных, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), которая стала наиболее частым заболеванием пищеварительной системы [11, 12]. Распространенность ГЭРБ в настоящее время составляет 40–60% [13, 14, 15, 16, 17]. Современная терапия ГЭРБ предполагает использование препаратов, снижающих кислотопродукцию. Наиболее эффективными из них являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) [18]. Продолжительность лечения ИПП определяется формой и стадией заболевания. При эндоскопически негативной форме – не менее 4-8 недель, а при эндоскопически позитивной (эрозивной форме) и пищеводе Барретта – длительность терапии может достигать нескольких лет. Эти препараты имеют высокий профиль безопасности применения, однако в последние годы накоплены данные о возможном развитии нежелательных явлений, связываемых с длительным приемом ИПП.

Наличие в желудке агрессивной кислой среды не только обеспечивает участие в пищеварении, но и играет роль кислотного барьера в обезвреживании микроорганизмов, попадающих в желудок. Благодаря этому предотвращается их попадание в нижележащие отделы «кишечной трубки».

Таким образом, состояния, сопровождающиеся снижением кислотопродуцирующей функции желудка и снижением барьерной функции «кислотного барьера», являются одной из причин нарушения микробиоценоза тонкой кишки, так как при гипо или анацидных состояниях внутрижелудочная среда способствует развитию бактериальной контаминации тонкой кишки [7]. Избыточное микробное заселение тонкой кишки способствует формированию патологии органов, анатомо-функционально связанных с начальными отделами тонкой кишки (дуоденум – билиарное дерево – протоки поджелудочной железы) через механизм повышения внутрипросветного давления с нарушением пассажа по билиарно-панкреатическим протокам. Это в свою очередь не может не отразиться и на «исходной» патологии. Это требует своевременной диагностики СИБР и, при необходимости,

медикаментозной коррекции качественного и количественного состава микробиоты тонкой кишки.

В настоящее время, наиболее ценными в диагностике СИБР являются водородные дыхательные тесты, позволяющие определить концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе [5, 6, 7], что позволяет ориентировочно судить о степени бактериальной контаминации тонкой кишки.

Отдельные аспекты методики проведения подобных тестов не стандартизированы, поэтому изучение эффективности существующих, разработка и/или усовершенствование новых тестов продолжается во всем мире [20].

В 2008 г. был принят Римский консенсус по водородным тестам, в котором изложены рекомендации относительно показаний, методики проведения водородных дыхательных тестов (ВДТ) для диагностики заболеваний органов пищеварительной системы [21]. Метод относительно дешев и прост, однако его использование осложняет тот факт, что немногие специалисты знакомы с ним и его возможностями в диагностике СИБР.

При использовании ВДТ с нагрузкой лактулозой графики, демонстрирующие концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе при норме и патологии, отличаются:

- в норме – при отсутствии бактериальной контаминации тонкой кишки лактулоза не разлагается и подвергается брожению только при достижении толстой кишки;
- при патологии – отмечается появление более раннего по сравнению с нормой пика нарастания концентрации водорода в выдыхаемом воздухе за счет брожения лактулозы в верхних отделах тонкой кишки, что может указывать на наличие избыточного бактериального роста в ней (рис. 1).

Учитывая важность диагностики СИБР, для оценки его влияния на клинические проявления, а также для формирования адекватной терапии, изучены частота развития СИБР у больных хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) с пониженной секреторной функцией и у больных ГЭРБ, длительно принимающих ИПП.

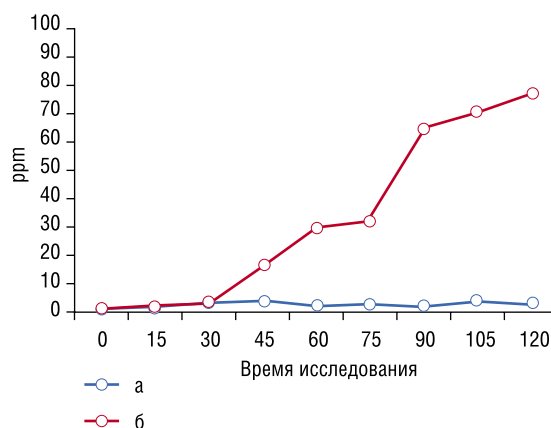


Рис. 1. График нарастания концентрации водорода в выдыхаемом воздухе в норме (а) и при СИБР (б)

Обследовано две группы пациентов:

1. 40 больных [11 (27,5%) мужчин и 29 (72,5%) женщин, средний возраст составил 73 ± 4 года] со сниженной кислотообразующей функцией желудка – диагноз поставлен на основании морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка (СОЖ) и проведения рН-метрии, при которой у всех больных выявлена гипоацидность.
2. 60 больных [32 (53,3%) мужчин и 28 (46,7%) женщин, средний возраст $58 \pm 2,1$ года], страдающих и длительно принимающих ИПП – в среднем 17 месяцев и не имевших избыточного бактериального роста исходно, на момент начала терапии ИПП.

Исключались из исследования больные, принимавшие пробиотические или антибактериальные препараты за 3 месяца до первичного тестирования; перенесшие колоноскопию или принимающие слабительные препараты.

Обследование больных включало:

- 1) анкетирование (жалобы, объективные данные, сопутствующая патология и др.);
- 2) ЭГДС;
- 3) эндоскопическая рН-метрия;
- 4) водородный дыхательный тест с нагрузкой лактулозой.

Водородный дыхательный тест проводился на аппарате «Gastrolyzer», (Bedfont Scientific Ltd, Великобритания) с нагрузкой лактулозой в объеме 20 г (30 мл препарата дюфалак, Abbott), после 12 часового голодания. Накануне исследования пациенты соблюдали диету, во время проведения исследования и до него запрещалось курение. Наблюдение за пациентами проводилось в течение 120 минут с измерением уровня градиента водорода (ppm) через каждые 15 минут.

Критериями наличия СИБР у больных считалось возрастание концентрации водорода в выдыхаемом воздухе на 12 ppm от исходного уровня или повышение уровня градиента водорода выше 20 ppm за 90 минут исследования ВДТ.

В ходе обследования были получены результаты, значительно превышающие диагностический порог и требующие разделения. Это заставило нас использовать классификацию, предложенную отечественными исследователями [22]:

- 1) повышение от 20 ppm до 50 ppm,
- 2) повышение от 50 до 100 ppm,
- 3) повышение более 100 ppm.

Так как уровень выделяемого водорода повышается при увеличении степени микробной обсемененности тонкой кишки, то разные степени повышения водорода соответствуют разной степени СИБР.

Из 40 больных 1ой группы у 23 человек (57,5%) выявлен СИБР – 9 (39,1%) мужчин и 14 (60,9%) женщин.

Из 60 больных 2ой группы СИБР выявлен у 37 человек (61,6%) – 20 (54,0%) мужчин и 17 (46,0%) женщин.

Анализ клинических проявлений в обеих группах позволил выделить специфические жалобы, которые наиболее часто предъявляли пациенты с СИБР (табл. 1).

По результатам ВДТ с нагрузкой лактулозой у больных 1-ой группы (ХАГ) в 57,5% случаев диагностирован СИБР, что позволяет сделать вывод о значительной роли гипоацидных состояний в формировании СИБР. Высокий процент обнаружения СИБР обосновывает необходимость его лечения. Также было проведено распределение больных обеих групп в зависимости от степени повышения водорода в выдыхаемом воздухе (табл. 3).

Среди пациентов 2-ой группы (ГЭРБ) отмечено, что клинические проявления начинают фиксироваться с началом развития СИБР и с увеличением длительности приема ИПП интенсивность их усиливается (табл. 2). Появление и нарастание диареи является показанием к изучению микробного спектра толстой кишки. При развитии нарушения микробного состава кишки и усиления газообразования повышается внутрибрюшное давление, возникает вновь и/или усиливается регургитация, рецидивирует клиника ГЭРБ. Это является показанием подключения дополнительных медикаментов к терапии СИБР (антибактериальных и противовоспалительных). Распределение больных по длительности приема ИПП демонстрирует увеличение степени повышения выделения водорода в выдыхаемом воздухе в более ранние сроки, что свидетельствует об усилении выраженности СИБР при удлинении времени приема ИПП (табл. 4).

Высокая частота регистрации СИБР в группах, наличие жалоб и их нарастание с течением времени обусловило необходимость проведения коррекции избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

Табл. 1. Жалобы и их частота у пациентов с СИБР

Жалобы	Вздутие живота	Диарея	Дискомфорт/боли внизу живота
Группа 1 (ХАГ)	20 (60%)	16 (45%)	11 (30%)
Группа 2 (ГЭРБ)	35 (58,3%)	25 (41,7%)	38 (63,3%)

Табл. 2. Частота регистрации СИБР у больных ГЭРБ на разных сроках приема ИПП

Длительность приема ИПП	1 месяц	6 месяцев	14 месяцев
Наличие СИБР, N (%)	5 (8,3%)	13 (21,7%)	37 (61,6%)

Табл. 3. Распределение больных обеих групп по степени повышения уровня водорода в выдыхаемом воздухе

Степень повышения водорода	Группа 1 (ХАГ)	Группа 2 (ГЭРБ)
1 степень	10(43,4%)	18(48,6%)
2 степень	8(34,9%)	12(32,4%)
3 степень	5(21,7%)	7(18,9%)

Табл. 4. Распределение больных ГЭРБ в зависимости от степени повышения ВДТ и длительности приема ИПП

Степень СИБР	Длительность приема ИПП					
	до 6 месяцев		6–12 месяцев		более 12 месяцев	
	п	%	п	%	п	%
1 степень	4	10,8	7	18,9	18	48,6
2 степень	1	2,7	4	10,8	12	32,5
3 степень			2	5,4	7	18,9
Итого	5	13,5	13	35,1	37	100

С целью коррекции СИБР больным проведено лечение антибактериальным препаратом рифаксимин (Альфа Нормикс, Alfa Wassermann S.p.A, Италия) в дозе 800 мг/сутки, длительностью 7 суток. Надо отметить, что большинство жалоб купировано к концу первой недели приема препарата. После лечения у больных повторно оценивались жалобы и проводился ВДТ для оценки эффективности терапии.

В ходе анализа изменений клинических проявлений на фоне терапии рифаксимином у больных 1-ой группы выявлено, что после 7 дней лечения наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения интенсивности симптомов: до лечения жалобы на боли в области живота предьявляли 11 (47,8%) человек, на метеоризм – 20 (86,9%), на диарею – 16 (69,5%), после лечения боли уменьшились у 7 (30,4%), метеоризм — у 15 (65,2%), диарея — у 10 (43,5%). У больных 2-ой группы на 8 сутки после лечения наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения интенсивности симптомов: до лечения жалобы на боли в области живота предьявляли 38 (63,3%) человек, на метеоризм – 35 (58,3%), на диарею – 25 (41,7%), после лечения боли уменьшились у 33 (55%), метеоризм — у 31 (51,7%), диарея — у 23 (38,3%) (табл. 5).

Соответствующая динамика наблюдалась и при повторном проведении водородного теста (табл. 6). В группе 1 у 9 из 23 больных (39,2%) показатели водородного дыхательного теста нормализовались, у 5 (21,7%) снизились с 3-й до 2-й степени, у 2 (8,7%) — с 3-й степени до 1-й и у 7 (30,4%) уровни водородного теста не изменились. В группе 2 у 22 из 37 больных (59,5%) показатели водородного дыхательного теста нормализовались, у 7 (18,9%) снизились с 3-й до 2-й степени, у 8 (21,6%) — со 2-й степени до 1.

Выводы

1. У больных ХАГ на фоне сниженной кислотопродуцирующей функции, и у больных ГЭРБ, длительно принимающих ИПП, развивается СИБР, нарастающий по мере увеличения длительности приема ИПП и утяжеляющий течение основного заболевания.
2. Появление клинических симптомов СИБР требует проведения дополнительного обследования (ВДТ) и медикаментозной коррекции.

Табл. 5. Динамика жалоб у больных обеих групп после терапии рифаксимином в дозе 800 мг/сутки

Жалобы	Группы			
	Группа 1 (ХАГ)		Группа 2 (ГЭРБ)	
Лечение	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Метеоризм/ Вздутие	20(60%)	5(21,7%)	35(58,3%)	4(6,7%)
Диарея	16(45%)	6(26,1%)	25(41,7%)	2(3,3%)
Боли в животе	11(30%)	4(17,4%)	38(63,3%)	5(8,3%)

Табл. 6. Частота отклонений от нормальных значений ВДТ до и после лечения

Частота отклонений от нормальных значений	Группы			
	Группа 1 (ХАГ)		Группа 2 (ГЭРБ)	
Лечение	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Нормальный показатель	–	9 (39,2%)	–	22 (59,5%)
1 степень	10(43,4%)	5(21,7%)	18(48,6%)	8(21,6%)
2 степень	8(34,9%)	5(21,7%)	12(32,4%)	7(18,9%)
3 степень	5(21,7%)	4 (17,4%)	7(18,9%)	–

3. Терапия рифаксимином в дозе 800 мг/сутки на протяжении 7 дней является недостаточно эффективной для коррекции СИБР, так как только у 39,2% группы 1 и у 59,5% больных группы 2 при проведении контрольного ВДТ отмечается нормализация показателя водорода в выдыхаемом воздухе.
4. Водородный тест является адекватным методом диагностики СИБР у больных ХАГ со сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка.

Литература

1. Dominguez–Munoz J.E. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. // Curr. Gastroenterol Rep. – 2007.
2. Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника. Взгляд на проблему. // Фарматека. – 2009. – №2. – С. 5–12.
3. Pande C., Kumar A., Sarin S.K. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease // Aliment Pharmacol Ther. – 2009. – Vol. 29(12). – P. 1273–1281.
4. Singh, V. V., Toskes, P. P. Small Bowel Bacterial Overgrowth: Presentation, Diagnosis, and Treatment // Curr Treat Options Gastroenterol. – 2004. – Vol. 7(1). – P. 19–28.
5. Khoshini R., Dai S.C., Lezcano S., Pimentel M. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth // Dig. Dis. Sci. – 2008. – Vol. 56, N 3. – P. 1443–1454.
6. Lombardo L., Foti M., Ruggia O., Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 8(6). – P. 504–508.
7. Carrara M., Desideri S., Azzurro M., Bulighin G.M., Di Piramo D., Lomonaco L., Adamo S. Small intestine bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2008. – Vol.12(3). – P. 197–202.
8. Lin H.C. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. // JAMA. – 2004. – Vol.292(7). – P. 852–858.
9. Almeida J.A., Kim R., Stoita A., McIver C.J., Kurtovic J., Riordan S.M. Lactose malabsorption in the elderly: role of small intestinal bacterial overgrowth. // Scand. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol.43(2). – P. 146–154.

10. Исаков В.А. Эпидемиология ГЭРБ: восток и запад // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Специальный выпуск. – 2004. – № 5. – С. 2–6.
11. Lim L.G., Ho K.Y. Gastroesophageal reflux disease at the turn of millennium // World. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 9, No. 10. – P. 2135–2136.
12. Бурдули Н.М., Тадтаева Д.Я. Динамика показателей микроциркуляции, перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью под влиянием лазерной терапии // Лазерная медицина. – 2012. – № 4. – Т. 16. – С. 44–48
13. Вержбицкий Ф.Р., Циммерман Я.С. Интрагастральная рН-метрия и пути повышения ее информативности // Клини. медицина. – 1991. – № 10. – С. 100–102.
14. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Недостаточность кардии и рефлюкс-эзофагит // Рос. мед. журнал. – 1996. – № 5. – С. 11–14.
15. Козей Н.А. Диабетическая вегетопатия // Диабет образ жизни. – 1997. – № 4. – С. 12–14.
16. Маев И.В., Трухманов А.С. Неэрозивная рефлюксная болезнь // Рос. мед. журнал. – 2007. – № 3. – С. 40–45.
17. Лопина А.Д. Механизм действия ингибиторов протонного насоса. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – № 2. – С. 38–44.
18. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания // Поликлиника. – 2009. – № 2. – С. 38–40.
19. Передерий В. Г., Ткач С. М., Сизенко А. К., Швец О. В. Клиническое применение водородных дыхательных тестов в гастроэнтерологии // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4 (54). – С. 26–33.
20. Gasbarrini A., Corazza G.R., Gasbarrini G. et al. Methodology and indications of H2 breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference // Aliment. Pharmacol. Therapeut. – 2009. – Vol. 29, suppl. 1. – P. 1–49.
21. Мечетина Т.А., Ильченко А.А., Лычкова А.Э. Применение рифаксимина при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных, перенесших холецистэктомию. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – №3. – С. 93–100.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Логонов В.А.
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: maleus.manus@gmail.com