

Синдром избыточного бактериального роста: некоторые аспекты клиники и диагностики

В.А. Логинов, О.Н. Минушкин

ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

В настоящем обзоре освещается проблема достаточно новая, посвященная вопросам дисбиоза тонкой кишки. Появление флоры, не свойственной этому отделу кишечника, имеет отношение к формированию патологии или обострению уже имеющейся. Дана характеристика синдрома избыточного бактериального роста, освещены патогенез, диагностика. Авторы выражают надежду, что эта информация поможет в практической работе врача.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, водородные тесты.

The present review discusses quite a new problem of intestinal disbiosis. The growth of flora untypical for this or that part of intestines provokes the onset of pathological process or exacerbation of the existing one. Characteristics of excessive bacterial growth, its pathogenesis and diagnostics are described in the article as well. The authors expect that this information will help physicians in their practical work.

Key words: syndrome of excessive bacterial growth, hydrogen tests.

Синдром избыточного бактериального роста СИБР в тонкой кишке (*Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome*) – патологическое состояние, в основе которого лежит повышенная контаминация тонкой кишки (более 10^5 КОЕ /мл аспирата) фекальной микрофлорой, сопровождающееся синдромом хронической диареи и мальбсорбцией.

В норме в проксимальном отделе тощей кишки основными представителями микрофлоры являются лактобациллы, энтерококки, грамположительные аэробы (представители бактериальной флоры ротоглотки), концентрация которых обычно не превышает 10^4 КОЕ/мл. Дистальный участок подвздошной кишки является переходной зоной между обитателями тонкой и толстой кишки. Концентрация бактерий здесь обычно составляет до 10^5 КОЕ/мл, которые представлены энтеробактериями и другими колиформами. Необходимая естественная элиминация микроорганизмов из начальных участков пищеварительного тракта осуществляется с участием механизмов защиты, которые включают в себя: антеградную перистальтику (3-я фаза интердигестивного мигрирующего моторного комплекса), препятствующую адгезии проникших с пищей микроорганизмов; агрессивное действие желудочного сока, желчи и ферментов поджелудочной железы; защитные свойства слизи; герметичность илеоцекального клапана; местные факторы иммунной защиты, в частности секреторный иммуноглобулин А [1]. При нарушении или недостаточности защитных механизмов может возникать избыточная контаминация тонкой кишки грамположительными бактериями из верхних дыхательных путей, ротоглотки или за счет транслокации грамтрицательной фекальной флоры.

Таким образом, большинство авторов диагностическим критерием СИБР считают повышение

концентрации бактерий в аспирате проксимального отдела тощей кишки более 10^5 КОЕ/мл [1].

Этиология

К причинам развития СИБР относятся:

- внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы [2–4];
- цирроз печени [7];
- неалкогольный стеатогепатит [26];
- многие болезни кишечника (болезнь Крона, дивертикулез);
- хирургические вмешательства на тонкой кишке;
- моторные расстройства кишечника с поражением нейромышечного аппарата [8];
- иммунодефицитные состояния;
- ахлоргидрия различного происхождения (атрофия слизистой оболочки желудка, длительное использование ингибиторов протонной помпы (ИПП) [11];
- опухоли кишечника и мезентериальных лимфатических узлов [4].

Следует сделать акцент на том, что СИБР не является самостоятельной нозологической формой, а представляет собой состояние, которое осложняет течение какого-либо заболевания (состояния).

Эпидемиология

Распространенность СИБР в популяции неизвестна. Это связано с тем, что пациенты часто не обращаются к врачу, общепринятые методы обследования не всегда способны выявить данный синдром, к тому же избыточный бактериальный рост часто протекает бессимптомно либо проявляется исключительно неспецифическими симптомами, наличие которых может быть обусловлено основным заболеванием.

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 [2–4];
- среди больных с функциональными нарушениями кишечника СИБР встречается у 39–90% больных [5, 6, 8];
- у больных циррозом СИБР встречается в 49% случаев [7];
- частота выявления СИБР зависит от возраста больных [9].

Одной из основных причин возникновения СИБР считается ахлоргидрия любой этиологии. Данные по этой проблеме противоречивы, ряд исследователей отрицают связь длительного приема ИПП и СИБР [10], напротив, по данным иных зарубежных исследователей, 30–50% пациентов, длительно принимавших ИПП, страдали СИБР [11, 12].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что СИБР существует, он может сопровождать патологию верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и в этом плане он заслуживает изучения и проведения мероприятий, направленных на его профилактику и коррекцию. В целом, понятие СИБР не противоречит отечественному определению дисбактериоза, который заключается в том, что под воздействием тех или иных факторов изменяется количество кишечной флоры, либо ее качество, либо микробные ассоциации определяются в несвойственных для них локализациях, т.е. фиксируется их транслокация.

Важность изучения СИБР заключается в том, что микробная ассоциация, составляющая СИБР, участвует в патогенезе нозологий верхнего отдела ЖКТ, а это заставляет проводить его профилактику и лечение.

Патофизиология

На основании патофизиологических механизмов разделяют два варианта СИБР [4]:

- первый вариант развивается у больных с наличием гипо- или ахлоргидрии любого происхождения и выражается в обсеменении верхних отделов тонкой кишки преимущественно микроорганизмами из верхних дыхательных путей и ротоглотки на фоне снижения защитной функции кислотного барьера желудка, а также недостаточным бактерицидным эффектом желчи и секрета поджелудочной железы.
- второй вариант связан с транслокацией фекальной флоры [13].

Следовательно, при бактериологическом исследовании аспирата тонкой кишки целесообразно определять не только общее количество микроорганизмов, но и их состав, что позволит объяснить механизм формирования СИБР и провести его коррекцию. Патогенез нозологий, фор-

мирующих СИБР, объясняется действием как самих бактерий, так и токсических продуктов их жизнедеятельности. Микроорганизмы могут блокировать действие ферментов и снижать процесс абсорбции в кишке. В результате повреждения щеточной каймы энтероцитов возможно нарушение активности мембранных дисахаридаз. Ферментирование микроорганизмами простых углеводов стимулирует образование водорода, углекислого газа, короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), что в свою очередь провоцирует диарею и метеоризм. Вследствие активного потребления витамина В₁₂ бактериями возможно возникновение его дефицита с формированием анемии. Деконъюгация флорой желчных кислот приводит к нарушению абсорбции жиров и жирорастворимых витаминов, а часть кислот, образующихся в результате жизнедеятельности бактерий, дают энтеротоксический эффект [14]. Бактерии в процессе жизнедеятельности образуют в том числе вещества, оказывающие системное токсическое действие (аммиак, D-лактат, бактериальные токсины и др.) [15].

Диагностика

Заподозрить наличие СИБР можно на основании данных анамнеза и клинических проявлений синдрома, таких как вздутие живота, тошнота, диарея, метеоризм [6]. В особо тяжелых случаях при лабораторном исследовании можно выявить анемию, снижение сывороточного уровня витамина В₁₂, признаки мальнутриции (лимфопения, снижение уровня сывороточного альбумина и трансферрина) [27, 28].

Вторым шагом является получение аспирата верхних отделов тонкой кишки и установление СИБР.

Следующим шагом является установление наличия патологии органов и систем, ведущих к развитию СИБР: хронического панкреатита с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, патологии билиарной системы и желчного пузыря, атрофического гастрита со снижением кислотопродуцирующей функции желудка, а также оперативных вмешательств, предшествующей антибактериальной терапии или длительной терапии ИПП и т.д.

После чего осуществляется верификация СИБР, которую возможно провести с помощью прямого или нескольких косвенных методов. «Золотым стандартом» диагностики СИБР является посев микрофлоры. Для этого необходима аспирация содержимого тонкой кишки с последующим посевом аспирата. Однако избыточный бактериальный рост может наблюдаться и в дистальных участках тонкой кишки, недостижимых для взятия материала [16, 17] при верхней эндоскопии. В этих случаях возможно использовать интестиноскопию.

Посев кала, зачастую применяемый для оценки состава микрофлоры кишечника, в случае с избыточным бактериальным ростом не информативен, так как даже при максимальном соблюдении правил исполнения исследования можно выявить до 15 типизируемых видов микроорганизмов, обитающих в дистальном отделе толстой кишки [18]. Учитывая, что основу микрофлоры кишечника составляют анаэробные микроорганизмы, а забор материала для исследования выполняется пациентами самостоятельно, при транспортировке в контейнер неизбежно попадает кислород из окружающего воздуха, большая часть бактерий погибает и быстро размножается аэробная флора, в основном патогенная. Таким образом, микробиологическое исследование кала применимо для поиска инфекционных агентов или гельминтов, но не адекватно для диагностики СИБР.

Помимо посева микрофлоры тонкой кишки (СИБР считается подтвержденным, если количество микроорганизмов в аспирате превышает 10^5 /мл и выявляются бактерии, характерные для толстой кишки), для установления избыточного бактериального роста применимы и методы, основанные на изучении концентрации индикана, продуцируемого индолположительными микроорганизмами, фенола и паракрезола, являющихся метаболитами аэробных (в меньшей степени) и анаэробных (в большей степени) микроорганизмов, а также способ диагностики состояния микробиоценоза различных биотопов, в том числе кишечника, основанный на определении короткоцепочечных (монокарбоновых) жирных кислот, являющихся метаболитами в основном анаэробных бактерий, методом газожидкостного хроматографического анализа [19].

На основании выявленной микрофлоры в тонкой кишке разделяют три степени выраженности СИБР:

I – увеличение аэробной нормальной кишечной микрофлоры ($>10^5$ – 10^6 КОЕ/г);

II – увеличение аэробной нормальной кишечной микрофлоры и появление анаэробных бактерий ($>10^6$ – 10^7 КОЕ/г);

III – преобладание анаэробной флоры (обсемененность на уровне 10^9 КОЕ/г и более).

На сегодняшний день наиболее диагностически ценными являются водородные дыхательные тесты, позволяющие определить концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе [20–22].

Отдельные аспекты методики проведения водородных тестов не стандартизированы, поэтому изучение эффективности существующих и разработка и/или усовершенствование новых тестов во всем мире продолжают [23].

В 2008 г. был принят Римский консенсус по водородным тестам, в котором изложены реко-

мендации международных экспертов для клинической практики относительно показаний и методов проведения водородных дыхательных тестов при заболеваниях органов пищеварительной системы [21]. Метод не требует больших затрат, прост в использовании, однако многие практикующие врачи не знакомы с этим тестом и его диагностическими возможностями.

Содержание водорода в окружающем нас воздухе составляет 0,575 миллионных долей (м.д.), содержание же его в выдыхаемом воздухе здорового человека – 20–30 м.д. и более (исключение составляют некоторые люди, кишечная микрофлора которых продуцирует больше метана, чем водорода, небольшая часть населения продуцирует еще не определенные газы, которые не регистрируются водородными тестами). Усиление выделения водорода наблюдается в том случае, когда часть принятых углеводов не всасывается или не переваривается в тонкой кишке, а метаболизируется микроорганизмами толстой кишки путем брожения. Часть этого водорода достаточно легко всасывается слизистой оболочкой кишки в кровь и транспортируется в легкие, где выделяется с выдыхаемым воздухом [24]. Таким образом, при нарушении всасывания или избыточном бактериальном росте в тонкой кишке поглощенные углеводы (глюкоза, фруктоза, лактулоза, галактоза, ксилоза, лактоза и т. д.) или вещества, сходные с углеводами по молекулярной структуре (сорбитол, ксилит, маннитол и т. д.), вызывают увеличение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе [24]. Часть газов абсорбируется, а затем выделяется с дыханием или во время опорожнения кишечника. В частности, водород может быстро всасываться в кровь и выделяться легкими, что является логичным обоснованием методики водородного дыхательного теста, достаточно широко используемого для определения нарушения пищеварения и всасывания углеводов. Абсорбированный H^2 практически полностью удаляется из крови за один пассаж через легкие, следовательно, уровень экскреции водорода должен быть эквивалентен уровню его всасывания в кишечнике. До 20% H^2 , высвобождаемого в толстой кишке, выделяется легкими. Таким образом, концентрация водорода в выдыхаемом воздухе может быть мерой его кишечной продукции [24, 25].

Водородный тест применяется для ориентировочного представления о степени бактериального обсеменения тонкой кишки. Существует прямая зависимость этого показателя от концентрации водорода в выдыхаемом воздухе натощак. У пациентов, страдающих заболеваниями кишечника, сопровождающимися хронической диареей и бактериальным обсеменением тонкой кишки, концентрация водорода в выдыхаемом

воздухе значительно превышает 15 м. д., «пик» нарастания концентрации водорода в выдыхаемом воздухе появляется гораздо раньше. Таким образом, использование водородного дыхательного теста с лактулозой характеризуется следующими преимуществами [29]:

- неограниченным доступом к бактериям всех отделов пищеварительного тракта (в отличие от глюкозы, которая позволяет оценить избыточный рост только в проксимальных отделах тонкого кишечника);
- хорошей корреляцией между скоростью продукции водорода в пищеварительном тракте и скоростью выделения водорода легкими;
- четким разграничением метаболической активности бактерий и хозяина.

С помощью водородных дыхательных тестов можно диагностировать широкий спектр нарушений ЖКТ [30]:

- увеличение времени транзита углеводов по желудочно-кишечному тракту;
- СИБР;
- мальабсорбция или мальдигестия некоторых углеводов;
- непереносимость лактулозы, сахарозы, лактозы.

Поскольку лактулоза является дисахаридом, состоящим из фруктозы и галактозы, в организме человека не существует фермента, способного разложить ее на моносахариды [30]. Концентрация водорода в выдыхаемом воздухе при проведении водородного дыхательного теста с лактулозой может отличаться в зависимости от наличия у больного СИБР:

- в норме в тонкой кишке лактулоза не метаболизируется, а по достижении толстой она подвергается брожению с выделением водорода, который всасывается в кровь и выделяется с выдыхаемым воздухом;
- при избыточном бактериальном росте лактулоза подвергается брожению уже в тонкой кишке, следовательно, концентрация водорода достигает максимума гораздо раньше, таким образом, ее увеличение регистрируется на аппарате гораздо раньше.

Тест с лактулозой является наиболее распространенным неинвазивным тестом для определения времени кишечного транзита различных углеводов [26]. После базового выдоха, позволяющего определить базальный уровень концентрации водорода, обследуемым предлагается выпить раствор лактулозы в небольшом (50–150 мл) количестве воды: детям до 6 мес — 3,34 г (5 мл), детям старше 6 мес — 6,68 г (10 мл), взрослым — 10 г (15 мл). Диагностически значимым считается повышение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе свыше 15 м. д. Ранний пик концентрации H_2 говорит о СИБР. Задержка роста концентрации H_2 указывает

на удлинение времени кишечного транзита. Время проведения теста колеблется от 2,5 до 4 ч в зависимости от диагностируемого состояния: пациент делает выдохи в индивидуальный мундштук, соединенный непосредственно с анализатором, через каждые 15–30 мин в зависимости от конкретного этапа исследования. Для большей объективности теста необходимо воздерживаться от приема пищи в ночь перед обследованием. Кроме того, изменять выделение водорода с выдыхаемым воздухом может курение, поэтому пациентам запрещается курить до и во время проведения теста [21–23, 30].

Заключение

Таким образом, несмотря на то, что «золотым стандартом» диагностики СИБР до сих пор считается бактериологическое изучение аспирата тощей кишки, это исследование не всегда можно использовать в клинических условиях, оно имеет ряд ограничений в использовании, поэтому на сегодняшний день для определения избыточного бактериального роста наиболее удобными и простыми можно считать водородные дыхательные тесты. В основном информация о частоте выявлений СИБР в нашей стране скудна или отсутствует. По-видимому, это связано с тем, что больные часто не обращаются к врачу, а общепринятые методы обследования не позволяют диагностировать данное состояние, значение которого как для диагностики, так и для лечения сложно переоценить.

Литература

1. 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.
2. Dominguez–Munoz J.E. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr. Gastroenterol Rep.* 2007
3. И.Д. Лоранская, 2007.
4. Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника. *Взгляд на проблему.* // *Фарматека*, 2009, № 2.
5. Carrara M., Desideri S., Azzurro M., Bulighin G.M. et al. Small intestine bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2008 May–Jun;12(3):197–202.
6. Lin H.C. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA.* 2004. Aug 18; 292(7): 852–8.
7. 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. Jun 15; 29(12): 1273–81.
8. George N.S., Sankineni A., Parkman H.P. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Gastroparesis *Dig Dis Sci.* 2012. Oct 5.
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; 43(2): 146-54.

10. Ratuapli S.K., Ellington T.G., O'Neill M.T. et al. Proton pump inhibitor therapy use does not predispose to small intestinal bacterial overgrowth *Division of Gastroenterology, Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona, USA // Am. J. Gastroenterol.* 2012. May; 107(5): 730-5.

11. Lombardo L., Foti M., Ruggia O., Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Jun; 8(6): 504-8.

12. Theisen J., Nehra D., Citron D. et al. Suppression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids *J. Gastrointest. Surg.* 2000. Jan-Feb; 4(1): 50-4.

13. Posserud I., Stotzer P.O., Bjornsson E.S. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome // *Gut.*— 2007.— N 56.— P. 802—808.

14. Fan X., Sellin J.H. Small intestinal bacterial overgrowth, bile acid malabsorption and gluten intolerance as possible causes of chronic watery diarrhea // *Aliment. Pharmacol. Therap.*— 2009.— Vol. 29, N 10.— P. 1069—1077.

15. Dibaise J.K., Young R.J., Vanderhoof J.A. Enteric microbial flora, bacterial overgrowth, and shortbowel syndrome // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2006.— N 4.— P. 11—20.

16. Singh V.V., Toskes P.P., Small Bowel Bacterial Overgrowth: Presentation, Diagnosis, and Treatment // *Curr. Treat. Options. Gastroenterol.* 2004. 7 (1). P. 19—28.

17. Gasbarrini A., Lauritano E.C., Gabrielli M. et al. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment // *Dig. Dis.*— 2007.— N 25.— P. 237—240

18. Василенко В.В. Дисбактериоз — синдром раздраженного кишечника: эссе-анализ проблемы // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2000. № 6. С. 10—13.

19. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания // *Поликлиника.* 2009. № 2. С. 38—40.

20. Braden B. Methods and functions: Breath tests // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 23, N 3.— P. 337—352.

21. Gasbarrini A., Corazza G.R., Gasbarrini G. et al. Methodology and indications of H₂ breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference // *Aliment. Pharma col. Therapeut.*— 2009.— Vol. 29, suppl. 1.— P. 1—49.

22. Hamilton L.H. Breath tests and gastroenterology. 2nd ed.— Milwaukee, WI, USA: Quintron Instrument company, 1998.

23. 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.

24. Levitt M.D., Bond J.H.Jr. Volume, composition, and source of intestinal gas // *Gastroenterology.* 1970. 59. P. 921—929.

25. Levitt M.D., Donaldson R.M. Use of respiratory hydrogen (H₂) excretion to detect carbohydrate malabsorption // *J. Lab. Clin. Med.* 1970. 75. P. 937—945.

26. Shanab A.A., Scully P., Bckley M. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8.

27. Parodi et al., 2008.

28. Di Stefano et al., 2001.

29. Е.Ю. Плотникова М.В. Борщ М.В. Краснова Е.Н. Баранова Некоторые аспекты диагностики и лечения избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки в клинической практике, 2013.

30. Ledochowski M. et al. Hydrogen Breath tests.ю 2008.