

Синдром избыточного бактериального роста у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, длительно принимающих ингибиторы протонной помпы

В.А. Логинов, О.Н. Минушкин

ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

С целью изучения частоты развития синдрома избыточного бактериального роста обследовано 60 человек: мужчин 32 (53,3%) и женщин 28 (46,7%), средний возраст $58 \pm 2,1$ года, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и длительно принимающих ингибиторы протонной помпы. Больные обследованы исходно и в динамике лечения с помощью проведения водородного теста. Полученные результаты демонстрируют наличие связи между длительностью приема ингибиторов протонной помпы, частотой развития синдрома избыточного роста и динамикой предъявляемых жалоб.

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

60 patients with gastroesophageal reflux disease who take proton pump inhibitors for a long time – 32 males (53.3%) and 28 females (46.7%) aged 58 ± 2.1 - were taken into the study the aim of which was to assess the incidence of excessive bacterial growth syndrome. All patients were examined initially and in the dynamics using a hydrogenous test. The obtained results show a correlation between the duration of treatment with proton pump inhibitors, the incidence of excessive bacterial growth syndrome and the dynamics of complications.

Key words: excessive bacterial growth syndrome, gastroesophageal reflux disease, hydrogenous test, proton pump inhibitors.

Согласно данным литературы, в последнее время отмечается значительный рост больных, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), которая стала наиболее частым заболеванием пищеварительной системы [1, 2]. Распространенность ГЭРБ в настоящее время, по данным литературы, составляет 40–60% [3–7]. Современная терапия ГЭРБ предполагает использование препаратов, снижающих кислотопroduкцию. Наиболее эффективными из них являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) [8].

Продолжительность лечения ИПП определяется формой и стадией заболевания. При эндоскопически негативной форме – не менее 4–8 нед, 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 попа-

дание в нижележащие отделы «кишечной трубки».

Медикаментозное снижение уровня кислотности, как следствие приема ИПП, вызывает побочные эффекты, требующие внимания врача и пациента. Так, доказано изменение концентрации тканевого кальция, что может приводить к переломам костей при длительном приеме ИПП (D.A. Corley и соавт. (2010); L.E. Targownik и соавт., 2010; S.L. Gray и соавт. 2010). Следствием этого явилось распространение FDA 25 мая 2010 г. пресс-релиза, с требованием к производителям ИПП указывать в аннотациях к препаратам сведения о «возможном риске переломов при длительном использовании ИПП в высоких дозах».

J.M. Mullin и соавт. (2008) установили, что с начала приема эзомепразола обратимо увеличивалась тонкокишечная проницаемость, с чем связывают более частое развитие пневмонии на фоне приема ИПП (R.B. Canani и соавт., 2006; L.A. Rodriguez и соавт., 2009; S.J. Herzig и соавт., 2009).

Большое количество исследований посвящено оценке частоты кишечных инфекций у пациентов с медикаментозной кислотосупрессией. J. Leonard и соавт. (2007) сделали вывод о том, что у пациентов, принимавших ИПП, чаще развива-

лась диарея, вызванная такими возбудителями, как *Salmonella* и *Campylobacter*.

Согласно исследованию L. Lombardo и соавт. (2010), нарушение кислотного барьера желудка приводит к развитию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке (Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome) — патологическому состоянию, в основе которого лежит повышенная контаминация тонкой кишки (более 10^5 КОЕ в 1 мл аспирата), сопровождающаяся синдромом хронической диареи и мальабсорбцией.

В обычных условиях в проксимальном отделе тощей кишки основными представителями микрофлоры являются лактобактерии, 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 достигает 10^5 КОЕ/мл, которые представлены энтеробактериями и другими колиформами.

В целом понимание термина «СИБР» заключается в том, что под воздействием тех или иных факторов изменяется количественный и качественный состав кишечной флоры либо фиксируется их транслокация.

Думать о наличии у больного избыточного бактериального роста можно на основании данных анамнеза и выявления патологии, создающей предпосылки для развития избыточного бактериального роста, а также клинических проявлений СИБР, таких как вздутие живота, тошнота, диарея, метеоризм [9]. В случае длительного существования СИБР также могут выявляться анемия, снижение сывороточного уровня витамина B_{12} , признаки мальнутриции (лимфопения, снижение уровня сывороточного альбумина и трансферрина) [10, 11].

«Золотым стандартом» диагностики избыточного бактериального роста является микробиологическое исследование аспирата из верхних отделов тонкой кишки.

Однако избыточный бактериальный рост может наблюдаться и в дистальных участках тонкой кишки, недостижимых для взятия материала [12, 13] при верхней эндоскопии. 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 не более 15 типичных видов микроорганизмов, обитающих в дистальном отделе толстой кишки [14].

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 (КЦЖК), являющихся метаболитами в основном анаэробных бактерий, методом газожидкостного хроматографического анализа [28].

На основании оценки изменений количественного и качественного состава микрофлоры в тонкой кишке выделены 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).

Для диагностики изменений состава кишечного микробиоценоза используют прямые (бактериологические) и ряд косвенных, в том числе неинвазивных, методов. В настоящее время наиболее ценными в диагностическом плане являются водородные дыхательные тесты (ВДТ) с нагрузкой различными субстанциями, позволяющие определить концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе [15–17], что применяется для ориентировочного представления о степени бактериального обсеменения тонкой кишки.

Отдельные аспекты методики проведения подобных тестов не стандартизированы, поэтому изучение эффективности существующих, разработка и/или усовершенствование новых тестов во всем мире продолжают [29].

Основные положения для проведения этого исследования приняты в 2008 г. на международном Римском консенсусе по водородным тестам, где были изложены рекомендации относительно показаний, методики проведения ВДТ для диагностики заболеваний органов пищеварительной системы [30]. Метод относительно дешев и прост, однако его использование затрудняет тот факт, что немногие специалисты знакомы с ним и его возможностями для диагностики СИБР.

Нами проведено собственное исследование, целью которого явилось изучение частоты СИБР у больных ГЭРБ, длительно получавших терапию ИПП.

Для этого было обследовано 60 больных, из них 32 (53,3%) мужчины, 28 (46,7%) женщин (средний возраст составил $58 \pm 2,1$ года), страдающих эрозивной формой ГЭРБ. Больные длительно (в среднем 17 мес) принимали ИПП, из них 30

Частота регистрации СИБР на разных сроках приема ИПП

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

Таблица 2

Жалобы и их частота у пациентов с СИБР

Жалобы	Вздутие живота	Запор	Диарея	Дискомфорт/боли внизу живота
Частота	35 человек (58,3%)	7 человек (11,7%)	25 человек (41,7%)	38 человек (63,3%)

(50%) человек получали пантопразол, 24 (40%) человека – омепразол, 6 (10%) человек – эзомепразол в дозе 20 мг 2 раза в сутки, и не имели избыточного бактериального роста исходно, на момент начала приема ИПП. Исключались из исследования больные, принимавшие пробиотические или антибактериальные препараты за 3 мес до первичного тестирования; перенесшие колоноскопию или принимающие слабительные препараты.

Каждый больной был обследован согласно следующему плану:

- анкетирование (жалобы – до начала лечения и на фоне терапии ИПП, объективные данные, длительность основного заболевания, сопутствующая патология);
- эзофагогастроскопия;
- эндоскопическая рН-метрия до и на фоне приема ИПП;
- ВДТ с нагрузкой лактулозой (до начала терапии и в сроки 1, 6, 12 мес терапии ИПП).

Жалобы до начала терапии ИПП отражали клиническую картину основного заболевания (ГЭРБ) и были в основном представлены ощущением изжоги, регургитацией, затруднением глотания и отрыжкой. После начала приема ИПП жалобы пациентов уменьшались, достигая минимума примерно к 5–6-й неделе приема. Следует отметить, что на протяжении лечения внутрижелудочный рН поддерживался выше 4,0.

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

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 мин исследования ВДТ.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования представлены в табл. 1 и 2, из которых видно, что частота развития СИБР зависит от продолжительности приема ИПП. Из 60 больных СИБР выявлен у 37 человек (61,6%) - 20 (54,0%) мужчин и 17 (46,0%) женщин. Клинические проявления начинают фиксироваться с началом развития СИБР и с увеличением времени приема ИПП интенсивность их усиливается. Появление и нарастание диареи являются показанием к изучению микробного спектра толстой кишки. При развитии дисбактериоза вследствие повышенного газообразования повышается внутрибрюшное давление, возникает вновь и усиливается регургитация, рецидивируют клинические проявления ГЭРБ – это является показанием к терапии СИБР (антибактериальной и противовоспалительной).

Выводы

1. У больных ГЭРБ, длительно принимающих ИПП, развивается СИБР, который нарастает по мере продолжения приема ингибиторов секреции.
2. Появление клинических симптомов СИБР или дисбактериоза (диареи) требует изучения состава толстокишечной микрофлоры и коррекции СИБР и дисбактериоза.
3. Водородный дыхательный тест является адекватным методом диагностики СИБР у больных, получающих ИПП; его следует проводить исходно и в динамике лечения.

Литература

1. Исаков В.А. Эпидемиология ГЭРБ: восток и запад // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Специальный выпуск. – 2004. – № 5. – С. 2–6.
2. 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.
3. 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.

4. Вержбицкий Ф.Р., Циммерман Я.С. Интродуцируемая рН-метрия и пути повышения ее информативности // *Клин. медицина*. — 1991. — № 10. — С. 100-102.
5. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Недостаточность кардии и рефлюкс-эзофагит // *Рос. мед. журнал*. — 1996. — № 5. — С. 11-14.
6. Козей Н.А. Диабетическая вегетопатия // *Диабет образ жизни*. — 1997. — № 4. — С. 12-14.
7. Маев И.В., Трухманов А.С. Неэрозивная рефлюксная болезнь // *Российский медицинский журнал*. — 2007. — № 3. — С. 40-45
8. Лопина А.Д. Механизм действия ингибиторов протонного насоса. *Рос. журн. гастроэнтерол, гепатол, колопроктол.* 2002; 2: 38-44.
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. Theisen J., Nehra D., Citron D., Johansson J., Hagen J.A., Crookes P.F., DeMeester S.R., Bremner C.G., DeMeester T.R., Peters J.H. 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.
11. Dominguez-Munoz J.E. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr. Gastroenterol Rep.* 2007.
12. Лоранская И.Д., 2007.
13. Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника. Взгляд на проблему. // *Фарматека*, 2009, № 2.
14. 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.
15. Shanab A.A., Scully P., Bckley M., OrMahony L., Shanahab F., Garzareen S., Murphy E., Quiqley E.M. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8.
16. George N.S., Sankineni A., Parkman H.P. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Gastroparesis *Dig Dis Sci.* 2012. Oct. 5.
17. 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.
18. Lin H.C. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA.* 2004. Aug. 18; 292(7): 852-8.
19. Parodi et al., 2008.
20. Di Stefano et al., 2001.
21. Singh, V.V., Toskes, P.P. Small Bowel Bacterial Overgrowth: Presentation, Diagnosis, and Treatment // *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2004. 7(1). P. 19–28.
22. Gasbarrini A., Lauritano E.C., Gabrielli M. et al. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment // *Dig. Dis.*— 2007.— N 25.— P. 237–240.
23. Василенко В.В. Дисбактериоз — синдром раздраженного кишечника: эссе-анализ проблемы // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2000. № 6. С. 10–13.
24. Braden B. Methods and functions: Breath tests // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 23, N 3.— P. 337–352.
25. 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.
26. Hamilton L.H. *Breath tests and gastroenterology.* 2nd ed.— Milwaukee, WI, USA: Quintron Instrument company, 1998.
27. 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.
28. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания // *Поликлиника.* 2009. № 2. С. 38–40.
29. 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.
30. 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.
31. Levitt M.D., Bond J.H. Jr. Volume, composition, and source of intestinal gas // *Gastroenterology.* 1970. 59. P. 921–929.
32. 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.
33. Ledochowski M. et al. *Hydrogen Breath tests*, 2008.