

© Н.С. Назаров, В.А. Логинов, 2020

УДК 618.33-022.1:616.12-007-053.31

Н.С. Назаров¹, В.А. Логинов²

Опыт диагностики синдрома избыточного бактериального роста у пациентов с сердечно-сосудистой патологией

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское ш., 135, Москва, 121552, Российская Федерация

²ФГБУ «Поликлиника № 2» Управления делами Президента РФ, 2-я Фрунзенская ул., 4, Москва, 119146, Российская Федерация

Назаров Никита Сергеевич, канд. мед. наук, науч. сотр., orcid.org/0000-0003-3278-7605

Логинов Владимир Алексеевич, канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог, orcid.org/0000-0001-7176-4022

Введение. Микрофлора организма представляет собой сложное экологическое сообщество, четко распределенное на своих уровнях в пищеварительном тракте человека. При развитии патологии пищеварительной системы создаются условия для транслокации бактерий в несвойственные им локусы обитания. Лечение и профилактика сердечно-сосудистой патологии предполагает применение препаратов, оказывающих повреждающее действие на слизистую оболочку ЖКТ. С целью снижения агрессии применяются препараты, подавляющие кислотопroduкцию, а длительный их прием является одной из основных причин нарушения микробиоценоза тонкой кишки. Это приводит к формированию функциональных расстройств, возникновению клинических проявлений, снижающих качество жизни больных.

Материал и методы. Обследованы 30 пациентов с сердечно-сосудистой патологией, длительно принимавших препараты ацетилсалициловой кислоты в комбинации с ингибиторами протонной помпы (ИПП) и имеющих неспецифические жалобы. Для подтверждения синдрома избыточного бактериального роста всем пациентам проводился водородный дыхательный тест.

Результаты. У 17 (56,6%) пациентов было выявлено повышение градиента водорода в выдыхаемом воздухе.

Заключение. Длительный прием ИПП с целью минимизации негативных эффектов антиагрегантной терапии может привести к синдрому избыточного бактериального роста, имеющему выраженную клиническую симптоматику и снижающему качество жизни пациента.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота; ингибиторы протонной помпы; синдром избыточного бактериального роста; антиагрегантная терапия; сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Назаров Н.С., Логинов В.А. Опыт диагностики синдрома избыточного бактериального роста у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.* 2020; 21 (1): 51–5. DOI: 10.24022/1810-0694-2020-21-1-51-55

Для корреспонденции: Назаров Никита Сергеевич, E-mail: drnazarov-18@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.09.2019

Принята к печати 13.09.2019

N.S. Nazarov¹, V.A. Loginov²

Experience in the diagnosis of excess small intestinal bacterial overgrowth syndrome in patients with cardiovascular disease

¹Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, 121552, Russian Federation

²Clinic № 2 of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, 119146, Russian Federation

Nikita S. Nazarov, Cand. Med. Sc., Researcher, orcid.org/0000-0003-3278-7605

Vladimir A. Loginov, Cand. Med. Sc., Gastroenterologist, orcid.org/0000-0001-7176-4022

Introduction. The microflora of the body is a complex ecological community, clearly distributed at its levels in the human digestive tract. With the development of the pathology of the digestive system, conditions are created for the

translocation of bacteria to unusual locus of habitat. Treatment and prevention of cardiovascular disease involves the use of drugs that have a damaging effect on the mucous membrane of the gastrointestinal tract. In order to reduce aggression, drugs that suppress acid production are used, the prolonged use of which is one of the main causes of impaired microbiocenosis of the small intestine. This is the basis for the formation of functional disorders, the appearance of clinical manifestations that worsen the quality of life of patients.

Material and methods. We examined 30 patients with cardiovascular pathology who had been taking acetylsalicylic acid drugs for a long time in combination with proton pump inhibitors (PPI) and having non-specific complaints. To confirm the bacterial overgrowth syndrome, all patients underwent a hydrogen breath test.

Results. In 17 (56.6%) patients, an increase in the gradient of hydrogen in exhaled air was detected.

Conclusion. Prolonged use of PPI in order to minimize the negative effects of antiplatelet therapy can lead to bacterial overgrowth syndrome, which has pronounced clinical symptoms, which reduces the patient's quality of life.

Keywords: acetylsalicylic acid; proton pump inhibitors; bacterial overgrowth syndrome; antiplatelet therapy; cardiovascular diseases.

For citation: Nazarov N.S., Loginov V.A. Experience in the diagnosis of excess small intestinal bacterial overgrowth syndrome in patients with cardiovascular disease. *The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases.* 2020; 21 (1): 51–5 (in Russ.). DOI: 10.24022/1810-0694-2020-21-1-51-55

For correspondence: Nikita S. Nazarov, E-mail: drnazarov-18@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received September 11, 2019

Accepted September 13, 2019

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти, как в России, так и во всем мире. По данным официальной статистики за 2018 г., в РФ отмечается тенденция к снижению смертности от ССЗ, однако данная патология по-прежнему занимает первое место среди причин смерти в нашей стране. Основу снижения смертности от ССЗ составляют своевременная диагностика, кардиологическая и/или кардиохирургическая помощь, а также профилактика ССЗ.

Важнейшей частью лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний является антиагрегантная терапия, важную часть которой составляют препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК). Доказанная эффективность и доступность обуславливают их широкое применение при первичной профилактике тромбозов, острой сердечной недостаточности, профилактике повторного инфаркта миокарда, тромбоэмболии после хирургических вмешательств на сосудах [1–3].

Наряду с доказанными преимуществами АСК установлено, что длительное или регулярное применение этих препаратов приводит к ряду побочных эффектов, среди которых особую значимость имеют эрозивно-язвенные поражения ЖКТ. В исследовании З.Н. Голиковой¹ частота выявления эрозив-

но-язвенных поражений слизистой оболочки желудка у пациентов, принимающих антиагрегантную терапию, составила 65%. Развитие данной патологии обусловлено необратимой блокадой препаратами АСК фермента циклооксигеназы I типа, приводящей к резкому уменьшению синтеза физиологического пула простагландинов, характеризующемуся нарушением микроциркуляции в слизистой оболочке желудка, резкому снижению секреции бикарбоната, муцина и темпов физиологической репарации эпителия желудка. Вышеописанные процессы приводят к усилению восприимчивости слизистой оболочки желудка к повреждающему действию соляной кислоты, следствием чего является формирование повреждений: острых язв или эрозий² [2, 3].

Отсутствие или стертость клинической картины, неприятие пациентами необходимости регулярной диагностики с помощью эзогастроуденоскопии (ЭГДС), сочетанный прием антиагрегантов и антикоагулянтов может привести к развитию грозных осложнений, таким как желудочно-кишечное кровотечение.

Риски возникновения жизнеугрожающих состояний диктуют необходимость профилактики эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка. Наиболее широкое распространение получила схема одновременного приема АСК и ингибиторов протонной помпы (ИПП). Применение ИПП позволяет блокировать секрецию соляной кислоты, снижая степень кислотной агрессии на слизистую оболочку. Однако длительная ахлоргидрия, вызванная приемом ИПП, может привести к возникновению ряда побоч-

¹Голикова З.Н. Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с сердечно-сосудистой патологией, принимающих дезагрегантную и антикоагулянтную терапию: диагностика, лечение и профилактика. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2015.

²Там же.

ных эффектов³ [4–8]. Соляная кислота — главный фактор защиты организма от избыточного бактериального роста. Количество бактерий в аспирате содержимого желудка зависит от внутрижелудочного уровня рН: увеличение числа микробов начинает отмечаться при рН выше 3, а максимальное их количество достигается при рН 6–7,5. Блокаторы секреции соляной кислоты, из которых наиболее мощными являются ингибиторы протонной помпы, повышая рН, существенно подавляют кислотный барьер желудка, что приводит к увеличению числа микробов в аспирате кишечного содержимого. Патологическое состояние, вызванное повышенным заселением тонкой кишки (10^5 м. т. (КОЕ)/мл) условно-патогенной фекальной, орофарингеальной или респираторной флорой, сопровождающееся диареей и мальабсорбцией, принято называть синдромом избыточного бактериального роста (small intestinal bacterial overgrowth syndrome).

Помимо длительной ахлоргидрии к наиболее важным этиологическим факторам синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) относятся:

- нарушение функции илеоцекального клапана;
- последствия хирургических операций (анатомическая или хирургически сформированная слепая петля, тонкотолстокишечный анастомоз или свищ, ваготомия, холецистэктомия, резекция тонкой кишки);
- заболевания ЖКТ, связанные с моторными расстройствами: гастростаз, дуоденостаз, стаз содержимого в тонкой и толстой кишках (хронические запоры, в том числе у больных диабетом);
- нарушения полостного пищеварения и всасывания (мальдигестия и мальабсорбция);
- энтеропатии;
- длительный пищевой дисбаланс;
- хронические воспалительные заболевания кишечника, дивертикулиты, синдром короткой кишки;
- поступление бактерий из внекишечного резервуара (например, при холангите);
- местные и системные иммунные нарушения — лучевое, химическое воздействие (цитостатики), СПИД;
- антибиотикотерапия;
- стрессы различного происхождения;
- опухоли кишечника и мезентериальных лимфатических узлов.

³Логинов В.А. Синдром избыточного бактериального роста у больных со сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка (клиническое значение, диагностика и лечение). Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2015.

Клиническим проявлением СИБР считается диарея (секреторная и осмотическая различной выраженности), обусловленная симптомами нарушенного переваривания и всасывания, а также абдоминальными болями, дискомфортом, вздутием и слабостью [4–10].

Существует целый ряд методов диагностики СИБР (микробиологическое исследование аспирата из тонкой кишки, молекулярно-генетический метод, хромато-масс-спектрометрия, биохимический экспресс-анализ кала, посев на дисбактериоз), однако их широкое применение ограничено длительностью, трудоемкостью и высокой стоимостью выполнения процедуры. Оптимальным методом диагностики СИБР признан дыхательный тест, основанный на количественном анализе продуктов жизнедеятельности микробиоты ЖКТ (углекислый газ, метан, водород, аммиак) в выдыхаемом пациентом воздухе. Тест проводится с нагрузкой глюкозой или лактулозой. После приема субстрата каждые 15 мин проводится измерение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе. По разным данным, проба считается положительной при повышении уровня водорода от 12 до 20 ppm² [6–12].

Материал и методы

В рамках работы в поликлиническом подразделении ФГБУ «НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ было отмечено, что ряд пациентов, находящихся на антиагрегантной терапии, с отсутствием патологических изменений при ЭГДС, не имевших гастроэнтерологической патологии, на фоне длительного приема ИПП (от 1 года) предъявляли неспецифические жалобы на метеоризм, вздутие живота, абдоминальную боль, дискомфорт, разжижение стула, слабость, снижение массы тела. Анализ данных литературы, результаты ранее проведенных исследований, анамнез, а также отсутствие корреляции между результатами инструментального обследования и клинической картины позволили заподозрить у данной группы пациентов синдром избыточного бактериального роста.

Всего было обследовано 30 пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, находившихся на стационарном или амбулаторном лечении в ФГБУ «НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева». Все пациенты получали различные комбинации антиагрегантных препаратов, включающие препараты АСК, и, кроме того, параллельно с антиагрегантной терапией перманентно принимали ИПП в течение 1–2 лет.

Для подтверждения СИБР всем пациентам проводился водородный дыхательный тест

(ВДТ) с использованием анализатора Gastrolyzer (Великобритания) с нагрузкой лактулозой.

Результаты

По результатам проведенного ВДТ у 17 (56,6%) пациентов было выявлено повышение градиента водорода в выдыхаемом воздухе: I степени у 10 (55,8%) больных, II степени — у 6 (35,4%), III степени — у 1 (5,8%) пациента.

Клиническая картина была представлена следующими проявлениями: вздутие живота — у 15 (88,2%) пациентов, диарея — у 8 (47%), дискомфорт/боли в животе — у 13 (76,4%).

Обсуждение

На данный момент единого подхода к терапии СИБР не выработано. Лечение избыточного бактериального роста комплексное и включает: 1) лечение основного заболевания, которое привело к формированию СИБР; 2) уничтожение условно-патогенной микрофлоры; 3) восстановление адекватного состава кишечной микробиоты: процесс лечения заключается в необходимости создания благоприятных условий для роста и функционирования нормальной микрофлоры, в том числе и соблюдения диетических рекомендаций; 4) диетическая коррекция; 5) поддерживающая терапия основного заболевания.

В ряде случаев правильно назначенное лечение основного заболевания приводит к относительной нормализации состава кишечной микрофлоры или способствует его восстановлению [6].

Результаты лечения целесообразно оценивать по контрольным показателям дыхательного теста.

Заключение

Результаты проведенного исследования подтверждают мнение о значимой роли длительной терапии ИПП в развитии СИБР. Побочные эффекты от приема аспириносодержащих препаратов в виде эрозивного повреждения слизистой оболочки желудка несравнимы с положительными эффектами от антиагрегантной терапии для пациентов, страдающих сердечно-сосудистой патологией. Поэтому эрозивные поражения слизистой оболочки не всегда являются достаточным основанием для отмены препаратов АСК. Прием ИПП пациентами с сердечно-сосудистой патологией позволяет минимизировать негативное влияние аспириносодержащих препаратов на слизистую оболочку желудка. Однако длительный прием ИПП может привести к синдрому

избыточного бактериального роста, имеющему выраженную клиническую симптоматику и снижающему качество жизни пациента. При назначении ИПП пациентам, получающим антиагрегантную терапию, требуется взвешенный подход, как и при назначении любого другого лекарственного препарата. При возникновении неспецифических жалоб на фоне длительного приема ИПП пациентам необходимо рекомендовать визит к гастроэнтерологу для верификации диагноза и своевременной коррекции состояния.

Литература [References]

1. Буза В.В., Карпов Ю.А., Самко А.Н., Левицкий И.В., Лопухова В.В. Отдаленные результаты коронарного стентирования: роль антиагрегантной терапии. *Русский медицинский журнал — Кардиология*. 2008; 16 (21): 1604–7. [Buza V.V., Karpov Yu.A., Samko A.N., Levitskiy I.V., Lopukhova V.V. Long-term results of coronary stenting: role of antiplatelet therapy. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal — Kardiologiya (Russian Medical Journal — Cardiology)*. 2008; 16 (21): 1604–7 (in Russ.).]
2. Воробьева Н.М., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Панченко Е.П. Тромбоэмболические осложнения и диагностическая значимость Д-димера при сердечно-сосудистых заболеваниях: ретроспективное исследование 1000 пациентов. *Кардиологический вестник*. 2011; 2: 10–5. [Vorobyeva N.M., Dobrovolskiy A.B., Titayeva E.V., Panchenko E.P. Thromboembolic complications and the diagnostic significance of D-dimer in cardiovascular diseases: a retrospective study of 1000 patients. *Kardiologicheskii Vestnik (Cardiological Bulletin)*. 2011; 2: 10–5 (in Russ.).]
3. Каминный А.И. Терапия антиагрегантами и нестероидными противовоспалительными препаратами. Соотношение риска и пользы. *Лечащий врач*. 2009; 7: 1–6. [Kaminnyy A.I. Therapy with antiplatelet agents and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Risk to benefit ratio. *Lechashchiy Vrach (Attending Physician)*. 2009; 7: 1–6 (in Russ.).]
4. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания. *Поликлиника*. 2009; 2: 38–40. [Ardatskaya M.D. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome and impaired digestion and absorption. *Poliklinika (Clinic)*. 2009; 2: 38–40 (in Russ.).]
5. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. [Bondarenko V.M., Matsulevich T.V. Intestinal dysbiosis as a clinical-laboratory syndrome: current state of the problem. Guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2007 (in Russ.).]
6. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Топчий Т.Б., Скибина Ю.С., Евсиков А.Е. Подходы к лечению большого синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, развившимся в связи с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Лечащий врач*. 2017; 2: 40–4. [Minushkin O.N., Maslovskiy L.V., Topchiy T.B., Skibina Yu.S., Evsikov A.E. Approaches to the treatment

- of patients with the syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine, which developed in connection with the pathology of the upper gastrointestinal tract. *Lechashchiy Vrach (Attending Physician)*. 2017; 2: 40–4 (in Russ.).]
7. Немцов Л.М. Синдром избыточного бактериального роста: актуальные вопросы диагностики и менеджмента. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2015; 14 (2): 15–20. [Nemtsov L.M. Excessive bacterial growth syndrome: current issues of diagnosis and management. *Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta (Bulletin of Vitebsk State Medical University)*. 2015; 14 (2): 15–20 (in Russ.).]
 8. Хапаев Б.А., Журавлева М.В., Ребров В.Г. Нежелательные эффекты блокаторов протонной помпы и блокаторов H2-гистаминовых рецепторов. Молекулярные механизмы нежелательных эффектов лекарственных средств. М.: Русский врач; 2005. [Khapayev B.A., Zhuravleva M.V., Rebrov V.G. Undesirable effects of proton pump blockers and H2 blockers-histamine receptors. Molecular mechanisms of undesirable effects of drugs. Moscow: Russian Doctor; 2005 (in Russ.).]
 9. Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В. Диагностика и лечение синдрома избыточного бактериального роста. *Русский медицинский журнал*. 2015; 13: 767. [Plotnikova E.Yu., Zakharova Yu.V. Diagnosis and treatment of excess bacterial growth syndrome. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal (Russian Medical Journal)*. 2015; 13: 767 (in Russ.).]
 10. Krajicek E.J., Hansel S.L., Small intestinal bacterial overgrowth. *Mayo Clin. Proc.* 2016; 91 (12): 1828–33. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.07.025
 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; 8 (6): 504–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.12.022
 12. Zhong C., Qu C., Wang B., Liang S., Zeng B. Probiotics for preventing and treating small intestinal bacterial overgrowth: A meta-analysis and systematic review of current evidence. *J. Clin. Gastroenterol.* 2017; 51 (4): 300. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000814