

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА В ТОНКОЙ КИШКЕ

Маев И.В., Ивашкина И.Ю., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С.

Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава

127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

E-mail: proped@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Человеческая микробиоматерия создает сложную многомикробную экологию. В 2000 году J. Lederberg впервые ввел термин микробиом, который представляет собой «суперорганизм», совокупность множества микробных сообществ, занимающих многочисленные экологические ниши макроорганизма [1; 2]. Считается, что микроорганизмы занимают всю поверхность тела человека и при определенных условиях способны вызывать различные заболевания кожи и слизистых. При этом не все симбионты, проживающие с человеком, достаточно хорошо изучены.

Двенадцатиперстная кишка и тощая кишка обычно содержат небольшое количество бактерий, как правило, это лактобациллы и энтерококки, грамположительные аэробы или факультативные анаэробы.

Любой дисбаланс этого сложного кишечного микробиома, и качественный и количественный, может вызывать серьезные последствия для макроорганизма, включая синдром избыточного бактериального роста (СИБР).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) — это гетерогенный синдром, характеризующийся бактериальной контаминацией тонкой кишки различной микрофлорой и сопровождающийся функциональными нарушениями работы пищеварительного конвейера.

Большинство авторов, занимающихся этой проблемой, считают, что избыточный бактериальный рост может быть установлен при выявлении $\geq 10^5$ КОЕ/мл в аспирате из тонкой кишки [3] при нормальном значении 10^4 КОЕ/мл. Однако существует

мнение, что диагноз СИБР может быть установлен даже при более низких значениях ($> 10^3$ КОЕ/мл), если колонии образованы преимущественно толстокишечными бактериями [4; 5].

В настоящее время описан широкий круг факторов, способствующих развитию СИБР. Уровень доказательности каждой из причин, приводящих/способствующих развитию СИБР, разный и колеблется от описательных и сугубо теоретических работ до когортных исследований. Ниже приведены основные факторы развития СИБР с указанием механизмов [6; 7 с изм., доп.].

1. Гипохлоргидрия, ахлоргидрия, состояние после гастрэктомии или резекции желудка (ослабление/отсутствие антибактериального барьера в желудке). Одной из потенциальных причин развития СИБР в последнее время декларируется длительный прием ингибиторов протонной помпы, однако ни в одном из крупных контролируемых исследований такое нежелательное явление не отмечалось; вопрос причастности этого класса лекарственных средств к развитию СИБР остается в настоящее время дискуссионным. Теоретически ни один из имеющихся на фармакологическом рынке ингибиторов при пероральном приеме в средних дозах не способен полностью блокировать секрецию соляной кислоты (то есть вызвать ахлоргидрию). Оптимальным уровнем pH при приеме этих препаратов, позволяющим реализовать лечебный эффект, является $\text{pH} > 4$. Однако не все ингибиторы протонной помпы, и не с первого приема, и не у всех лиц способны создать подобный уровень pH в теле желудка. Поэтому теоретическое обоснование развития СИБР на фоне длительного применения ингибиторов протонной помпы в отсутствие данных контролируемых исследований о развитии СИБР

при использовании этого класса лекарственных средств является по крайней мере умозрительным. По нашим наблюдениям, СИБР практически всегда имеет место после гастрэктомии [8].

2. Органические и функциональные заболевания кишечника, сопровождающиеся хроническими нарушениями моторики тонкой и толстой кишки с преобладанием гипокинеза, явлениями хронического тонко- и толстокишечного стаза и т. п. Основным механизмом СИБР при данной группе нозологических форм и синдромов является нарушение естественного пассажа, длительное нахождение нутриентов в просвете тонкой кишки, недостаточность баугиновой заслонки с рефлюксом толстокишечного содержимого в тонкую кишку. К этой группе факторов развития СИБР можно отнести:

— **хроническую псевдообструкцию тонкой кишки** при системной склеродермии, амилоидозе, диабетической энтеропатии, гипотиреозе, феохромоцитоме, болезни Паркинсона, инсультах, опухолях вегетативной и центральной нервной системы и др.;

— длительный прием некоторых лекарственных средств, угнетающих функцию гладкой мускулатуры кишечника (трициклические антидепрессанты, ганглиоблокаторы, опиоиды и др.);

— синдром раздраженного кишечника (СРК). Учитывая чрезвычайно высокую распространенность СРК в популяции, несмотря на экспериментально пока не доказанную патофизиологическую связь с СИБР, необходимо отметить, что СИБР регистрируется у больных СРК не менее чем в 50% случаев [7; 9; 10], достигая 78% и более [11; 12];

— стриктуры и опухоли тонкой кишки;

— тонко-толстокишечные анастомозы и свищи.

3. Хронические очаги инфекции в тонкой кишке (дивертикул Меккеля).

4. Хронические заболевания, сопровождающиеся иммунодефицитом (алкоголизм, СПИД, длительное лечение кортикостероидами, цитостатиками и т. д.).

5. Хронические заболевания печени и поджелудочной железы (чаще всего цирроз печени и хронический панкреатит), сопровождающиеся объемным снижением секреции желчи и панкреатического сока и приводящие как к несостоятельности дуоденального антибактериального барьера, так и к грубым нарушениям пищеварения на верхнем этапе пищеварительно-транспортного конвейера, в первую очередь жиров, являющихся субстратом для избыточного роста микрофлоры в тонкой кишке.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Круг патологических процессов в организме человека при СИБР включает развитие дефицита ряда нутриентов (цианокобаламин, жирорастворимые витамины, аминокислоты, простые углеводы, жирные кислоты) и эндогенных субстратов (желчные

кислоты, энзимы) за счет поглощения их тонкокишечной флорой и избыточной элиминацией (у больных с диарейным синдромом). Следует отметить развитие сочетанных органических поражений (стеатоз печени, желчнокаменная болезнь), развитие синдрома вторичной панкреатической недостаточности за счет разрушения бактериями панкреатических ферментов в двенадцатиперстной и начальных отделах тощей кишки. Как следует из вышеизложенного, один сбой в пищеварительно-транспортном конвейере ведет к множественным «поломкам» всей пищеварительной системы.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Проявление клинической картины зависит в первую очередь от основного заболевания. СИБР может быть клинически бессимптомным или напоминать синдром раздраженного кишечника с неспецифическими симптомами (вздутие живота, дискомфорт в животе, диарея, боль в животе). В более тяжелых случаях могут быть признаки мальабсорбции (потеря веса, стеаторея, снижение аппетита), поражения печени (стеатоз, неалкогольный стеатогепатит), дерматологические проявления (розовые угри), артралгии и синдромы дефицита микроэлементов (анемия, тетания при гипокальциемии, вызванной дефицитом витамина D, полинейропатия из-за дефицита витамина B₁₂ и т. д.). Анемия обычно макроцитарная мегалобластная из-за дефицита витамина B₁₂, редко может быть микроцитарной из-за скрытых желудочно-кишечных кровотечений или нормоцитарной как анемия при хронических заболеваниях [13].

D-лактат-ацидоз — тяжелое осложнение у пациентов с обширной резекцией тонкой кишки, кишечными анастомозами, а также у чрезмерно тучных лиц [14]. Причиной может быть чрезмерный рост лактобацилл. В клинически выраженных случаях ведущие симптомы включают характерные неврологические расстройства, включая мозжечковую атаксию, нечленораздельно речь и потерю памяти. Пациенты показывают определенную степень измененного психического статуса, часто оставляют впечатление лиц, находящихся под алкогольным опьянением. Чтобы предотвратить это серьезное осложнение, важно уменьшить пероральное потребление простого сахара, полисахаридов вместе с более высоким потреблением жира.

ДИАГНОСТИКА

В настоящее время нет международных рекомендаций по диагностике СИБР. Кроме того, нет единого мнения по выбору оптимального диагностического теста. Клиническая картина неспецифична, полиморфна и позволяет только предполагать клинический диагноз. Отчасти это объясняется непосредственной причиной развития СИБР, нередко маскирующей проявления самого синдрома. Имея

немалый собственный опыт работы с больными, страдающими этим синдромом, можно выделить ряд наиболее часто встречаемых симптомов, которые условно можно разделить на абдоминальные (объективный метеоризм, особенно через небольшой промежуток после приема пищи, неустойчивый стул со склонностью к диарее, лиентерея и стеаторея, плохо контролируемая стандартными дозами панкреатина) и общие (признаки дефицита жирорастворимых витаминов, цианокобаламина и фолиевой кислоты, железа; невротические расстройства) [15].

Золотым стандартом диагностики СИБР считается интестиноскопия с аспирацией содержимого тонкой кишки и посевом аспирата на питательную среду. Метод позволяет высокодостоверно выявить СИБР, определить степень тяжести, выявить вид контаминирующих бактерий и определить их чувствительность к антибактериальным препаратам. Однако проведение этой методики определено связано с рядом трудностей и ограничений, в первую очередь ввиду чрезмерной инвазивности, не идущей ни в какое сравнение со значимостью получаемых результатов. Интестиноскопия требует проведения общей анестезии, наличия двухбаллонного интестиноскопа, высокой квалификации врача-эндоскописта, мощной бактериологической службы с возможностью культивирования не только аэробов, но и анаэробов, тщательного выполнения алгоритма метода на всех этапах от забора материала до посева на среды и интерпретации полученных данных. «Громоздкость» метода объясняет возможность проведения интестиноскопии с аспирацией содержимого тонкой кишки только в крупных диагностических или научно-исследовательских центрах. Безусловным минусом процедуры является и длительный период ожидания результата — от 3–5

до 10 дней и более (в зависимости от получаемой культуры, скорости роста, возможности идентификации и проведения тестов определения чувствительности к антибактериальным препаратам). К весомым критичным отзывам в отношении интестиноскопии следует отнести и высокую совокупную стоимость метода [15].

Лучшей альтернативой диагностики СИБР в настоящее время является проведение дыхательных тестов (ДТ), неинвазивных, быстрых и сравнительно дешевых.

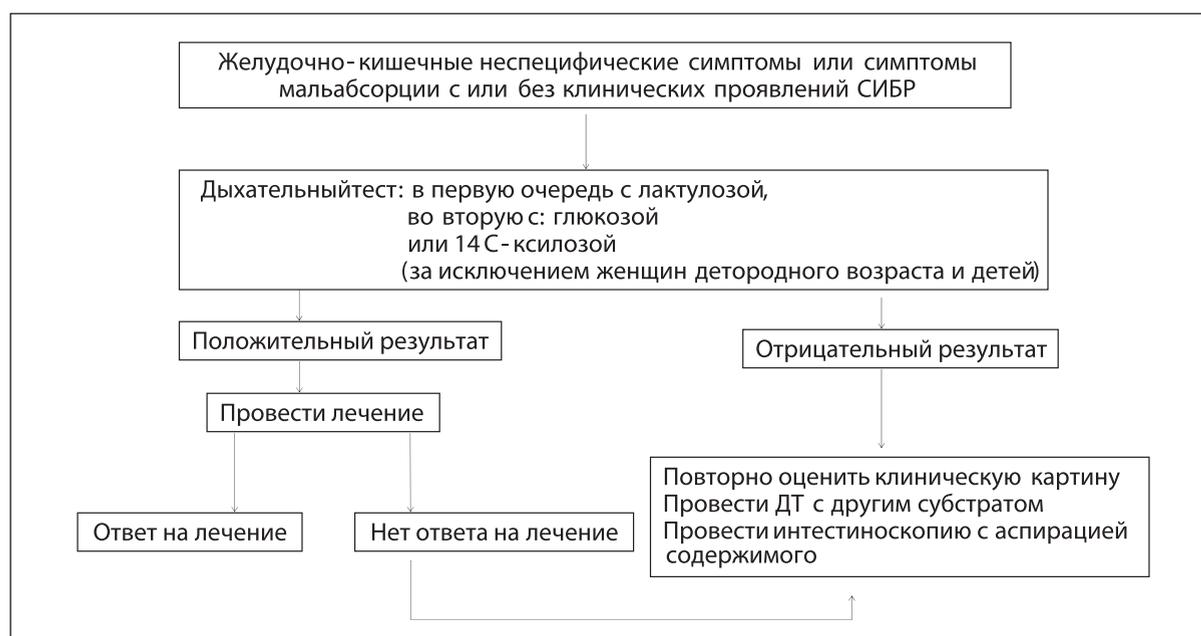
На наш взгляд, наиболее рационален алгоритм диагностики СИБР, приведенный испанскими учеными R. Quera и соавт. в 2005 г. [7] (см. рис.). Как следует из предлагаемой схемы, интестиноскопия с аспирацией тонкокишечного содержимого является исключительной мерой и должна выполняться только у ограниченного числа больных.

Чувствительность и специфичность различных методов диагностики по данным различных авторов представлены в *таблице*.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

В первую очередь необходимо дифференцировать СИБР с функциональными расстройствами органов пищеварения и хроническими желудочно-кишечными инфекциями (например, лямблиоз, гиардиоз и т. д.).

Необходимо и достаточно сложно дифференцировать СИБР от синдрома раздраженного кишечника, поскольку клиническая картина зачастую одинакова для обоих заболеваний. Некоторые авторы считают, что достаточно только проведения дыхательных проб, другие же



Алгоритм диагностики и лечения СИБР (по: R. Quera и соавт., 2005, с изм., доп. [7])

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ СИБР (по: R. Quera и соавт., 2005, с изм., доп. [7])

Тест	Чувствительность	Специфичность	Инвазивность
Посев смыва	100	100	Да
Биопсия слизистой тонкой кишки	90,3	100	Да
ДТ с ксилозой	14,3–95	100	±
ДТ с глюкозой	6–39	78–100	Нет
ДТ с лактулозой	6–68	44–70	Нет
Водородный тест	33–81	67–91	Нет
Тест с желчными кислотами	33–70	60–76	Нет

рекомендуют проводить курс антибиотикотерапии и при положительном результате устанавливать диагноз СИБР, если же симптомы сохраняются, то заболевание следует рассматривать как синдром раздраженного кишечника [16; 17].

ЛЕЧЕНИЕ СИБР

Лечение пациентов с СИБР должно преследовать своей целью устранение избыточного бактериального роста в тонкой кишке, восстановление нормального микробиоценоза кишечника, нормализацию кишечного пищеварения. Кроме того, необходимо параллельное проведение симптоматического лечения основного заболевания, спровоцировавшего начало СИБР [12; 15], при необходимости (у пациентов с недоеданием, потерей веса и дефицитом питательных веществ) — назначение парентерального питания.

На сегодняшний день нет общепринятых рекомендаций по выбору, дозированию и продолжительности антибиотикотерапии при СИБР, но, безусловно, при возможности нужно учитывать чувствительность флоры к антибиотикам. В такой ситуации казалось бы, что назначение антибиотиков широкого спектра — оптимальное решение, но оно чревато возникновением антибиотикоассоциированной диареи, изменением со стороны органов кроветворения, печени и т. д. Чаще всего используют пероральную терапию тетрациклином (по 0,25 г 4 раза в сутки), ампициллином (по 0,5 г 4 раза в сутки) или метронидазолом (500 мг 3 раза в сутки) [18].

В последнее время предпочтение отдается невсасывающимся антибиотикам/антисептикам (рифаксимин), который оказывает антибактериальное действие на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, и аэробы, и анаэробы [19–21]. Согласно различным исследованиям, рифаксимин улучшает симптомы в 33–92% у пациентов с СИБР [22; 23]. Безусловным преимуществом подобных препаратов является отсутствие системных нежелательных явлений, а недостатком — относительно высокая стоимость. Курс лечения антибактериальными препаратами составляет от 7 до 14 дней, как правило, требуются повторные курсы.

Крайне малочисленны данные по использованию адсорбентов и пробиотиков в лечении СИБР, опубликованы лишь несколько исследований с хорошим дизайном. Так, J. S. Barrett (2008) использовал *Lactobacillus casei* в течение 6 недель по 65 мл ежедневно, в результате 65% больных показали отрицательный ДТ с лактулозой после лечения [12]. Необходимо отметить, что при D-лактат-ацидозе применение пробиотиков на лактобациллах противопоказано.

Весьма перспективным средством патогенетического лечения СИБР, с нашей точки зрения [15], является применение адсорбентов коротким курсом (7–10 дней) с последующим назначением пребиотиков, поскольку только поочередное назначение этих препаратов приведет к эффективной фиксации и размножению микрофлоры пребиотиков в пристеночном слое [24].

ЛИТЕРАТУРА

1. Lederberg J. Infectious history // Science. — 2000. — Vol. 288. — P. 287–293.
2. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике: учебно-методическое пособие/Под ред. В. И. Симаненкова. — СПб., 2003. — 36 с.
3. Toskes P. Bacterial overgrowth of the gastrointestinal tract // Adv. Int. Med. — 1993, 38. — P. 387–407.
4. Justensen T., Haagen Nielsen O., Jacobson E. The normal cultivable microflora in upper jejunal fluid in healthy adults // Scand. J. Gastroenterol. — 1984. — Vol. 19. — P. 279–282.
5. Simon G. L., Gorbach S. L. The human intestinal microflora // Dig. Dis. Sci. — 1986. — Vol. 31. — P. 147–162.
6. McPhee S. J., Papadakis M. A., Tierney L. M. // Curr. Med. Diag. Treatm. — 2007. — Vol. 46. — P. 1931.
7. Quera R., Quigley E., Madrid A. Sobrecrecimiento bacteriano intestinal // Rev. Med. Chile. — 2005. — Vol. 133. — P. 1361–1370.
8. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Овлащенко Е. А. Холецистолитиаз как отдаленное осложнение после гастрэктомии // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. — 2009. — № 5. — С. 16–23.

9. *Lauritano E. C., Gabrielli M., Lupascu A. et al.* Rifaximin dose-finding study for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22. — P. 31–35.
10. *Saad R., Chey W.* Breath tests for gastrointestinal disease: The real deal or just a lot of hot air? // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 133. — P. 1763–1766.
11. *Маев И. В., Самсонов А. А.* Терапевтическая тактика при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке // *Consilium Medicum.* — 2007. — № 7. — С. 44–50.
12. *Barrett J. S., Canale K. E., Geary R. B. et al.* Probiotic effects on intestinal fermentation patterns in patients with irritable bowel syndrome // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14, № 32. — P. 5020–5024.
13. *Gasbarrini A., Lauritano E. C., Gabrielli M. et al.* Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment // *Dig. Dis.* — 2007. — Vol. 25. — P. 237–240.
14. Интенсивная терапия/Под ред. Л. Марино. — М.: ГЭОТАР, 1998. — 639 с.
15. *Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С.* Синдром избыточного бактериального роста // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2010. — № 5. — С. 63–68.
16. *Esposito I., de Leone A., Di Gregorio G. et al.* Breath test for differential diagnosis between small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel disease: an observation on non-absorbable antibiotics // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13. — P. 6016–6021.
17. *Parodi A., Dulbecco P., Savarino E. et al.* Positive glucose breath testing is more prevalent in patients with IBS-like symptoms compared with controls of similar age and gender distribution // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 43. — P. 962–966.
18. *Di Stefano M., Miceli E., Missanelli A. et al.* Absorbable vs. non-absorbable antibiotics in the treatment of small intestine bacterial overgrowth in patients with blind-loop syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21. — P. 985–992.
19. *Cuoco L., Salvagnini M.* Small intestine bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a retrospective study with rifaximin // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* — 2006. — Vol. 52. — P. 89–95.
20. *Lauritano E. C., Gabrielli M., Lupascu A. et al.* Rifaximin dose-finding study for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth // *Aliment Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22. — P. 31–35.
21. *Scarpignato C., Pelosini I.* Experimental and clinical pharmacology of rifaximin, a gastrointestinal selective antibiotic // *Digestion.* — 2006. — Vol. 73, Suppl. 1. — P. 13–27.
22. *Peralta S., Cottone C., Doveri T. et al.* Small intestine bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome-related symptoms: experience with Rifaximin // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 2628–2631.
23. *Pimentel M.* Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS // *Exp. Opin. Investig. Drugs.* — 2009. — Vol. 18. — P. 349–358.
24. *Щербakov П. Л.* Применение энтеросорбентов в лечении дисбиоза кишечника // *Эксперим. клин. гастроэнтерол.* — 2009. — № 3. — С. 88–92.