

УДК 616.34-008.87

Синдром избыточного бактериального роста

Ю.А. Кучерявый, Т.С. Оганесян

(ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава»)

Bacterial overgrowth syndrome

Yu.A. Kucheryavy, T.S. Oganesyanyan

Цель обзора. Предоставить современную информацию о патогенезе, диагностике и лечении синдрома избыточного бактериального роста (СИБР).

Основные положения. В настоящее время нет общих рекомендаций по диагностике синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, кроме того, нет единого мнения, какой из диагностических тестов является предпочтительным. Интестиноскопия с аспирацией содержимого тонкой кишки и посевом аспириата на питательную среду должна использоваться в особых случаях. Дыхательные тесты с углеводсодержащими субстратами (лактоулоза, глюкоза, ксилоза), с гликохололатом, водородный дыхательный тест обладают различной чувствительностью и специфичностью. Лечение основного заболевания, спровоцировавшего начало СИБР, – наиболее важная мера. Назначают антибиотики широкого спектра действия. Обосновано использование современных энтеросорбентов, обладающих цитопротективными свойствами.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, дыхательные тесты, лечение, смекта.

The aim of review. To present the up-to-date information on pathogenesis, diagnostics and treatment of bacterial overgrowth syndrome (BOS).

Original positions. Now there are no general guidelines on diagnostics of bacterial overgrowth syndrome in small intestine besides there is no common opinion which diagnostic test is preferable. Intestinoscopy with aspiration of small intestinal contents and culture of aspirate should be used in the special cases. Breath tests with carbohydrate-containing substrates (lactulose, glucose, xylose), with glycocholate, hydrogen breath test have various sensitivity and specificity. Treatment of the basic disease, that provoked development of BOS, is the most important approach. Broad-spectrum antibiotics are prescribed. Application of modern enterosorbents having cytoprotective properties is proved.

Key words: bacterial overgrowth syndrome, breath tests, treatment, smecta.

Кучерявый Юрий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета Росздрава.

Контактная информация для переписки: rped@mail.ru; 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Оганесян Татьяна Сергеевна – кандидат медицинских наук, ассистент той же кафедры.

Контактная информация для переписки: rped@mail.ru; 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) – это патологическое состояние, развивающееся вследствие бактериальной контаминации тонкой кишки различной микрофлорой и сопровождающееся функциональными нарушениями работы пищеварительного конвейера.

Большинством ученых, занимающихся этой проблемой, признается, что избыточный бактериальный рост может быть установлен при выявлении $\geq 10^5$ колониеобразующих единиц/мл (КОЕ/мл) в аспирате из тонкой кишки [24, 25]. Однако существует мнение, что диагноз СИБР может быть установлен даже при более низких значениях данного показателя ($>10^3$ КОЕ/мл), если колонии образованы преимущественно толстокишечными бактериями [10, 21].

Отечественными учеными выделены три степени выраженности СИБР в зависимости от характера и количества микрофлоры в тонкой кишке [1, 4]:

I степень – при наличии увеличения аэробной нормальной кишечной микрофлоры ($>10^5$ – 10^6 КОЕ/г);

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

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

Этиология и патогенез

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 [14, 15 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 последние годы декларируется длительный прием *ингибиторов протонной помпы* (ИПП), однако ни в одном из крупных контролируемых исследований такое нежелательное явление не отмечалось; вопрос причастности ИПП к развитию СИБР остается сегодня дискуссионным. Теоретически ни один из имеющихся на фармакологическом рынке ингибиторов при пероральном приеме в средних дозах не способен полностью блокировать секрецию соляной кислоты. Оптимальным уровнем рН при приеме этих препаратов, позволяющим реализовать лечебный эффект, является рН >4 . Однако не все ингибиторы, и не с первого приема, и не у всех лиц способны создать подобный уровень рН в теле желудка. Поэтому теоретические обоснования развития

СИБР на фоне длительного применения ИПП в отсутствие данных контролируемых исследований о развитии СИБР при использовании этого класса лекарственных средств являются, по крайней мере, умозрительными.

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 баугиниевой 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 систем и др.;

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

- *синдром раздраженного кишечника* (СРК). Учитывая чрезвычайно высокую распространенность последнего в популяции, несмотря на экспериментально пока не доказанную патофизиологическую связь с СИБР, необходимо отметить, что этот синдром регистрируется у пациентов с СРК не менее чем в 50% случаев [12, 15, 18], достигая 78% и более [2, 5]. Результаты последнего мета-анализа, включающего 11 исследований, показали, что патологические дыхательные тесты значительно чаще регистрируются у больных с СРК, чем у здоровых лиц (ОР=4,46; 95% ДИ=1,69–11,80) [22];

- 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, состояния в процессе длительного лечения 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 в верхнем отделе пищеварительно-транспортного конвейера, в первую очередь жиров, являющихся субстратом для избыточного роста микрофлоры в тонкой

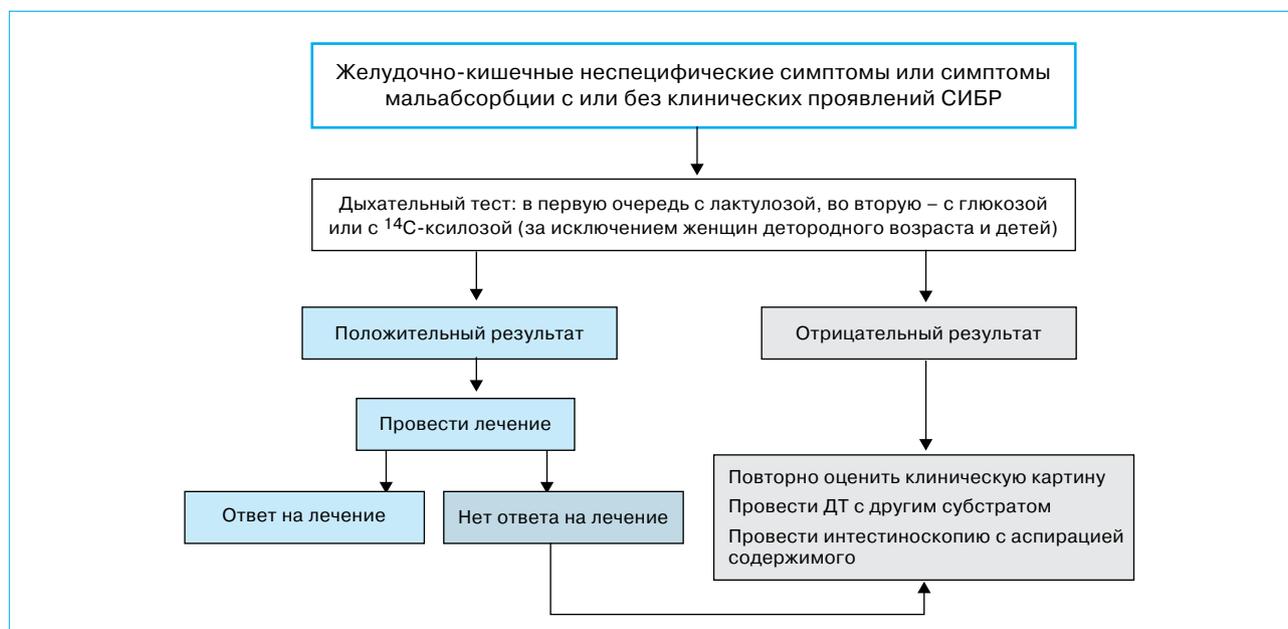


Рис. 1. Алгоритм диагностики и лечения СИБР (по R. Quea и соавт., с изм., доп. [15])

кишке. СИБР значительно чаще встречается у больных циррозом печени, имеющих латентную печеночную энцефалопатию (в 38,6% по сравнению с 8,9% в контроле; $p=0,001$), и частота его регистрации возрастает при увеличении класса цирроза по Child–Pugh (30,8% – при А, 69,2% – при В и С; $p=0,054$) [6].

Таким образом, 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 элиминации (у больных с диарейным синдромом). Следует отметить развитие сочетанных органических поражений (стеатоз печени, желчнокаменная болезнь), развитие синдрома вторичной панкреатической недостаточности вследствие 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.

Диагностика

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

лый собственный опыт работы с рассматриваемой категорией больных, 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).

«Золотым стандартом» диагностики СИБР считается интестиноскопия с аспирацией содержимого тонкой кишки и посевом аспирата на питательную среду. Метод позволяет высокодостоверно выявить исследуемый синдром, определить степень его тяжести, выявить вид контаминирующих бактерий и установить их чувствительность к антибактериальным препаратам. Однако применение этого метода 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. Все это 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 по определению чувствительности к антибактериальным препаратам). К весомым критичным отзывам следует отнести и высокую совокупную стоимость метода.

Лучшей альтернативой диагностики СИБР в настоящее время является проведение *дыхательных тестов* (ДТ) — неинвазивных, быстрых и сравнительно дешевых. На наш взгляд, наиболее целесообразен алгоритм диагностики СИБР, приведенный испанскими учеными R. Quega и соавт. в 2005 г. [15] (рис. 1). Как следует из предлагаемой схемы, интестиноскопия с аспирацией тонкокишечного содержимого является исключительной мерой и должна выполняться только у ограниченного числа больных.

Методики проведения дыхательных тестов

Дыхательные тесты с углеводсодержащими субстратами (лактоза, глюкоза, ксилоза) основаны на способности кишечных бактерий метаболизировать различные вещества с последующей регистрацией в выдыхаемом воздухе их метаболитов — водорода и/или метана (рис. 2).

В норме все эти вещества должны метаболизироваться толстокишечными бактериями, появление же этих веществ раньше, чем они достигают толстой кишки, является маркером наличия СИБР. Одной из диагностических проблем, возникающих при проведении дыхательных тестов, является наличие двух пиков содержания водорода в выдыхаемом воздухе: ранний пик — тонкокишечный и поздний — толстокишечный. При этом временные характеристики появления водородных пиков связаны с индивидуальными особенностями двигательной активности кишки.

Важной особенностью ДТ является необходимость информирования пациентов перед тестированием о соблюдении ряда правил, направленных на минимизацию возникновения ложнополо-

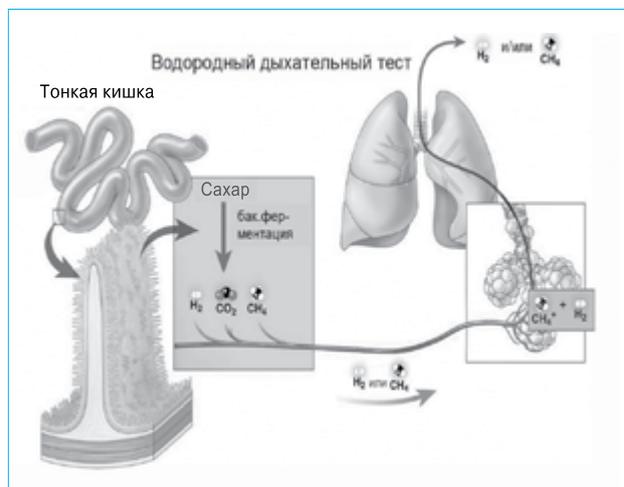


Рис. 2. Схематическое изображение механизма дыхательного теста при помощи углеводсодержащих субстратов (по R. Saad, W. Chey [18])

жительных и ложноотрицательных результатов. К таковым относят запрет приема углеводной пищи накануне теста вечером (хлеб, макаронные изделия), необходимость использования ополаскивателя рта с антибактериальным эффектом непосредственно перед исследованием, воздержание от курения и физических нагрузок (развитие гипервентиляционного синдрома) минимум за 2–3 ч до тестирования.

Дыхательный тест с ¹⁴C-ксилозой основан на обнаружении меченого углекислого газа, который образуется в результате метаболизма грамотрицательными аэробами (которые всегда достаточно представлены при СИБР).

Дыхательный тест для оценки содержания желчных кислот основан на обнаружении ¹⁴CO₂ в большом количестве в выдыхаемом воздухе. В норме 95% конъюгированных желчных кислот всасываются в подвздошной кишке. Перорально принимают ¹⁴C-гликохолат (конъюгированная с глицином холевая кислота) [3].

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

Методы диагностики СИБР (по R. Quega и соавт., с изм., доп. [15])

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

Лечение

Терапия пациентов с СИБР должна преследовать цель устранения избыточного бактериального роста в тонкой кишке, восстановление нормального микробиоценоза кишечника, нормализацию кишечного пищеварения. Кроме того, необходимо параллельное проведение лечения основного заболевания, спровоцировавшего начало СИБР [5, 6]. Учитывая многофакторность патогенеза и широкий спектр заболеваний органов пищеварения, при которых имеет место персистенция СИБР, лечение должно быть комплексным и дифференцированным. Предлагается индивидуализировать фармакотерапию в каждом конкретном случае [6].

Лечение, основанное на эмпирических курсах антибиотиков широкого спектра действия, остается краеугольным камнем, поскольку в доступной литературе практически нет данных относительно выбора и продолжительности терапии или же они слишком разнятся, чаще всего назначают пероральный прием тетрациклина (по 0,25 г 4 раза в сутки), ампициллина (по 0,5 г 4 раза в сутки) или метронидазола (500 мг 3 раза в сутки) [8]. В последнее время предпочтение отдается не всасывающимся антибиотикам/антисептикам (рифаксимин) [7, 12, 19]. В одной из обзорных работ отмечено, что применение рифаксимины привело к купированию клинических проявлений СИБР у 33–92% больных и редукции СИБР у 84% пациентов с СРК [17]. Однако до сих пор отсутствует убедительная научная база, демонстрирующая высокую эффективность рифаксимины при СИБР, как это имеет место при диарее путешественников и печеночной энцефалопатии [11]. Большая часть исследований характеризуется коротким периодом и небольшим количеством наблюдений [6]. Безусловным преимуществом подобных препаратов является отсутствие системных нежелательных явлений, а недостатком — высокая стоимость. Курс лечения антибактериальными препаратами составляет от 7 до 14 дней; как правило, требуются повторные курсы.

Список литературы

1. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы: Руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 304 с.
2. Маев И.В., Самсонов А.А. Терапевтическая тактика при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке // *Consilium Medicum*. — 2007. — № 7. — С. 44–50.
3. Хендерсон Д.М. Патофизиология органов пищеварения: Пер. с англ. — 3-е изд., испр. — М.: БИНОМ; Харьков: МТК-Книга, 2005. — 272 с.
4. Щербаков П.Л. Применение энтеросорбентов в лечении дисбиоза кишечника // *Эксп. клин. гастроэнтерол.* — 2009. — № 3. — С. 88–92.

Крайне малочисленны данные по использованию адсорбентов и пробиотиков в лечении СИБР, не ассоциирующегося с СРК. Опубликовано лишь несколько исследований с хорошим дизайном [5, 9, 20, 23]. Так, J.S. Barrett использовал *Lactobacillus casei* в течение 6 нед по 65 мл ежедневно, в результате чего 65% больных показали отрицательный ДТ с лактулозой после лечения [5]. Мы скорее склонны поддержать мнение: отсутствие достаточной доказательной базы, свидетельствующей об эффективности пробиотиков в терапии СИБР [6, 16], не позволяет пока рекомендовать их в клинической практике.

Весьма перспективным средством патогенетического лечения СИБР, с нашей точки зрения, является применение адсорбентов (смекта) коротким курсом (7–10 дней) с последующим назначением пребиотиков [4]. Такой подход более безопасен и, безусловно, более экономичен, чем при использовании современных антибактериальных средств.

Следует подчеркнуть, что диоктаэдрический смектит (смекта) имеет большое преимущество перед другими адсорбентами, а именно мукоцитопротективное действие. Смекта образует поливалентные связи с гликопротеидами слизи, связывается в том числе и с поврежденными участками, восстанавливая целостность надэпителиального слизистого слоя, увеличивая его массу, вязкость и защитные свойства. Кроме того, показано, что смекта улучшает реологические свойства слизи, повышая сопротивляемость слизистой оболочки к действию раздражителей, включая инфекционные агенты, что особенно актуально при СИБР.

Прогноз при СИБР обычно благоприятный и определяется тем фоновым заболеванием, которое способствовало контаминации тонкой кишки. Достаточно высока частота рецидива СИБР после успешного лечения, достигающая 44% спустя 9 мес после эффективной терапии рифаксимином [13]. Известные риски рецидива СИБР включают пожилой возраст (ОР=1,1) и аппендэктомия в анамнезе (ОР=5,9) [13].

5. 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, N 32. — P. 5020–5024.
6. Bures J., Cyraný J., Kohoutová D. et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16. — P. 2978–2990.
7. 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.
8. 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, N 8. — P. 985–992.

9. *Gabrielli M., Lauritano E.C., Scarpellini E.* et al. *Bacillus clausii* as a treatment of small intestinal bacterial overgrowth // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 1327–1328.
10. *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.
11. *Koo H.L., DuPont H.L.* Rifaximin: a unique gastrointestinal-selective antibiotic for enteric diseases // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 26, N 1. – P. 17–25.
12. *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.
13. *Lauritano E.C., Gabrielli M., Scarpellini E.* et al. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103. – P. 2031–2035.
14. *McPhee S.J., Papadakis M.A., Tierney L.M.* Current medical diagnosis and treatment. – 4th ed. – McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2007. – 1931 p.
15. *Pimentel M.* Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS // *Expert Opin. Invest. Drugs.* – 2009. – Vol. 18, N 3. – P. 349–358.
16. *Quera R., Quigley E., Madrid A.* Sobrecrecimiento bacteriano intestinal // *Rev. Med. Chil.* – 2005. – Vol. 133. – P. 1361–1370.
17. *Quigley E.M.* Bacteria: a new player in gastrointestinal motility disorders—infections, bacterial overgrowth, and probiotics // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 2007. – Vol. 36. – P. 735–748.
18. *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.
19. *Scarpignato C., Pelosini I.* Experimental and clinical pharmacology of rifaximin, a gastrointestinal selective antibiotic // *Digestion.* – 2006. – Vol. 73 (suppl. 1). – P. 13–27.
20. *Schiffrin E.J., Parlesak A., Bode C.* et al. Probiotic yogurt in the elderly with intestinal bacterial overgrowth: endotoxaemia and innate immune functions // *Br. J. Nutr.* – 2009. – Vol. 101. – P. 961–966.
21. *Shah E.D., Basseri R.J., Chong K., Pimentel M.* Abnormal breath testing in IBS: A meta-analysis // *Dig. Dis. Sci.* – 2010. – Vol. 55, N 9. – P. 2441–2449.
22. *Simon G.L., Gorbach S.L.* The human intestinal microflora // *Dig. Dis. Sci.* – 1986. – Vol. 31 (suppl. 9). – P. 147–162.
23. *Stotzer P.O., Blomberg L., Conway P.L.* et al. Probiotic treatment of small intestinal bacterial overgrowth by *Lactobacillus fermentum* KLD // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 28. – P. 615–619.
24. *Toskes P.* Bacterial overgrowth of the gastrointestinal tract // *Adv. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 38. – P. 387–407.
25. *Vanner S.* The small intestinal bacterial overgrowth – Irritable bowel syndrome hypothesis: Implications for treatment // *Gut.* – 2008. – Vol. 57, N 9. – P. 1315–1321.