

Синдром избыточного бактериального роста при воспалительных заболеваниях кишечника

Т.Б. Топчий, О.Н. Минушкин, В.Е. Бунева

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

Small intestinal bacterial overgrowth syndrome in inflammatory bowel disease

T.B. Topchy, O.N. Minushkin, V.E. Buneva

Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

Статья посвящена проблеме синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) и воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК). Авторами проведено исследование, посвященное изучению частоты встречаемости СИБР у больных ВЗК и влияния стандартной терапии месалазином на развитие данного синдрома. Установлено, что СИБР у больных ВЗК диагностируется с частотой 28,6% (чаще у больных язвенным колитом). Лечение месалазином их не влияет на развитие СИБР, но купирует его (у 90% больных).

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, СИБР, месалазин.

Abstract

The article is devoted to the problem of bacterial overgrowth syndrome (SIBO) and inflammatory bowel disease (IBD). In this investigation authors study the incidence of SIBO in patients with IBD and the effect of standard mesalazine therapy on SIBO evolution. It has been established that SIBO in patients with IBD is diagnosed in 28.6% of patients (more often in patients with ulcerative colitis). Mesalazine treatment does not affect the development of SIBO, but abate SIBO (90% of patients).

Key words: ulcerative colitis, Crohn's disease, SIBO, mesalazine.

Ссылка для цитирования: Топчий Т.Б., Минушкин О.Н., Бунева В.Е. Синдром избыточного бактериального роста при воспалительных заболеваниях кишечника. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 2: 30-35.

При любых заболеваниях (состояниях), сопровождающихся нарушением процессов пищеварения, всасывания, перистальтики или иммунной защиты, могут развиваться изменения микрофлоры кишечника, обозначаемые как «синдром избыточного бактериального роста» (Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome) - патологическое состояние, в основе которого лежит обсеменение либо проксимальных, либо дистальных отделов, либо всей тонкой кишки свыше 10^4 м.к. (КОЕ) в 1 мл кишечного содержимого за счет:

- микрофлоры, поступающей из верхних отделов ЖКТ (или верхних дыхательных путей);
- ретроградной транслокации микробиоты толстой кишки в дистальные отделы тонкой кишки, что сопровождается расстройством стула и мальабсорбцией (в первую очередь жиров и витамина В₁₂) [1].

Увеличение количества условно-патогенной микрофлоры в тонкой кишке выявляется в 70–95% случаев при хронической патологии кишечника.

При СИБР не только увеличивается количество, но меняется и спектр микроорганизмов со сдвигом в сторону грамотрицательных бактерий и анаэробов. Терминальный отдел подвздошной кишки представляет собой пограничную зону между нормальной толстокишечной флорой и микроорганизмами, обитающими в более проксимальных отделах тонкой кишки [2–4]. У 30% здоровых людей тощая кишка в норме стерильна, у остальных — имеет низкую плотность заселения, которая увеличивается по мере приближения к толстой кишке, и только в дистальном отделе подвздошной кишки обнаруживается микрофлора фекального типа: энтеробактерии, стрептококки, бактероиды и др. [5]. Общее число видов микроорганизмов, заселяющих кишечник, на настоящий момент колеблется от 600 до 1000 [3, 4, 6]. Нормальными численность и состав микрофлоры, а также ее функциональная активность в различных отделах пищеварительного тракта могут быть только при нормальном физиологическом состоянии организма. Межмикробные взаимодействия, нормальная перистальти-

ка, достаточный уровень секреции соляной кислоты желудком, антибактериальный эффект желчи и панкреатического сока, иммунологические факторы и характер питания обеспечивают поддержание барьерной функции ЖКТ [2, 3, 5].

При нарушении такого взаимодействия и возникает дисбаланс, приводящий к изменению микробного состава и возникновению СИБР. Распространенность СИБР в популяции неизвестна [1]. 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 [1, 3].

По данным литературы, СИБР при наличии хронической внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы диагностируется у 40–60% больных [3, 7, 8]; у пациентов с функциональными нарушениями кишечника СИБР встречается у 39–90% больных [9–12]; у больных циррозом печени СИБР выявляется в 49% случаев [13–16]; у больных, длительно принимавших ингибиторы протонной помпы, СИБР развивается у 30–50% пациентов [3, 17–19]. Частота выявления СИБР зависит от возраста больных [1, 17, 20].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что СИБР, как правило, является вторичным, его развитие провоцируется снятием «верхнего» желудочно-кишечного блока и дисфункцией баугинивой заслонки, провоцирующей транслокацию толстокишечной флоры в тонкую кишку.

Наименьшее количество публикаций (иностраных и отечественных) посвящено роли воспалительных заболеваний кишечника (язвенного колита болезни Крона) в формировании СИБР, а знание этого факта важно, так как проявления СИБР могут поддерживать (изменить) клинические проявления и провоцировать (поддерживать) активность самого воспалительного процесса [1, 21–23].

Это явилось основанием к проведению настоящего исследования. Нами была поставлена цель - определить частоту встречаемости СИБР у больных воспалительными заболеваниями кишечника в госпитальной практике и оценить эффект действия месалазина и других препаратов, применяемых в лечении ВЗК, на течение СИБР у данной группы больных.

Задачи исследования: 1. Определить частоту встречаемости СИБР у больных ВЗК в госпитальной практике.

2. Оценить (установить) взаимосвязь развития СИБР с тяжестью атаки (тяжести) и формой воспалительного заболевания кишечника.

3. Оценить влияние основного курса лечения месалазином больных ВЗК на развитие и течение СИБР.

Материалы и методы

На базе ГКБУЗ № 51 г. Москвы была изучена частота выявления СИБР у больных ВЗК. СИБР устанавливали водородным дыхательным тестом с лактулозой с помощью аппарата Gastro+ Gastrolyzer (Великобритания). В исследование были включены больные с подтвержденным эндоскопически или гистологически диагнозом болезни Крона или язвенного колита. Критериями исключения были: наследственная непереносимость лактулозы, имеющаяся гипогликемия голодания (постпрандиальная гипогликемия), применение антибиотиков в течение 4 нед до проведения исследования, подготовка к проведению колоноскопии или рентгенологические исследования кишечника за последние 4 нед, применение слабительных средств, в частности лактулозы, в последние 4 дня, наличие илеостомы. Всего обследовано 50 больных ВЗК, 8 пациентов были исключены из-за несоответствия критериям включения. Таким образом в исследование включено 42 больных, из них больных ЯК – 35 (83%), болезнью Крона – 7 (17%) (рис. 1). Мужчин – 20, женщин – 22, средний возраст – 47 ± 2 года.

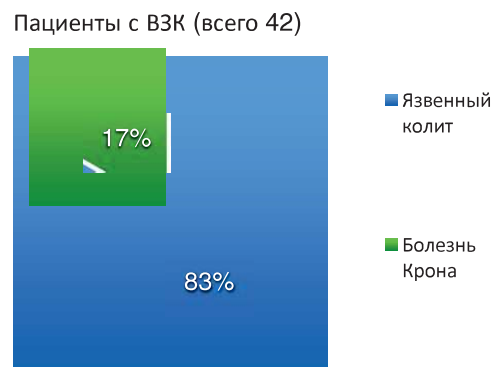


Рис. 1. Распределение больных ВЗК по нозологии.

Всем больным при проведении водородного теста (ВДТ) давали выпить 200 мл воды с 20 мл лактулозы (дюфалака). Пробы воздуха собирали натошак, через 15, 30, 60, 90 и 120 мин после приема лактулозы.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программы Statistica 2007 версия 8.0 с использованием непараметрических методов статистики (Хи квадрат Пирсона с кри-

терием Фишера и поправкой Yates для малых чисел).

Результаты и обсуждение

1. Изучение СИБР у больных ВЗК.

В результате проведенного исследования СИБР диагностирован у 12 (28,5%) больных ВЗК: с ЯК у 10 (29 %) больных, с болезнью Крона у 1 (14%) больного (рис. 2).

Мы проанализировали группу больных ЯК.

Из представленных в табл. 1 данных видно, что в группе больных ЯК с положительным

Таблица 2

Результаты изучения больных ЯК по локализации болезни

	СИБР-положительные, N 10 (28,6%)	СИБР-отрицательные, N 25 (71,4%)
Тотальный (54,3%)	9* (90%), p ≤ 0,03	11 (44%)
Левосторонний (40%)	1 (10%)	13 (52%)
Дистальный (5,7%)	0	(4%)

*Различия достоверны p ≤ 0,05.

Таблица 1

Результаты изучения больных с СИБР и активностью обострения ЯК

	СИБР-положительные, N 10 (28,6%)	СИБР-отрицательные, N 25 (71,4%)
Легкая атака, N 16 (45,7%)	3 (30%)	13 (52%)
Средняя степень тяжести атаки, N 18 (51,4%)	7* (70%), p= 0,002	11 (44%)
Тяжелая атака, N 1 (2,8%)	0	1 (4%)

*Достоверные данные.

СИБР преобладали больные с атакой средней степени тяжести, а в группе без СИБР – больные с легкой атакой ЯК.

Из данных представленных в таблице № 2 видно, что СИБР наиболее часто (90%) развивается у больных с тотальной формой ЯК.

Заключение: изучение 42 больных ВЗК (ЯК и БК) установило, что СИБР диагностирован у 28,6% больных, наиболее часто (90%) он фиксировался у больных со среднетяжелой атакой ЯК и тотальной формой поражения.

При анализе полученных данных, касающихся времени развития СИБР, мы отметили, что СИБР

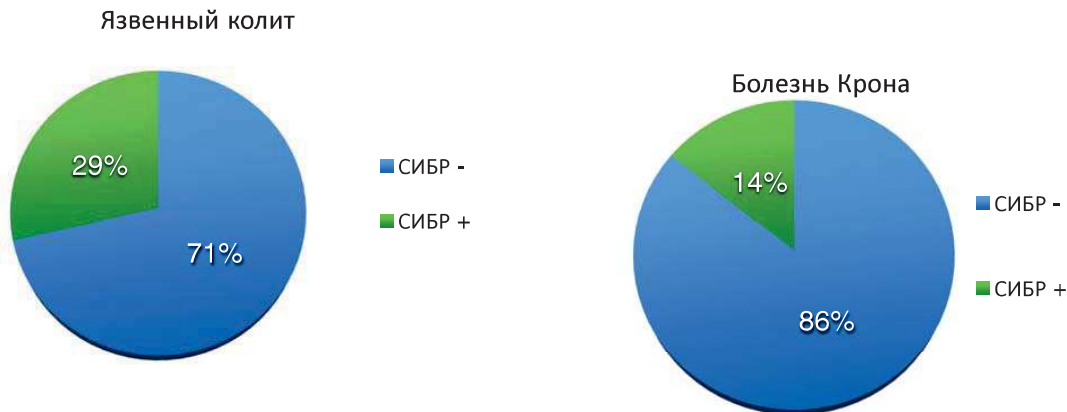


Рис. 2. Результаты ВДТ у больных язвенным колитом и болезнью Крона.

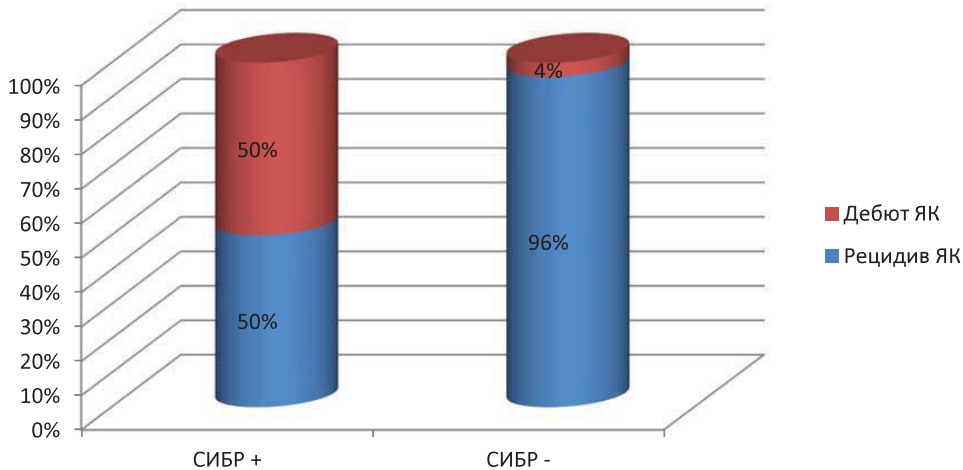


Рис. 3. Соотношение больных ЯК с дебютом заболевания и рецидивом.

у 50% больных был диагностирован в дебюте заболевания. Следовательно, диагноз ЯК был установлен достаточно поздно. Первичная трактовка на амбулаторном этапе (колит неуточненный, СРК, геморрой и т.д) сразу не позволяла диагностировать настоящее заболевание (рис. 3).

Как видно из данных, представленных на рис. 3, у 50% больных СИБР диагностируется в дебюте заболевания ЯК в основном при тотальном поражении. В группе больных ЯК с отрицательным СИБР дебют заболевания был только у 1 больного (4%) с левосторонней формой поражения кишечника.

II. Изучение влияния лечения ВЗК на динамику СИБР.

а). Больные язвенным колитом (n -35).

Таблица 3

Результаты изучения больных ЯК с установленным и неустановленным СИБР в зависимости от характера проводимого лечения

	СИБР-положительные, N 10 (28,6%)	СИБР-отрицательные, N 25 (71,4%)
Начало терапии (дебют)	5 (50%)	0
Препараты 5-АСК, N= 20 (82,86%)	2 (20%)	18 (72%)
5-АСК + ГКС (11,43%), N=7	1 (10%)	6 (24%)
5-АСК + ГКС + АЗА (5,71%), N= 3	2 (20%)	1 (5%)
Биологическая	0	0

Представленные в табл. 3 данные показывают, что «стандартная» терапия существенного

влияния на формирование СИБР не оказывает. Не получено достоверных различий и по фармакологическим группам препаратов.

В процессе наблюдения за больными, получавшими препараты 5-АСК (месалазин не менее 3 г/сут в течение 8 нед), новых случаев развития СИБР не отмечалось (у 1 больного СИБР сохранился, у 9 больных купирован) (рис. 4).

Причиной сохранения СИБР в данной ситуации (1 больной) могла послужить сопутствующая патология (ГЭРБ) и постоянная терапия ингибиторами протонной помпы, способствующая миграции микробной флоры (в том числе и водородпродуцирующей) в тонкую кишку.

б). Больные болезнью Крона (n -7).

Таблица 4

Характеристика больных с болезнью Крона по проводимой терапии

	СИБР-положительные (14,29%)	СИБР-отрицательные (85,71%)
Препараты 5-АСК (42,84%)	0	2 (33,3%)
5-АСК + ГКС + АЗА	1 (100%)	3 (50%)
5-АСК + ГКС (14,28%)	0	0
Биологическая (42,84%)	0	1 (16,65%)

Характеристика больных и получаемая ими фармакотерапия представлена в табл. 4.

Из данных, представленных в табл. 4, видно, что СИБР был диагностирован у 1 (14%) больного. При этом возможна связь с проводимой терапией (больной получал преднизолон и азатио-

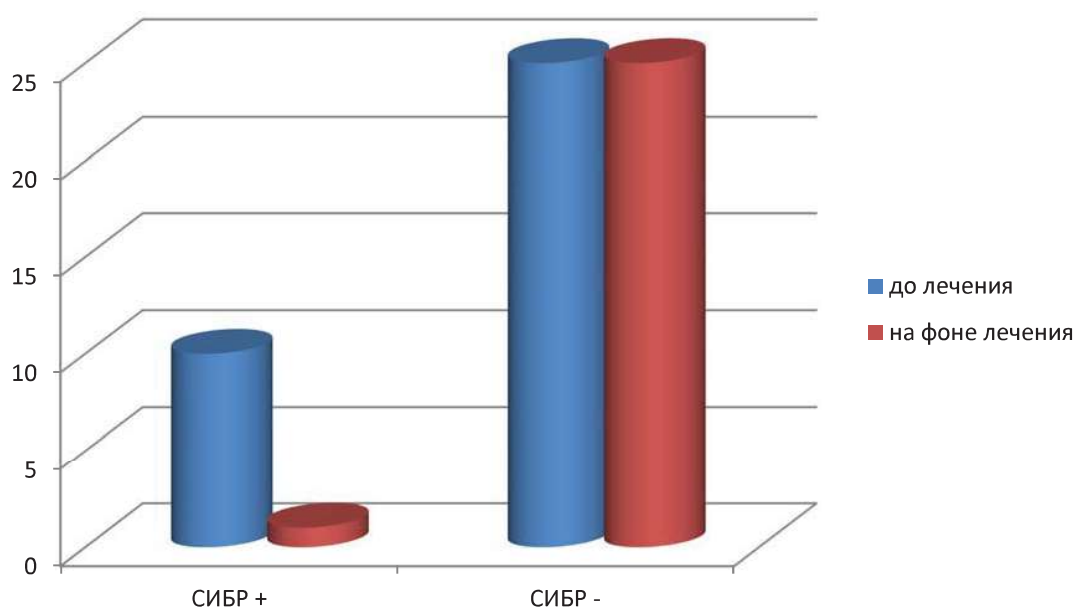


Рис. 4. Динамика течения СИБР до и на фоне лечения больных ЯК препаратами группы месалазина (через 8 нед от начала терапии)

прин), но эта связь скорее сомнительна, так как подобную терапию (больные без СИБР) получали 3 человека. Окончательного суждения о возможных связях и причинах формирования СИБР у больных БК высказать нельзя, так как изученная группа небольшая (7 больных).

Двум больным с сохраненным СИБР была назначена терапия рифаксиминем в суточной дозе 400 мг 2 раза в день в течение 7 дней. В результате СИБР был купирован и зафиксирована положительная динамика клинической симптоматики (вздутие, боли, расстройство стула), также по ВДТ не наблюдалось прироста водорода.

Заключение

Частота диагностики СИБР у больных с воспалительными заболеваниями кишечника составила 28,5%, преимущественно у больных язвенным колитом. Чаше СИБР развивался у больных с тотальной формой поражения и среднетяжелым течением болезни. Пероральный прием Месалазина не влияет на формирование СИБР, но при исходно развившемся синдроме лечение Месалазином купирует СИБР.

В целом, полученные данные нацеливают нас на поиск СИБР у больных ВЗК, так как его формирование изменяет клиническую симптоматику и оценку эффективности проводимой терапии.

Литература

1. Топчий Т.Б., Минушкин О.Н., Скибина Ю.С., Евсиков А.Е. Синдром избыточного бактериального роста в клинической практике. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017; 139 (3): 71-78 [Topchy T.B., Minushkin O.N., Skibina Y.S., Evsikov A.E. The bacterial overgrowth syndrome in clinical practice. *Experimentalnaya I Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2017; 139 (3): 71-78. In Russian].
2. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания: патогенетическая нутриционная терапия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009; 6; 86-96 [Ardatskaya M.D. Syndrome of small intestine bacterial overgrowth and disturbance of digestion and absorption; pathogenetic nutritional therapy. *Experimentalnaya I Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2009; 6; 86-96. In Russian].
3. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Синдром избыточного бактериального роста: определение, современные подходы к диагностике и лечебной коррекции. *Consilium Medicum, Гастроэнтерология*. 2012; 2: 45-49 [Ardatskaya M.D., Minushkin O.N. Syndrome of small intestine bacterial overgrowth: definition, up-to-date diagnostic methods and approaches to therapeutic correction. *Consilium Medicum, Gastroenterologiya*. 2012; 2: 45-49. In Russian].
4. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, современные методы диагностики и подходы к лечебной коррекции. *Медицинский совет*. 2016, 14: 88 - 95 [Ardatskaya M.D. Excessive bacterial growth syndrome in small intestine up-to-date diagnostic methods and approaches to therapeutic correction. *Meditinsky Sovet*, 2016, 14: 88 - 95. In Russian].
5. Singh, V. V., Toskes, P. P. Small Bowel Bacterial Overgrowth: Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Curr. Treat. Options. Gastroenterol.* 2004; 7 (1): 19-28.
6. Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника. *Взгляд на проблему. Фарматека*, 2009; 2: 8-15 [Belousova E.A. Bacterial overgrowth syndrome in the small intestine, in the light of the general concept of intestinal dysbiosis: a look at the problem. *Farmateka*. 2009; 2: 8-15. In Russian].
7. Dominguez-Munoz J.E. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Current. Gastroenterol. Reports*. 2007; 9 (2): 116-122.
8. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Топчий Т.Б., Скибина Ю.С., Евсиков А.Е. Подходы к лечению больных синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке, развившимся в связи с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Лечащий врач*. 2017, 2(8): 13-23 [Minushkin O.N., Maslovsky 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, developed in connection with the pathology of the upper gastrointestinal tract. *Attending doctor*. 2017, 2 (8): 13-23. In Russian].
9. Carrara M., Desideri S., Azzurro M. et al. Small intestine bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2008; 12(3): 197-202.
10. Lin H.C. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA*. 2004; 292(7): 852-8.
11. Ghoshal UC, Kumar S, Mehrotra M. et al. Frequency of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome and chronic non-specific diarrhea. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 16: 40-6.
12. Rana SV, Sharma S, Kaur J. et al. Comparison of lactulose and glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Digestion*. 2012; 85: 243-7.
13. Jun DW, Kim KT, Lee OY. et al. Association between small intestinal bacterial overgrowth and peripheral bacterial DNA in cirrhotic patients. *Dig. Dis. Sci.* 2010; 55: 1465-71.
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; 29(12): 1273-81.
15. Lakshmi CP, Ghoshal UC, Kumar S. et al. Frequency and factors associated with small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis of the liver and extra hepatic portal venous obstruction. *Dig. Dis. Sci.* 2010; 55: 1142-8.
16. Gupta A, Dhiman RK, Kumari S. et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *J. Hepatol.* 2010; 53: 849-55.
17. Ардатская М.Д., Логинов В.А., Минушкин О.Н. Синдром избыточного бактериального роста у больных со сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка: некоторые аспекты диагностики. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; 112: 30 - 36 [Ardatskaya M.D., Loginov V.A., Minushkin O.N. Syndrome of small intestine bacterial overgrowth in patients with the reduced stomach acid secretion: some aspects of the diagnosis. *Experimentalnaya I Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2014; 112: 30-36. In Russian].
18. 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): 504-508.
19. Compare D, Pica L, Rocco A. et al. Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO. *Eur. J. Clin. Invest.* 2011; 41: 380-6.
20. Bures J, Cyrany J, Kohoutova D. et al. Small intestinal

bacterial overgrowth syndrome. World J. Gastroenterol. WJG. 2010; 16: 2978–2990.

21. Castiglione F, Del Vecchio Blanco G, Rispo A. et al. Orocecal transit time and bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2000; 31: 63–66.

22. Rana SV. et al Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Orocecal Transit Time in Patients of Inflammatory Bowel Disease *Dig Dis Sci.* 2013; 58: 2594–2598.

23. Rana SV. et al, Relationship of cytokines, oxidative stress and GI motility with bacterial overgrowth in ulcerative colitis patients, *J. Crohns. Colitis.* 2014; 8: 859–865.

Для корреспонденции/Corresponding author
Топчий Татьяна Борисовна/ Topchy Tatyana
tantop@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует
