

## СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И МЕНЕДЖМЕНТА

НЕМЦОВ Л.М.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

---

### Резюме.

Статья представляет обзор литературы по проблемам диагностики и менеджмента СИБР (синдром избыточного бактериального роста). Избыточный бактериальный рост может быть диагностирован при выявлении  $\geq 10^5$  колониеобразующих единиц/мл в аспирате из тонкой кишки. Существуют значительные различия в оценке распространенности СИБР как у здоровых людей, так и при различных клинических состояниях, в зависимости от изучаемой популяции или используемого теста. При СИБР в тонкой кишке появляется микрофлора, качественно и количественно сходная с микрофлорой толстого кишечника, что вызывает ферментацию углеводов с образованием газов и приводит к появлению симптомов, включая метеоризм, дискомфорт в животе, изменения характера стула.

Клиническая картина СИБР неспецифична. СИБР следует предполагать у каждого пациента с диареей, стеатореей, потерей веса, макроцитарной анемией в сочетании с симптомами дисфункции кишечника, при длительной терапии ингибиторами протонной помпы и иммуносупрессантами, длительном пребывании в отделении интенсивной терапии.

Современные диагностические тесты характеризуются рядом важных ограничений в отношении их выполнения и интерпретации. Эти тесты чрезмерно инвазивны и технически сложны (аспирация содержимого тощей кишки) или не валидизированы (аспирация содержимого двенадцатиперстной кишки), или ненадежны и связаны с высоким уровнем ложнопозитивности (дыхательные тесты). Пробная терапия антибиотиками рассматривается в качестве альтернативной диагностической стратегии. Однако нет стандартизированного подхода к типу, дозе и продолжительности схемы антибиотикотерапии, в определении клинического ответа к антибиотикам. Современные геномные методы и метаболомика открывают возможности в определении истинной нормальности микробиоты кишечника и полной идентификации изменений микрофлоры при СИБР.

*Ключевые слова:* диагностика, менеджмент, синдром избыточного бактериального роста.

### Abstract.

The article presents literature review on the problems of diagnosis and management of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). Bacterial overgrowth can be diagnosed by detecting  $\geq 10^5$  colony-forming units/ml in the aspirate from the small intestine. There are significant differences in the prevalence of SIBO in both healthy individuals and in different clinical conditions, depending on the examined population or the used test. In case of SIBO, microflora both qualitatively and quantitatively similar to the colonic microflora appears in the small intestine, which causes carbohydrates fermentation producing gases and leads to symptoms including meteorism, abdominal discomfort, changes in the character of stool.

Clinical picture of SIBO is nonspecific. SIBO should be supposed in any patient with diarrhea, steatorrhea, weight loss, macrocytic anemia in combination with symptoms of intestinal dysfunction, long-term therapy with proton pump inhibitors and immunosuppressants, prolonged stay in the intensive care unit.

Modern diagnostic tests have a number of important limitations regarding their performance and interpretation. These tests are overly invasive and technically complicated (aspiration of jejunum contents) or not validated (aspiration of duodenal contents), or unreliable and associated with high levels of false positives (breathing tests). Trial antibiotic therapy is regarded as an alternative diagnostic strategy. However, there is no standardized approach to the type, dose and duration of antibiotic regimens, and in the definition of clinical response to antibiotics. Modern genomic and metabolomics methods offer new opportunities in determining the true normality and complete identification of microflora changes in SIBO.

*Key words:* diagnosis, management, bacterial overgrowth syndrome.

Кишечная микробиота содержит наибольшее количество бактерий в организме человека -  $10-100 \times 10^{18}$  микроорганизмов и не менее 500-1000 различных видов, и состоит из динамической смеси микроорганизмов, которые количественно и по видовому составу различаются в различных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. Кроме того, различают микробные популяции, поверхностно-прилегающие и из просвета кишечника. Соотношение анаэробов к аэробам ниже на поверхности слизистой оболочки, чем в просвете. Пищевые привычки, образ жизни, возраст, генотип «хозяина» и воздействие антибиотиков влияют на состав кишечной микрофлоры у индивидуумов [2, 3].

Бактерии, населяющие просвет ЖКТ, выполняют ряд функций, имеющих весьма важное значение для организма «хозяина». Микробная популяция играет важнейшую роль во внутрипросветном пищеварении, в частности участвует в переваривании пищевых волокон, ферментативном расщеплении белков, высокомолекулярных углеводов, жиров и в процессе метаболизма вырабатывает ряд полезных для организма веществ, вносит вклад в формирование иммунологической реактивности и иммунологической толерантности организма [4].

В здоровом организме человека существуют внутренние механизмы, которые контролируют количество и состав микрофлоры в различных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Механизмы поддержания нормальной микрофлоры в тонком кишечнике включают: барьерную функцию илиоцекального клапана; активную двигательную функцию ЖКТ; секрецию соляной кислоты желудочного сока, желчи, панкреатического секрета; врожденные и приобретенные иммунные механизмы поддержания кишечного гомеостаза [5]. Важнейшей функцией кишечной микрофлоры является защита от экзогенных микроорганизмов. Адгезивные непатогенные бактерии могут подавлять рост патогенных бактерии, путем синтеза антимикробных субстанций или конкуренцией за питательные вещества и предотвращать прикрепление и проникновение патогенных энтероинвазивных бактерий в эпителиальные клетки [6].

Избыточный бактериальный рост в кишечнике (в англоязычной литературе – *intestinal bacterial overgrowth*) обусловлен на-

рушением качественного и количественного состава микробного биоценоза тонкого кишечника, размножением условно-патогенных бактерий в количестве, не свойственном здоровому человеку. Фоном для развития синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) служат различные состояния, сопровождающиеся нарушением переваривания пищи, пассажа внутрипросветного содержимого, изменением иммунологической реактивности организма, ятрогенные воздействия [1, 5, 7].

В то же время, распространенность СИБР в общей популяции неизвестна, а клиническая картина СИБР неспецифична [5, 7]. Не существует никакого «золотого» стандарта для его диагностики, а в интерпретации широко используемых тестов также не хватает консенсуса [8]. Именно в этом контексте актуальны вопросы диагностики и менеджмента СИБР.

### **Определение и распространенность СИБР**

По определению E. Grace [et al.] (2013), СИБР – это только в тонком кишечнике избыточный рост микрофлоры, которая обычно колонизирует толстую кишку (в основном грамотрицательные бактерии, облигатные анаэробы и энтерококки). Избыточный рост микрофлоры явно связан с патологическим состоянием, характеризующимся аномальными гастроинтестинальными симптомами. При эрадикации этих бактерий эти симптомы разрешаются [5].

Большинство цитируемых авторов считают [4, 5, 6], что избыточный бактериальный рост может быть установлен при выявлении  $\geq 10^5$  колониеобразующих единиц/мл (КОЕ/мл) в аспирате из тонкой кишки. Тем не менее, у многих пациентов широкий диапазон гастроинтестинальных симптомов коррелирует с повышением количества анаэробов в тонком кишечнике, хотя общее количества бактерий остается ниже  $10^5$  КОЕ/мл [4, 5, 7].

В зависимости от изучаемой популяции или используемого теста СИБР был обнаружен в любой популяции от 0 до 20% практически здоровых лиц [5]. При ряде заболеваний и клинических состояний выявлен СИБР (табл. 1). Существуют значительные различия в оценке распространенности СИБР при расстройствах, по-видимому, связанных с избыточным бактериальным ростом в тонком кишечнике. При

Таблица 1 - Распространенность избыточного бактериального роста

Клинические группы	СИБР (%)
Нормальная популяция	0–20%
Дисмоторика/повреждение кишечника	
Целиакия	9–67%
Болезни соединительной ткани, например склеродермия	43–55%
Болезнь Крона	25–88%
Сахарный диабет	8–44%
Гипотиреоз	54%
Неспецифическая дисмоторика	76%
Лучевая энтеропатия	26%
Неспецифический язвенный колит	81%
Смешанная патология	
Синдром хронической усталости	81%
Хронический панкреатит	34–92%
Лекарственная гипо- и ахлоргидрия	26–75%
Терминальная стадия почечной недостаточности	36%
Фибромиалгии	93%
Синдром раздраженного кишечника	4–78%
Иммунодефицитные синдромы	30–50%
Цирроз печени	17–36%
Ожирение	17–41%
Парентеральное питание	70%
Розацеа	46%
Нейромышечные болезни	
Мышечная дистрофия	65%
Паркинсонизм	54%
Хирургическая патология	
Абдоминальные операции	82%
Двусторонняя стволовая ваготомия	93%
Гастрэктомия	65–78%
Илеоцекальная резекция	32%
Обходной анастомоз желудка по Ру	86%

синдроме раздраженной кишки (СРК), например, распространенность СИБР варьирует в диапазоне от 4 до 78% [5, 7].

### **Изменения кишечной микробиоты при СИБР**

В норме в проксимальных отделах тон-

кой кишки содержание бактерий не более  $10^3$ - $10^4$  КОЕ в мл. По данным исследования еюнального аспирата, три различных энтеротипа описаны в микробиоме взрослого человека [9]. В этих определенных энтеротипах преобладают *Prevotella*, *Ruminococcus* и *Bacteroides*, и их появление, по-видимому, не зависит от пола, возраста и индекса массы тела [10].

При СИБР в тонкой кишке появляется микрофлора, качественно и количественно сходная с микрофлорой толстого кишечника, преимущественно грамотрицательные аэробные и анаэробные виды, которые вызывают брожение (ферментацию) углеводов с образованием газов. Обычно при СИБР обнаруживают *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, среди других (до  $10^{10}$  КОЕ в мл) анаэробы – бактериоиды, бифидобактерии, эубактерии, клостридии; аэробы – стрептококки, стафилококки, энтеробактерии, лактобактерии, и грибы. При нарушении микрофлоры в тонком кишечнике возникает нарушение пищеварения и воспалительный процесс, что приводит к появлению симптомов, включая вздутие живота, дискомфорт в животе и изменения характера стула [6, 7, 11].

В качестве единственной самостоятельной нозологической формой СИБР выступает псевдомембранозный колит, который обусловлен избыточным размножением *Clostridium difficile* – облигатно-анаэробной грамположительной спорообразующей бактерии, обладающей природной устойчивостью к большинству широко применяемых антибиотиков. Популяция *Clostridium difficile* в составе нормальной микрофлоры кишечника составляет примерно 0,01–0,001%; она существенно возрастает (до 15–40%) при приеме антибиотиков, угнетающих рост штаммов кишечной флоры, которые в норме подавляют жизнедеятельность *Clostridium difficile* (в первую очередь, клиндамицина, фторхинолонов, цефалоспоринов) [12].

### Причины развития СИБР

Нарушения кишечной микрофлоры могут происходить задолго до клинических проявлений. Основными причинами развития избыточного бактериального роста в тонкой кишке являются нарушение двигательной функции кишечника с формированием стаза содержимого и снижение бактерицидности кишечного содержимого вследствие ахлоргидрии и билиарной недостаточности [7, 13, 14].

К наиболее важным этиологическим факторам относят [7, 8, 14]:

- нарушение функции илеоцекального клапана (воспалительные, опухолевые процессы, первичная функциональная недостаточность);

- последствия хирургических операций (анатомическая или сформированная слепая петля тонкого кишечника, тонкотолстокишечные анастомозы или свищи, ваготомия, холецистэктомия, резекция тонкой кишки, синдром короткой кишки);

- заболевания ЖКТ, связанные с моторными расстройствами: гастростаз, дуоденостаз, стаз содержимого в тонком и толстом кишечнике, хронические запоры, в том числе у пациентов с сахарным диабетом, СРК;

- нарушения полостного пищеварения и всасывания (мальдигестия и мальабсорбция), обусловленные ахлоргидрией разного происхождения (оперированный желудок, хронический атрофический гастрит, длительный прием ингибиторов протонной помпы); внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (хронический панкреатит); патологией желчевыводящих путей и печени (желчно-каменная болезнь, хронический холецистит, стеатогепатит, цирроз печени); энтеропатией (дисахаридазная недостаточность и другие варианты пищевой непереносимости);

- длительный пищевой дисбаланс;

- хронические воспалительные заболевания кишечника, дивертикулиты;

- внекишечный очаг инфекции (например, холангит);

- местные и системные нарушения иммунитета – лучевое воздействие, иммуносупрессанты (цитостатики, глюкокортикостероиды), СПИД.

### Клиническая манифестация СИБР

СИБР характеризуется различными неспецифическими клиническими проявлениями, «наслаивающимися» на проявления основного заболевания [5, 8, 15]. Типичные клинические проявления СИБР – боли в животе, метеоризм, осмотическая диарея, которая купируется или уменьшается после 24-48 часового голодания, и секреторная диарея (вследствие деконъюгации желчных кислот), которая не купируется после голодания, потеря массы тела, синдром мальдигестии и мальабсорбции, воспаление и эрозии слизистой тонкой кишки, дисмоторика кишечника с запорами, диареей, периодами интестинальной псевдообструкции (метеоризм, тошнота, рвота, интенсивные боли), гиповитаминозы  $V_{12}$ ,  $V_{1}$ ,  $V_{2}$ ,  $V_{3}$  (РР). У пациентов выявляют тре-

щины в углах рта (хейлит), глоссит, поражения кожи (дерматит, нейродермит) (табл. 2). СИБР может быть бессимптомным или с неспецифическими симптомами сходными с СРК.

са тяжести В и С по Child-Pugh, спонтанном бактериальном перитоните, кровотечениях из варикозно-расширенных вен пищевода, печеночной энцефалопатии, внутрипеченочном хо-

Таблица 2 - Клиническая манифестация СИБР

Характеристики СИБР	Клинические проявления
Неспецифические симптомы	Вздутие живота, метеоризм, дискомфорт в животе, диарея, боли в животе
Признаки мальабсорбции	Потеря массы, стеаторея, мальнутриция, отеки, гипопропротеинемия (в тяжелых случаях)
Дефицитные синдромы	Макроцитарная $V_{12}$ – дефицитная анемия Нормо- или микроцитарная железодефицитная анемия Тетания при гипокальциемии (дефицит витамина D) Остеопороз Полинейропатия (дефицит витамина $V_{12}$ )
Патология печени, ассоциированная с СИБР	Стеатогепатит Цирроз печени класса тяжести В, С по Child-Pugh Внутрипеченочный холестаза
Системные воспалительные процессы, обусловленные бактериальной транслокацией	Спонтанный бактериальный перитонит, бактеремия, сепсис, мезаденит, острый и хронический пиелонефриты, бактериурия
Терапия	ИПП, иммунодепрессанты, глюкокортикостероиды, длительная терапия в ОИТ
Другие клинические ассоциации	СРК (синдром раздраженного кишечника), розацеа, синдром беспокойных ног

Возможна макроцитарная анемия, обусловленная дефицитом витамина  $V_{12}$ , а также микроцитарная железодефицитная или нормоцитарная хроническая анемия. Сывороточные уровни фолиевой кислоты и витамина К, как правило, нормальные, возможно повышение уровня витамина К из-за его бактериальной гиперпродукции [5, 7, 15].

### Диагностика СИБР

Диагностика СИБР подразумевает анализ клинической картины основного заболевания, с выявлением возможной причины нарушения микробиоты кишечника. СИБР следует предполагать у каждого пациента с диареей, стеатореей, потерей веса, макроцитарной анемией, который жалуется на симптомы метеоризма, схваткообразные боли в животе и неустойчивые функции кишечника, при длительной терапии ингибиторами протонной помпы и иммуносупрессантами, длительном пребывании в отделении интенсивной терапии. СИБР с высокой вероятностью может быть выявлен при стеатогепатите, циррозе печени клас-

стеазе, неконъюгированной гипербилирубинемии [5, 15-18].

Посев кала как метод оценки микрофлоры кишечника признан неинформативным, поскольку даже при максимальном приближении к правилам проведения микробиологических исследований может дать представление лишь о микробном составе дистального отдела толстой кишки [1, 4, 6, 8, 9, 13].

«Золотым стандартом» диагностики СИБР считается интестиноскопия с аспирацией содержимого тонкого кишечника и посевом на питательную среду (концентрация более  $10^5$  КОЕ/мл) (табл. 3). Однако применение этого метода связано с рядом трудностей и ограничений, в первую очередь, ввиду чрезмерной инвазивности. 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. Безусловным

Таблица 3 - Выявление СИБР у пациентов

Физикальное обследование	Неспецифические находки: метеоризм, диарея, послеоперационные рубцы, в тяжелых случаях может развиваться латентная тетания, полинейропатия и кожные проявления (розацеа)
Лабораторные тесты	Анемия, низкий уровень витамина В <sub>12</sub> , признаки мальнутриции (лимфопения, снижение уровня сывороточного преальбумина, альбумина и трансферрина), повышенные уровни фолиевой кислоты и витамина К (продуцируют бактерии)
Прямые тесты	Количественная оценка культуры содержимого просвета тонкого кишечника
Непрямые тесты	Дыхательные тесты: водородный, метановый, и другие
Другие тесты	Анализ крови, мочи, кишечного содержимого на субстраты и метаболиты микрофлоры
Методы визуализации	Колоноскопия, рентгенконтрастные исследования с бария сульфатом, КТ-энтерография для идентификации механических причин СИБР
Пробная терапия антибиотиками	Клинический ответ на пробную терапию

минусом процедуры является и длительный период ожидания результата – от 3–5 до 10 дней и более [5, 6, 8, 15, 19].

Следует отметить высокую совокупную стоимость метода и отсутствие консенсуса по забору проб и микробиологическим методикам, необходимость надлежащего использования анаэробных методов, отсутствие консенсуса для определения СИБР в количественном выражении. Расположение отбора проб и количество извлекаемой жидкости может варьировать. СИБР, встречающийся дистальнее в тонком кишечнике, может быть пропущен. Ложноотрицательные результаты возможны при избыточном росте облигатных анаэробов [6, 5, 15, 19]. Кроме того, культивирование аспирата содержимого тонкого кишечника показывает только часть (по оценкам 20%) по сравнению с микробиотой геномных методов [1, 5].

#### **Дыхательные тесты**

Лучшей альтернативой диагностики СИБР в настоящее время являются дыхательные тесты – неинвазивные, быстрые и сравнительно дешевые (табл. 4). Дыхательные тесты с углеводсодержащими субстратами (лактоза, глюкоза, ксилоза) основаны на способности толстокишечных бактерий метаболизировать различные вещества с последующей регистрацией в выдыхаемом воздухе их метаболитов – водорода (Н<sub>2</sub>) и/или двуокиси углерода (СО<sub>2</sub>), метана (СН<sub>4</sub>). Появление метаболитов этих веществ в выдыхаемом воздухе раньше, чем они достигают толстый кишечник, является маркером СИБР [3, 5, 6, 15, 19, 20, 21].

Однако существуют теоретические и

практические проблемы в использовании дыхательных тестов, которые ограничивают их потенциал для существенного улучшения в диагностике СИБР. Нет дыхательного теста, специально валидизированного для диагностики СИБР [8, 15]. У 8-27% людей не наблюдается достаточный уровень продукции Н<sub>2</sub> их гастроинтестинальной микрофлорой, но вместо этого продуцируется СН<sub>4</sub> [3]. Например, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Enterococci*, *Serratia* and *Pseudomonas spp.* не продуцируют Н<sub>2</sub>. Поэтому, если Н<sub>2</sub> анализируется изолированно, исследование может пропустить избыточный рост не-Н<sub>2</sub>-бактерий, что приводит к ложноотрицательным результатам [5]. Сочетание водородного дыхательного теста с одновременным дыхательным тестом с D-ксилозой, а также водородно-метановый дыхательный тест с лактулозой увеличивают чувствительность неинвазивной диагностики СИБР [5, 15].

Одной из диагностических проблем, возникающих при проведении дыхательных тестов, является наличие двух пиков концентрации водорода в выдыхаемом воздухе: ранний пик – тонкокишечный и поздний – толстокишечный. При этом временные характеристики появления водородных пиков связаны с индивидуальными особенностями двигательной активности кишечника и высокой изменчивостью частоты дыхания во время проб. Важной особенностью дыхательных тестов является необходимость информирования пациентов перед тестированием о соблюдении ряда правил, направленных на минимизацию возникновения ложноположительных и ложноотрицательных

Таблица 4 – Эффективность методов диагностики СИБР (по R. Quera [et al.], 2005; Ю.А.Кучерявый, Т.С. Оганесян, 2010; с дополнениями)

Тест	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Инвазивность	* Рекомендации
Посев аспирата тощей кишки	20-100	100	да	AI-ВII
Биопсия тонкой кишки	90,3	100	да	ВII
Водородные дыхательные тесты: тест с глюкозой (ГНВТ)	62,5	81,7	нет	AI-ВII
тест с лактулозой	52,4	85,7	нет	ВII
Дыхательный тест с C <sup>14</sup> - d- ксилозой	40-94	14,3–95	нет	ВII
Дыхательный тест с желчными кислотами (C <sup>14</sup> -гликохолом)	33–70	60–76	нет	ВII

результатов. К таковым относят запрет приема углеводной пищи накануне вечером (хлеб, макаронные изделия), необходимость использования ополаскивателя рта с антибактериальным эффектом непосредственно перед исследованием, воздержание от курения и физических нагрузок (из-за возможности гипервентиляции) минимум за 2–3 часа до тестирования [3, 6, 19]. Диета с низким содержанием клетчатки необходима в течение 24 часов перед тестом. Антибиотики и слабительные следует избегать перед дыхательным тестом. Колебания рН в просвете кишечника влияют на углеводный обмен. Мальабсорбция углеводов может привести к ложноположительному результату. Необходим учёт орофарингеальной микрофлоры. Отсутствует консенсус по определению положительного теста (независимо от используемого субстрата). Не существует консенсуса ни об оптимальной продолжительности дыхательного теста, ни об отсекающих значениях, которые определяют положительный результат. Ускоренный кишечный транзит может дать ложноположительные реакции. Замедление опорожнения желудка и кишечного транзита может дать ложноотрицательный результат [3, 5, 8, 15].

#### **Дополнительные методы диагностики СИБР**

Дополнительные косвенные методы диагностики СИБР основаны на определении повышения уровня метаболитов кишечных бактерий [22, 23]:

- короткоцепочных жирных кислот фракции C2-C5 (уксусной кислоты, пропионовой кислоты и N-масляной кислоты) в дуоденальном содержимом и в слизистой оболочке тонкой кишки методом газожидкостного хроматографического анализа;

- D-лактата в крови или моче, что позволяет дифференцировать СИБР от других метаболических причин;

- кетожелчных кислот в содержимом двенадцатиперстной кишки при избыточном росте грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий;

- повышения экскреции с мочой 4-гидроксибензилуксусной кислоты у пациентов с избыточным ростом бактерий, обладающих декарбоксилазой L-аминокислот.

Проводится дополнительное обследование, которое может включать эндоскопическое и рентгенологическое исследования кишечника для выявления нарушений анатомического строения, оценки перистальтики желудочно-кишечного тракта. При биопсии слизистой оболочки тонкой кишки при СИБР обнаруживают изменения в определенной степени, сходные с целиакией (парциальная атрофия ворсин, снижение средней глубины крипт и общей толщины слизистой оболочки, снижение количества интраэпителиальных лимфоцитов в собственном слое эпителия) [4, 5].

Копрологическое исследование косвенно свидетельствует о СИБР по обнаружению «гепатогенной» стеатореи с увеличенным содержанием жирных кислот и снижением или отсутствием нейтрального жира; также имеет значение кислая реакция рН стула, в сочетании с обнаружением иофильной микрофлоры и увеличенным количеством переваренной растительной клетчатки [4, 24].

#### **Потенциал новых диагностических тестов для СИБР**

Изменения желудочно-кишечной микробиоты при СИБР трудно охарактеризовать в

клинической практике. Хотя прогресс в геномной технологии позволяет проведение филогенетического анализа и типирования в исследовательском учреждении, такие методы трудоемки, дороги и не подходят для рутинной клинической практики. Более доступные методы для более глубокого понимания дисбиоза, связанного с СИБР, включают метаболическое профилирование биологических жидкостей с помощью метабономической технологии и использование «электронного носа» (Electronic Nose) и/или спектрометрии ионной подвижности асимметричных волн в поле высокого напряжения (High Field Asymmetric Ion Mobility Spectrometry, FAIMS) для обнаружения летучих органических соединений (ЛОС) из газов кишечного происхождения [5, 25-27].

Спектроскопия протонного ядерного магнитного резонанса основана на применении радиочастотного импульса к ядерному ансамблю, помещенному в магнитное поле, и наблюдении за ответом на импульс [8]. Параллельное применение спектроскопии протонного ядерного магнитного резонанса и других аналитических методов, например газовой-хромато-масс-спектрометрии, позволяет комплексно исследовать метаболом (количественный состав всех низкомолекулярных молекул, присутствующих в биологическом образце) [26].

В метабономическом исследовании состава аспиринов из проксимальной части тонкого кишечника у пациентов с СИБР обнаружены значительно более высокие концентрации ацетата, лактата, формиата и неконъюгированных желчных кислот, по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ) [26, 27, 28]. Исследования показали, что такие факторы, как пол, возраст, циркадные ритмы и внешние факторы, такие как питание, физическая активность, стресс и наркотики, могут модулировать метабономические профили [26, 29, 30].

Концепция использования обнаружения летучих молекул в качестве средства для диагностики СИБР не нова. У пациентов с СИБР результаты полного микробиологического анализа аспиринов содержимого тощей кишки были сопоставлены с обнаружением летучих жирных кислот (ацетата и пропионата) в аспирате с помощью газовой хроматографии. Было установлено, что у метода газовой хроматографии чувствительность 56% и специфичность 100% [5].

Газовая хроматография, наряду с масс-спектрометрией, предоставляет информацию об отдельных химических компонентах в образце, в отличие от «электронного носа», который анализирует его в целом для получения «химического отпечатка». «Электронный нос» был впервые разработан в 1980-х годах как способ имитации биологической обонятельной системы и используется для обнаружения ЛОС в образцах биологического материала (например, выдыхаемый воздух, пот, кровь, моча, фекалии) [18, 31]. ЛОС являются важным компонентом метаболома и включают спирты, альдегиды, фураны, кетоны, пирролы, терпены и другие соединения. Исследование фекальных ЛОС может быть перспективным способом диагностирования СИБР, потому что фекальные образцы представляют конечные продукты пищеварительных и выделительных процессов и бактериального метаболизма кишечника.

«Электронный нос» может применяться в сочетании с более новой технологией FAIMS. Эта методика способна обнаруживать ЛОС в биологическом материале в режиме реального времени. Сочетание «электронного носа» и FAIMS позволило с точностью до 75% ( $p < 0,001$ ) дифференцировать образцы мочи у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в сочетании с СИБР и в контрольной группе. Результаты показали, что также существует фундаментальное различие ЛОС, выделяемых в образцах мочи в группах пациентов с ВЗК в стадии ремиссии и с рецидивом [31, 32].

Возможность использования «электронного носа» для обнаружения СИБР особенно привлекательна благодаря своей неинвазивности, портативности и потенциальной возможности использования этой технологии в амбулаторных условиях. Этот метод дешев, менее трудоемок и сложен, чем газовая хроматография и масс-спектрометрия. Многие из преимуществ «электронного носа» также относятся к FAIMS, и объединение этих двух инструментов может оказаться мощной методикой для будущего развития диагностики СИБР [5, 32].

### **Менеджмент СИБР**

Как следует из вышеописанного, СИБР, будучи относительно распространенным и

значимым клиническим явлением, представляет значительные проблемы в диагностике и, следовательно, в менеджменте. В ситуации, в которой клинические признаки указывают на возможность СИБР, врач имеет два варианта менеджмента: *test and treat* or *treat empirically* (исследовать и лечить или лечить эмпирически) [8].

#### ***Test and treat (исследовать и лечить)***

Современные диагностические тесты характеризуются рядом важных ограничений в отношении их выполнения и интерпретации. Эти различные тесты либо чрезмерно инвазивны и технически сложны (аспирация содержимого тощей кишки), либо не валидизированы (аспирация содержимого двенадцатиперстной кишки) или ненадежны (лактолозный дыхательный тест). Дыхательные тесты связаны с высоким уровнем ложнопозитивности, неспособны обнаружить избыточный бактериальный рост в дистальных отделах тонкого кишечника, много обсуждаемое, но недостаточно определенное явление [5, 8, 33].

В целом, результаты исследований для диагностики СИБР необходимо интерпретировать с осторожностью. Однако, хотя это не общепринято, количественная оценка культуры аспирированных тощей кишки более предпочтительна из-за корреляций между количеством бактериальных клеток и объективными показателями кишечной дисфункции и, тем самым, по-прежнему обеспечивает наиболее убедительную патофизиологическую связь между избыточным бактериальным ростом и симптомами СИБР [7, 8].

#### ***Пробная терапия (treat empirically)***

Учитывая проблемы, связанные со всеми доступными тестами для диагностики СИБР, пробная (эмпирическая) терапия антибиотиками рассматривается в качестве альтернативной диагностической стратегии. Простым диагностическим тестом может быть эффект от антибактериальной терапии. Достаточный антимикробный эффект может быть достигнут 7-10-дневным курсом антибиотиков, например: рифаксимин (1650 мг/сутки), амоксициллин-клавулат (30 мг/кг/сутки), метронидазол (20 мг/кг/сутки), норфлоксацин (800 мг/сутки). Рифаксимин, не всасывающийся антибиотик, может быть препаратом выбора, так как резистентность к терапии наблюдается

реже, чем при назначении других антибиотиков. Однако нет стандартизированного подхода к типу, дозе и продолжительности схемы антибиотикотерапии. Отсутствует консенсус в определении клинического ответа к антибиотикам [7, 8].

Сообщают о клинических признаках реакции на пробное лечение в диапазоне от 35% до 100% [4, 5, 34]. В целом, антибиотикотерапия нормализовала дыхательный тест у 51,1% пациентов с результатами для отдельных схем антибиотикотерапии от 21,7% (в низких дозах рифаксимином) до 100% (ципрофлоксацин). Достаточно высока частота рецидива СИБР после успешного лечения, достигающая 44% спустя 9 месяцев после эффективной терапии рифаксимином [35]. По этой причине, было высказано предположение, что лечение антибиотиками должно сочетаться с последующим приемом пробиотиков (прежде всего, *Lactobacillus spp.*) или пребиотиков (например, лактулоза). Хотя этот подход звучит привлекательно, в принципе, данные для поддержки его недостаточны [8, 34, 35].

Пробное лечение также может быть использовано в сочетании с другими диагностическими тестами, с тем, чтобы подтвердить наличие СИБР: желудочно-кишечные симптомы, неинвазивные суррогатные маркеры, аномальные дыхательные тесты и/или культура аспирированного тонкокишечного содержимого в сочетании с клиническим ответом на антибиотик. Для оценки ответа на пробную терапию необходим мониторинг изменений симптомов, также как и аномальных параметров, и улучшение аномальных параметров, таких как концентрация витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови или изменения массы тела [5, 8].

Представляет интерес алгоритм диагностики СИБР, предложенный испанским ученым R. Quera [et al.] в 2005 г. [20]: интестиноскопия с аспирацией тонкокишечного содержимого является исключительной мерой и должна выполняться только у ограниченного числа пациентов при отсутствии ответа на лечение, или при отрицательном результате дыхательного теста (в том числе, повторного дыхательного теста с другими субстратами) в сочетании с неспецифическими желудочно-кишечными симптомами, признаками мальабсорбции и воспалительных процессов, обусловленных бактериальной транслокацией [17].

## Заключение

СИБР является существенной клинической проблемой, которую трудно точно диагностировать. Два клинических сценария могут столкнуться при ситуациях, которые могут включать СИБР. Первый, «классический» СИБР, относится к ситуации, в которой клинические признаки можно патофизиологически связать с СИБР; у пациентов, как правило, присутствуют признаки мальабсорбции и мальдигестии. Здесь диагностические и терапевтические подходы достаточно хорошо разработаны и, в некоторой степени, подтверждены. Второй сценарий относится к пациентам без явного доказательства связи симптомов с СИБР. При этом очевидно, что нет проверенных критериев СИБР, так как точность всех современных тестов остается ограниченной [5, 8]. Только полный клинический ответ на курс соответствующих антибиотиков может убедить клинициста, что СИБР является причиной симптоматики.

Концепция обнаружения новых биомаркеров в биологических жидкостях или ЛОС из биологических образцов является привлекательной для диагностики СИБР. Современные геномные и метаболомические методы открывают возможности в определении истинной нормальности и полной идентификации изменений микрофлоры при СИБР.

## Литература

1. Diversity of the human intestinal microbial flora / P. B. Eckburg [et al.] // *Science*. – 2005 Jun. – Vol. 308, N 5728. – P. 1635–1638.
2. Gut-liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease / D. Compare [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2012 Jun. – Vol. 22, N 6. – P. 471–476.
3. Methodology and indications of H<sub>2</sub>-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference / A. Gasbarrini [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009 Mar. – Vol. 29, Sup. 1. – P. 1–49.
4. Бондаренко, В. М. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы : рук. для врачей / В. М. Бондаренко, Т. В. Мацулевич. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 304 с.
5. Small Intestinal Bacterial Overgrowth / E. Grace [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 38, N 7. – P. 674–688.
6. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth / R. Khoshini [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2008 Jun. – Vol. 53, N 6. – P. 1443–1454.
7. Sachdev, A. H. Gastrointestinal Bacterial Overgrowth Pathogenesis and Clinical Significance / A. H. Sachdev, M. Pimentel // *Ther. Adv. Chronic Dis.* – 2013 Sep. – Vol. 4, N 5. – P. 223–231.
8. Quigley, E. M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: What It Is and What It Is Not / E. M. Quigley // *Current Opinion in Gastroenterology*. – 2014 Mar. – Vol. 30, N 2. – P. 141–146.
9. Enterotypes of the human gut microbiome / M. Arumugam [et al.] // *Nature*. – 2011 May. – Vol. 473, N 7346. – P. 174–180.
10. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly / M. J. Claesson [et al.] // *Nature*. – 2012 Aug. – Vol. 488. – P. 178–184.
11. Pimentel, M. Irritable bowel syndrome: bacterial overgrowth - what's known and what to do / M. Pimentel, S. Lezcano // *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* – 2007 Aug. – Vol. 10, N 4. – P. 328–337.
12. McCollum, D. L. Диагностика, лечение и профилактика инфекции, вызванной *Clostridium difficile* / D. L. McCollum, M. J. Rodriguez // *Клиническая Гастроэнтерология и Гепатология. Русское издание*. – 2012. – Т. 5, № 4. – С. 169–182.
13. Quigley, E. M. The gut microbiota and the liver. Pathophysiological and clinical implications / E. M. Quigley, C. Stanton, E. F. Murphy // *Journal of Hepatology*. – 2013 May. – Vol. 58, N 5. – P. 1020–1027.
14. Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO / D. Compare [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2011 Apr. – Vol. 41, N 4. – P. 380–386.
15. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome / J. Bures [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2010 Jun. – Vol. 16, N 24. – P. 2978–2990.
16. Pande, C. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease / C. Pande, A. Kumar, S. K. Sarin // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009 Jun. – Vol. 29, N 12. – P. 1273–1281.
17. Жаркова, М. С. Влияние синдрома избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации на течение заболевания у больных циррозом печени / М. С. Жаркова, М. В. Маевская, В. Т. Ивашкин // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2012. – Т. 22, № 5. – С. 56–63.
18. Zaidel, O. Uninvited Guests: The Impact of Small Intestinal Bacterial Overgrowth on Nutritional Status / O. Zaidel, H. C. Lin // *Practical Gastroenterology*. – 2003 Jun. – Vol. 27, N 7. – P. 27–34.

19. Кучерявый, Ю. А. Синдром избыточного бактериального роста / Ю. А. Кучерявый, Т. С. Оганесян // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 5. – С. 63–68.
20. Quera, R. P. Sobrecrecimiento bacteriano intestinal / R. P. Quera, E. M. Quigley, A. M. Madrid // Rev. Med. Chil. – 2005. – Vol. 133. – P. 1361–1370.
21. Quigley, E. M. Small intestinal bacterial overgrowth / E. M. Quigley, A. Abu-Shanab // Infect. Dis. Clin. North. Am. – 2010 Dec. – Vol. 24, N 4. – P. 943–959.
22. Duodenal bile acids among children: keto derivatives and aerobic small bowel bacterial overgrowth / S. A. Kocoshis [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 1987 Sep-Oct. – Vol. 6, N 5. – P. 686–696.
23. Chalmers, R. A. Measurement of 4-hydroxyphenylacetic aciduria as a screening test for small-bowel disease / R. A. Chalmers, H. B. Valman, M. M. Liberman // Clin. Chem. – 1979 Oct. – Vol. 25, N 10. – P. 1791–1794.
24. Ардатская, М. Д. Синдром избыточного бактериального роста: определение, современные подходы к диагностике и лечебной коррекции / М. Д. Ардатская, О. Н. Минушкин // Consilium medicum. Гастроэнтерология. – 2012. – № 2. С. 45–49.
25. Malabsorption syndrome with and without small intestinal bacterial overgrowth: a study on upper-gut aspirate using <sup>1</sup>H NMR spectroscopy / L. Bala [et al.] // Magn. Res. Med. – 2006 Oct. – Vol. 56, N 6. – P. 738–744.
26. Metabolite profiling of fecal water extracts from human colorectal cancer / D. Monleón [et al.] // NMR Biomed. – 2009 Apr. – Vol. 22, N 3. – P. 342–348.
27. Rapid and noninvasive metabonomic characterization of inflammatory bowel disease / J. R. Marchesi [et al.] // J. Proteome Res. – 2007 Feb. – Vol. 6, N 2. – P. 546–551.
28. De-Souza, D. A. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine / D. A. De-Souza, L. J. Greene // Critical Care Med. – 2005 May. – Vol. 33, N 5. – P. 1125–1135.
29. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity / R. E. Ley [et al.] // Nature. – 2006 Dec. – Vol. 444, N 7122. – P. 1022–1023.
30. Association between composition of the human gastrointestinal microbiome and development of fatty liver with choline deficiency / M. D. Spencer [et al.] // Gastroenterology. – 2011 Mar. – Vol. 140, N 3. – P. 976–986.
31. The detection of patients at risk of gastrointestinal toxicity during pelvic radiotherapy by electronic nose and FAIMS: a pilot study / J. A. Covington [et al.] // Sensors. – 2012. – Vol. 12, N 10. – P. 13002–13018.
32. A novel tool for noninvasive diagnosis and tracking of patients with inflammatory bowel disease / R. P. Arasaradnam [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2013 Apr. – Vol. 19, N 5. – P. 999–1003.
33. Comparison of lactulose and glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome / S. V. Rana [et al.] // Digestion. – 2012. – Vol. 85, N 3. – P. 243–247.
34. Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth / S. C. Shah [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2013 Oct. – Vol. 38, N 8. – P. 925–934.
35. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy / E. C. Lauritano [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2008 Aug. – Vol. 103, N 8. – P. 2031–2035.

Поступила 16.01.2015 г.

Принята в печать 03.04.2015 г.

#### Сведения об авторах:

Немцов Л.М. – д.м.н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет», кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.раб.: +375 (212) 37-84-01, e-mail: lineae@tut.by – Немцов Леонид Михайлович.