

## СИНДРОМ ИЗБИТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА У БОЛЬНЫХ СО СНИЖЕННОЙ КИСЛОТОПРОДУЦИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИЕЙ ЖЕЛУДКА: НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ

Ардатская М.Д., Логинов В.А., Минушкин О.Н.

ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ

## SYNDROME OF SMALL INTESTINE BACTERIAL OVERGROWTH IN PATIENTS WITH THE REDUCED STOMACH ACID SECRETION: SOME ASPECTS OF THE DIAGNOSIS

Ardatskaya M. D., Loginov V. A., Minushkin O. N.

Medical center of administrative Department of the President of the Russian Federation

Ардатская  
Мария Дмитриевна  
Ardatskaya Maria D.  
E-mail:  
ma@uni-med.ru

*Ардатская Мария Дмитриевна, д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии Учебно-научного МЦ УДП РФ*

*Логинов Владимир Алексеевич, аспирант кафедры гастроэнтерологии Учебно-научного МЦ УДП РФ*

*Минушкин Олег Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии УНМЦ УДП РФ*

*Ardatskaya Maria D., MD, PhD, professor, head of gastroenterology department of Medical center of administrative Department of the President of the Russian Federation, ma@uni-med.ru*

*Loginov Vladimir A., graduate student of gastroenterology department of Medical center of administrative Department of the President of the Russian Federation*

*Minushkin Oleg N., MD, PhD, professor, head of gastroenterology department of Medical center of administrative Department of the President of the Russian Federation*

### Резюме

**Цель исследования:** изучить частоту встречаемости СИБР у пациентов со сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка на примере больных ГЭРБ, длительно принимающих ИППП, и больных хроническим атрофическим гастритом со сниженной кислотопродукцией, с помощью водородного дыхательного теста (ВДТ) и исследования короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в различных биологических субстратах; сравнить полученные результаты.

**Материалы и методы.** Обследовано 100 человек: 1 группу составили 40 больных хроническим атрофическим гастритом со сниженной кислотообразующей функцией желудка. 2 группу составили 60 больных ГЭРБ на фоне приема ИППП различной длительности (0–6 месяцев, 6–12 месяцев, более 12 месяцев). Всем больным проводился ВДТ с нагрузкой лактулозой и исследование КЖК методом газожидкостного хроматографического анализа (ГЖХ-анализа) в различных биологических субстратах (дуоденальном содержимом и кале).

**Результаты:** При проведении ВДТ у пациентов хроническим атрофическим гастритом частота выявления СИБР составила 57,5%. У пациентов ГЭРБ на фоне приема ИППП СИБР выявлен в 8,3% случаев (0–6 мес лечения), в 21,7% (6–12 мес лечения), в 61,6% (более 12 мес). У 15% пациентов ХГ и 13,3% ГЭРБ на фоне приема ИППП, имеющих клинические проявления СИБР, результат ВДТ оказался отрицательным. Проведено изучение параметров КЖК в дуоденальном содержимом у больных ГЭРБ на фоне терапии ИППП в зависимости от длительности приема и у больных ХГ (атрофическим) со сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка, а также у больных с наличием клинических проявлений СИБР в зависимости от результата ВДТ (+/-). Были также изучены параметры КЖК у больных исследуемых групп с положительным результатом ВДТ в зависимости от времени регистрации прироста концентрации водорода. Установлено, что исследование КЖК в дуоденальном содержимом является важным тестом диагностики СИБР в тонкой кишке, позволяющим не только выявить повышенную активность микрофлоры, но и определить ее родовую принадлежность. В ряде случаев его информативность превосходит ВДТ. Исследование КЖК в различных биологических субстратах (дуоденальное содержимое, кал) позволяет уточнить локализацию имеющихся нарушений. Быстрота получения результата относит данный метод к скрининговым.

**Ключевые слова:** СИБР, ГЭРБ, ИППП, хронический атрофический гастрит, водородный дыхательный тест, короткоцепочечные жирные кислоты.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 112 (12):30–36

## Summary

**Objective:** to study the frequency of occurrence of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in GERD patients with reduced stomach acid secretion receiving long-term PPI treatment, and patients with chronic atrophic gastritis with reduced stomach acid secretion, using the hydrogen breath test (HBT) and studies of short-chain fatty acids (SCFA) in various biological substrates; compare the obtained results.

**Material and methods.** There were 100 people surveyed: 1 group consisted of 40 patients with chronic atrophic gastritis (HG) with reduced stomach acid secretion; 2 group consisted of 60 patients of GERD in patients receiving PPI different duration (0–6 months, 6–12 months more than 12 months). All the patients were examined by a load of lactulose and research SCFA using gas-liquid chromatographic analysis (GC-analysis) in various biological substrates (duodenal secretion and feces).

**Results:** When performing HBT in patients with chronic atrophic gastritis frequency detection SIBO amounted to 57.5 per cent. In GERD patients receiving PPI SIBO was detected in 8.3% of cases (0–6 months of treatment), 21.7% (6–12 months of treatment), 61.6% (over 12 months). 15% of HG patients and 13.3% of GERD patients receiving PPI, with clinical manifestations of SIBO, the data turned out to be negative. The SCFA parameters in the duodenal secretion in patients with GERD during PPI therapy depending on the duration of the admission and in HG patients with reduced stomach acid secretion were studied, as well as in patients with clinical manifestations of SIBO depending on the data of HBT (+/-). We also studied SCFA parameters in patients with positive HBT results depending on time of registration of the increase of hydrogen concentration. It is established that the study of SCFA in the duodenal secretion is an important diagnostic SIBO test, which allows not only to detect increased activity of the microflora, but also to determine its tribal affiliation. In some cases, its information value exceeds the HBT. The study of SCFA in various biological substrates (duodenal secretion, feces) allows you to specify the localization of existing violations. The rapidity of obtaining results allows to consider this method as screening.

**Keywords:** SIBO, GERD, PPI, chronic atrophic gastritis, hydrogen breath test (HBT), short-chain fatty acids (SCFA).

Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология 2014; 112 (12):30–36

## Актуальность темы

В последнее время отмечается устойчивый рост интереса к изучению микробной экосистемы человеческого организма. Все больше внимания уделяется принципам взаимодействия микробиоты и организма-хозяина, благодаря научным изысканиям в этой области, заметно расширились представления о функциональном и эволюционном значении этих связей.

Одним из частных примеров нарушения нормального взаимодействия является синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (*Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome*) — патологическое состояние, в основе которого лежит повышенная контаминация тонкой кишки (более  $10^5$  КОЕ/мл аспирата), фекальной микрофлорой, сопровождающееся синдромом хронической диареи и малабсорбцией.

В норме, в проксимальном отделе тощей кишки основными представителями микрофлоры являются лактобациллы, энтерококки, грамположительные аэробы (представители бактериальной флоры ротоглотки) — концентрация которых обычно не превышает  $10^4$  КОЕ/мл. Дистальный участок подвздошной кишки является переходной зоной между обитателями тонкой и толстой кишки. Концентрация бактерий здесь обычно составляет до  $10^5$  КОЕ/мл, которые представлены энтеробактериями и другими колиформами. Необходимая естественная элиминация микроорганизмов из начальных участков пищеварительного тракта осуществляется

с участием механизмов защиты, которые включают в себя: антеградную перистальтику (3-я фаза интердигестивного мигрирующего моторного комплекса), препятствующую адгезии проникших с пищей микроорганизмов; агрессивное действие желудочного сока, желчи и ферментов поджелудочной железы; защитные свойства слизи; герметичность илеоцекального клапана; местные факторы иммунной защиты, в частности секреторный иммуноглобулин А [1]. При нарушении или недостаточности защитных механизмов может возникать избыточная контаминация тонкой кишки грамположительными бактериями из верхних дыхательных путей, ротоглотки или за счет транслокации грамотрицательной фекальной флоры.

Одной из основных причин возникновения СИБР считается ахлоргидрия любой этиологии. Данные об этой проблеме противоречивы, ряд исследователей отрицают связь длительного приема ингибиторов протонной помпы и синдрома избыточного бактериального роста [2], напротив, по данным иных зарубежных исследователей, 30–50% пациентов, длительно принимавших ингибиторы протонной помпы (ИПП), страдали СИБР [3, 4]. Кроме того, в литературе фактически нет данных о частоте развития СИБР при атрофическом гастрите, со сниженной кислотообразующей функции желудка.

«Золотым стандартом» диагностики СИБР является посев микрофлоры. Для этого необходима

аспирация содержимого тонкой кишки с последующим посевом аспирата. Однако, избыточный бактериальный рост может наблюдаться и в дистальных участках тонкой кишки, недостижимых для взятия материала [5, 6], при верхней эндоскопии. В этих случаях, возможно использовать интестиноскопию, однако исследование отличается высокой сложностью исполнения, а также возможностью возникновения грозных осложнений. Кроме того, бактериологическое исследование имеет ряд издержек, в т.ч. трудности анаэробного культивирования, возможность получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов, требующих многократных исследований.

Помимо посева микрофлоры тонкой кишки (СИБР считается подтвержденным, если количество микроорганизмов в аспириате превышает  $10^5$  КОЕ/мл и выявляются бактерии, характерные для толстой кишки), на сегодняшний день, наиболее диагностически ценными, являются водородные дыхательные тесты (ВДТ), позволяющие определить концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе [7, 8, 9].

Водородный тест применяется для ориентировочного представления о степени бактериального обсеменения тонкой кишки. Методика заключается в определении концентрации водорода в выдыхаемом воздухе натощак и после нагрузочной пробы субстратом, метаболизируемым микрофлорой с выделением водорода, например, лактулозой. Использование водородного дыхательного теста с лактулозой имеет ряд преимуществ перед другими субстратами [10]:

- неограниченный доступ к бактериям всех отделов пищеварительного тракта (в отличие от глюкозы, которая позволяет оценить избыточный рост только в проксимальных отделах тонкого кишечника);
- высокую корреляцию между скоростью продукции водорода в пищеварительном тракте и скоростью выделения водорода легкими;

## Материал и методы исследования

В ходе работы было обследовано 100 человек, разделенные на 2 группы:

**1 группу** составили 40 больных (11 (27,5%) мужчин и 29 (72,5%) женщин, средний возраст составил  $73,0 \pm 4,1$  года) хроническим атрофическим гастритом со сниженной кислотообразующей функцией желудка. Диагноз верифицирован на основании морфологического исследования биоптатов СОЖ и проведения рН-метрии, при которой у всех больных выявлена гипоацидность. Длительность заболевания после установки диагноза не менее 5 лет.

**2 группу** составили 60 больных (32 (53,3%) мужчины, 28 (46,7%) женщины; средний возраст составил  $58,3 \pm 2,4$  года), длительно страдающих эрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и принимавших ИПП. В ходе исследования из данной группы были выделены 3 подгруппы, отличающиеся длительностью приема ИПП:

- 0–6 месяцев
- 6–12 месяцев
- более 12 месяцев

- четкое разграничение метаболической активности бактерий и хозяина.

Отдельные аспекты методики проведения водородных тестов не стандартизированы, имеются различные данные о специфичности и чувствительности водородных дыхательных тестов [11], также проведение ВДТ не дает представления о родовом составе микрофлоры.

Определить состав флоры, составляющей биотоп макроорганизма, и ее активность позволяет получившее широкое распространение исследование короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в различных биологических субстратах. КЖК, являясь продуктами жизнедеятельности аэробных и анаэробных популяций микроорганизмов [12, 13], могут быть использованы для исследования состояния микробного состава различных биотопов макроорганизма, а также для оценки эффективности лечения, в том числе и для индивидуального подбора терапии [14, 15, 16].

Исследование КЖК методом газожидкостного хроматографического анализа (ГЖХ-анализа) обладает высокой чувствительностью и специфичностью в отношении верификации родовой принадлежности микроорганизмов, простотой воспроизведения, возможностью быстрого получения данных [17].

Мы полагаем, что изучение данных метаболитов микрофлоры у больных СИБР с одновременным тестированием с помощью водородного дыхательного теста открывает возможности улучшения диагностики и лечения данного состояния.

**Цель исследования:** изучить частоту встречаемости СИБР у пациентов со сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка на примере больных ГЭРБ, длительно принимающих ИПП, и больных хроническим атрофическим гастритом со сниженной кислотопродукцией, с помощью ВДТ и исследования КЖК в различных биологических субстратах; сравнить полученные результаты.

**Исключались** из исследования пациенты, принимавшие пробиотические или антибактериальные препараты за 3 месяца до первичного тестирования. Исключена также сопутствующая патология или прием лекарственных препаратов, способных сопровождаться или вызывать симптомы кишечной диспепсии.

Всем больным проводились ВДТ с нагрузкой лактулозой и исследование КЖК методом газожидкостного хроматографического анализа (ГЖХ-анализа) в различных биологических субстратах (дуоденальном содержимом и кале).

**Статистическая обработка результатов:** для сравнения средних показателей относительного содержания отдельных короткоцепочечных жирных кислот (рСп) между изучаемыми группами и подтверждения их достоверности использовали линейный регрессионный анализ с вычислением доверительных интервалов угла наклона (а) и свободного члена (b) в уравнениях регрессии.

ГРУППЫ	Е (мг/г)	Уксусная кислота С2 (ед)	Пропионовая кислота С3 (ед)	Масляная кислота С4 (ед)	АИ (ед)
Норма	0,074±0,004	0,739±0,006	0,149±0,003	0,112±0,002	-0,353(±0,011)
ГЭРБ (0-6 мес)	0,082±0,010	0,721±0,012	0,156±0,011	0,123±0,010	-0,387 (±0,021)
ГЭРБ (6-12 мес)	0,101±0,019*	0,701±0,014*	0,165±0,012*	0,134±0,010*	-0,426(±0,025)*
ГЭРБ (более 12 мес)	0,125±0,031**,**	0,689±0,016**,**	0,171±0,012**,**	0,140±0,011**,**	-0,451(±0,029)*,**
ХГ	0,095±0,021*	0,694±0,012*	0,170±0,010*	0,136±0,008*	-0,441 (±0,019)*

**Таблица 1.** Результаты исследования абсолютной концентрации КЖК (С2-С6) (мг/г), относительного содержания С2-С4 кислот; значений анаэробных индексов (АИ) в дуоденальном содержимом у больных ГЭРБ на фоне приема ИПП в зависимости от длительности приема и у больных ХГ (атрофическим) со сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка.

**Примечание:** \*p<0,05 – по сравнению показателей с нормой, \*\* p<0,05- по сравнению показателей между группами.

## Результаты исследования

У пациентов 1 группы (ХГ) были выявлены жалобы: на послабление стула у 16 (45%) человек; у 20 (60%) человек на вздутие; на дискомфорт и боли в области живота — 11 (30%) человек.

У пациентов 2-й группы (ГЭРБ) в зависимости от длительности приема ИПП отмечалось нарастание динамики жалоб. В подгруппе 0–6 месяцев жалобы на вздутие живота предъявляли — 5 (8,3%) человек; на послабление стула — 7 (11,7%) человек. В подгруппе 6–12 месяцев жалобы распределились следующим образом: вздутие живота отметили 12 (20%) человек; дискомфорт и боли в области живота — 9 (15%); послабление стула — 14 (23,3%) человек. Чаще всего жалобы отмечались в подгруппе более 12 месяцев: вздутие живота констатировано у 35 (58,3%) человек; послабление стула — 25 (41,7%) человек; дискомфорт и боли в области живота у 38 (63,3%) человек. Таким образом, с увеличением времени приема ИПП меняется частота и характер жалоб: пациенты отмечают появление и постепенное увеличение выраженности диареи, вздутия живота, дискомфорта в нижних отделах живота.

По результатам проведения ВДТ из 40 больных хроническим атрофическим гастритом у 23 человек (57,5%) выявлен СИБР.

При этом у части больных ХГ (6 человек (15%)) отмечались жалобы, сходные с группой больных, с СИБР, установленном по результатам ВДТ, однако при этом был получен отрицательный результат при проведении теста.

При проведении ВДТ у пациентов 2-й группы (ГЭРБ) спустя 1 месяц приема ИПП, СИБР выявлен в 8,3% случаев, спустя 6 месяцев — в 21,7%, а спустя 12 месяцев — у 61,6% обследуемых. При этом, также у части больных ГЭРБ (6 человек (13,3%)) отмечались клинические проявления СИБР, однако при этом был получен отрицательный результат при проведении ВДТ.

Таким образом, развитие СИБР у пациентов ГЭРБ, также как и возникновение, и нарастание клинических проявлений, зависит от продолжительности приема ИПП.

Всем пациентам 1-й и 2 — ой группы проведено исследование КЖК в различных биологических субстратах методом ГЖХ-анализа.

Результаты изучения абсолютной концентрации КЖК, относительного содержания С2-С4 (уксусной, пропионовой, масляной) кислот (т.е. долевого участия кислоты в общем пуле кислот

с длиной цепью атомов углерода С2-С4:  $pC_n = C_n / (C_2 + C_3 + C_4)$  и значений анаэробного индекса (АИ)<sup>1</sup>, отражающего окислительно-восстановительный потенциал внутриполостной среды, в дуоденальном содержимом у больных ГЭРБ на фоне терапии ИПП в зависимости от длительности приема и у больных ХГ (атрофическим) со сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка, представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, у больных ГЭРБ (6 мес. и более) и ХГ отмечается повышение абсолютной концентрации КЖК по сравнению с нормой и наиболее выражено в подгруппе больных ГЭРБ, принимающих ИПП более 12 месяцев.

Результаты изучения относительного содержания С2-С4 кислот демонстрируют достоверное повышение относительного содержания пропионовой и масляной кислот при снижении содержания уксусной кислоты у больных ГЭРБ (6 мес. и более) и ХГ по сравнению с нормой. Причем более выраженные изменения в профиле кислот констатируются также в группе больных ГЭРБ, принимающих ИПП более 12 месяцев.

Значения АИ в группе ГЭРБ и ХГ смещаются в область более отрицательных значений по сравнению с нормой: (Δ АИ ГЭРБ (0–6 мес) составляет — -0,034 ед.; Δ АИ ГЭРБ (6–12 мес) — -0,073 ед.; Δ АИ ГЭРБ (более 12 мес) — -0,098 ед.; Δ АИ ХГ — -0,088 ед.). При этом наиболее значимые отклонения АИ выявляются в группе больных ГЭРБ, принимающих ИПП более 12 месяцев.

Результаты изучения аналогичных показателей в дуоденальном содержимом у больных ХГ и ГЭРБ с наличием клинических проявлений СИБР в зависимости от результата ВДТ (+/-) представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы у больных обеих подгрупп отмечается достоверное повышение абсолютной концентрации КЖК по сравнению с нормой, однако более выражены изменения в подгруппе больных с наличием клинических проявлений.

Результаты относительного содержания С2-С4 кислот демонстрируют разнонаправленные изменения в зависимости от результатов ВДТ.

При положительном результате ВДТ отмечается достоверное по сравнению с нормой повышение

<sup>1</sup> АИ – отношение суммы концентраций (С) восстановленных кислот к менее восстановленным: (С пропионовая+С масляная)/С уксусная (Гунзалус И., Стайнер Р., 1963).

**Таблица 2.**

Результаты исследования абсолютной концентрации КЖК (С2-С6) (мг/г), относительного содержания С2-С4 кислот, анаэробных индексов (АИ) в дуоденальном содержимом у больных ХГ и ГЭРБ с наличием клинических проявлений СИБР в зависимости от результата ВДТ (+/-).

**Примечание:**

\* $p < 0,05$  – по сравнению показателей с нормой, \*\*  $p < 0,05$  – по сравнению показателей между группами.

ГРУППЫ	Материал	Е (мг/г)	Уксусная кислота С2 (ед)	Пропионовая кислота С3 (ед)	Масляная кислота С4 (ед)	АИ (ед)
Норма	Дуоденальное содержимое	0,074±0,004	0,739±0,006	0,149±0,003	0,112±0,002	-0,353(±0,011)
Клиника «+» ВДТ «+»	Дуоденальное содержимое	0,132±0,028* **	0,671±0,017* **	0,180±0,011* **	0,149±0,010*	-0,490 (±0,031)* **
Клиника «+» ВДТ «-»	Дуоденальное содержимое	0,109±0,021*	0,753±0,011**	0,169±0,010* **	0,079±0,009* **	-0,329±0,019**

**Таблица 3.**

Результаты исследования абсолютной концентрации КЖК (С2-С6) (мг/г), относительного содержания С2-С4 кислот; значений анаэробных индексов в дуоденальном содержимом и кале у больных ХГ и ГЭРБ с положительным результатом при проведении водородного дыхательного теста на наличие СИБР в зависимости от времени регистрации.

**Примечание:**

\* $p < 0,05$  – по сравнению показателей с нормой, \*\*  $p < 0,05$  – по сравнению показателей между группами.

ГРУППЫ	Субстрат	Е (мг/г)	Уксусная кислота С2 (ед)	Пропионовая кислота С3 (ед)	Масляная кислота С4 (ед)	АИ (ед)
Норма	Дуоденальное содержимое	0,074±0,004	0,739±0,006	0,149±0,003	0,112±0,002	-0,353(±0,011)
	Кал	10,51±2,50	0,634±0,004	0,189±0,005	0,176±0,004	-0,576(±0,012)
ВДТ «+» До 60 минут (Проксимальные отделы)	Дуоденальное содержимое	0,129±0,030* **	0,682±0,017* **	0,176±0,012* **	0,142±0,010* **	-0,466 (±0,024) * **
	Кал	15,49±2,14*	0,466±0,021* **	0,285±0,016* **	0,249±0,012* **	-1,146(±0,0,51)*
ВДТ «+» После 60 минут (Дистальные отделы)	Дуоденальное содержимое	0,079±0,018**	0,725±0,011**	0,155±0,010**	0,120±0,008**	-0,379 (±0,025)**
	Кал	12,81±1,99*	0,530±0,016*	0,244±0,014*	0,226±0,011*	-0,887(±0,044)*

относительного содержания пропионовой и масляной кислот при снижении содержания уксусной кислоты. У подгруппы больных с наличием клиники, но с отрицательным результатом ВДТ, отмечается повышение относительного содержания уксусной и, в большей степени, пропионовой кислот при снижении относительного содержания масляной кислоты.

Значения АИ при положительном результате ВДТ смещены в область более отрицательных значений по сравнению с нормой ( $\Delta$  АИ ВДТ «+» — -0,137 ед.), при отрицательных значениях ВДТ — практически не изменены, с тенденцией смещения в область слабоотрицательных значений ( $\Delta$  АИ ВДТ «-» — + 0,024 ед.).

Результаты изучения абсолютной концентрации КЖК, относительного содержания С2-С4 кислот и значений анаэробного индекса (АИ) в дуоденальном содержимом и кале у больных ХГ и ГЭРБ с положительным результатом водородного дыхательного теста в зависимости от времени регистрации

прироста концентрации водорода представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы, при регистрации прироста концентрации водорода в выдыхаемом воздухе до 60 минут, свидетельствующем о наличии избыточного бактериального роста в проксимальных отделах тонкой кишки, достоверные изменения параметров КЖК отмечаются как в дуоденальном содержимом и кале, и заключаются в повышении абсолютной концентрации КЖК (С2-С6), доминировании в профиле С2-С4 кислот долей пропионовой и масляной кислот при снижении доли уксусной кислоты и отклонении значений АИ в область резкоотрицательных значений.

При регистрации прироста концентрации водорода в выдыхаемом воздухе после 60 минут, свидетельствующем о наличии избыточного бактериального роста в дистальных отделах тонкой кишки достоверные изменения параметров КЖК отмечаются только в кале, и имеют аналогичный характер сдвигов.

## Обсуждение полученных результатов

В ходе работы нами установлено, что пациенты со сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка более чем в половине случаев имеют СИБР, что позволяет сделать вывод о его вкладе в формирование симптомов кишечной диспепсии у данной категории больных. При этом, развитие СИБР у пациентов ГЭРБ, также как и возникновение, и нарастание клинических проявлений, зависит от продолжительности приема ИПП: наиболее значительные изменения наблюдаются при приеме

ингибиторов протонной помпы более 1 года. Это совпадает с данными литературы [3].

В качестве теста верификации изменений количественного и качественного состава микрофлоры различных отделов кишечника мы использовали определение КЖК методом ГЖХ-анализа. Как известно, короткоцепочечные жирные кислоты, являясь метаболитами сахаролитической и протектической индигенной аэробной и анаэробной микрофлоры [12, 15], могут служить отображением

состояния микробиоценоза различных биотопов макроорганизма, а также использоваться для оценки возможной транслокации микрофлоры в нерезидентные ниши [13, 14, 15].

Установленное повышение абсолютной концентрации КЖК в дуоденальном содержимом у больных с имеющимися гипоацидными состояниями (ХГ и ГЭРБ на фоне ИПП) свидетельствует об увеличении численности и активности микроорганизмов непосредственно в тонкой кишке. Анализ качественного содержания КЖК, свидетельствующий о повышении пропионовой и масляной кислот, указывает на активизацию анаэробных микроорганизмов, в частности родов бактероидов, пропионибактерий, фузобактерий, клостридий, являющихся продуцентами данных кислот [12]. К этому же выводу приводит анализ значений АИ, свидетельствующий о смещении окислительно-восстановительного потенциала внутрисполостной среды в область отрицательных значений, способствующей активизации факультативных анаэробов.

При этом, выявленное нами усугубление изменения количественного и качественного содержания КЖК в дуоденальном содержимом у больных ГЭРБ при нарастании срока применения препаратов, снижающих кислотопродукцию, а также и у больных ХГ, делает целесообразным их использование в качестве критериев оценки течения заболевания и развития осложнений, с целью назначения лечения, направленного на купирование СИБР.

Нами были проанализированы параметры КЖК в дуоденальном содержимом у больных ХГ и ГЭРБ с наличием клинических проявлений СИБР, у которых при этом был получен отрицательный результат при проведении ВДТ. Известно стандартное уравнение сахаролитического брожения с продукцией уксусной, пропионовой, масляной кислот, с выделением углекислого газа, водорода (в дальнейшем абсорбированные газы выделяются через легкие) и энергии. На этом принципе построен водородный дыхательный тест. Этот тип брожения в нашем случае (наличие клинических проявлений СИБР при положительном результате ВДТ) характеризуется повышением продукции КЖК с доминированием

в профиле долей пропионовой и масляной кислот. Однако существует другой тип брожения — пропионовокислый, при котором выделения водорода не происходит [12], что в нашем наблюдении проявляется доминированием в профиле С2-С4 в основном пропионовой кислоты. И это диктует необходимость применения не только ВДТ (в нашем случае отрицательный результат теста при наличии клинических проявлений СИБР выявлен в среднем у 14% больных), но и исследования метаболитов микрофлоры (КЖК) для более точной диагностики избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

С учетом анализа изменений параметров КЖК в дуоденальном содержимом и кале у больных ХГ и ГЭРБ с положительным результатом водородного дыхательного теста в зависимости от времени регистрации прироста концентрации водорода, можно констатировать следующее:

- при наличии избыточного бактериального роста уже в проксимальных отделах тонкой кишки фиксируются наиболее значимые изменения параметров КЖК как в дуоденальном содержимом, так и в кале;
- при избыточном заселении микроорганизмами преимущественно дистальных отделов — изменения параметров КЖК наблюдаются в основном в кале. Это дает возможность индивидуализировать лечебные мероприятия, направленные на коррекцию микробиоценоза кишечника.

Кроме этого, это иллюстрирует 2 основных патофизиологических механизма формирования СИБР [18, 19]:

- первый вариант, выражается в обсеменении верхних отделов тонкой кишки преимущественно микроорганизмами из верхних дыхательных путей и ротоглотки;
- второй вариант связан с ретроградной транслокацией фекальной флоры.

Это еще раз подчеркивает необходимость совместного проведения водородного дыхательного теста и исследования метаболитов микрофлоры, в частности КЖК, для повышения результативности диагностики синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке и толстокишечного дисбактериоза.

## Выводы

1. По результатам проведения ВДТ у пациентов хроническим атрофическим гастритом частота выявления СИБР составила 57,5%. У пациентов ГЭРБ на фоне приема ИПП СИБР выявлен в 8,3% случаев (0–6 мес лечения), в 21,7% (6–12 мес лечения), в 61,6% (более 12 мес). У 15% пациентов ХГ и 13,3% ГЭРБ на фоне приема ИПП, имеющих клинические проявления СИБР, результат ВДТ оказался отрицательным.
2. Исследование КЖК в дуоденальном содержимом является важным тестом диагностики СИБР

в тонкой кишке, позволяющим не только выявить повышенную активность микрофлоры, но и определить ее родовую принадлежность. В ряде случаев его информативность превосходит ВДТ.

3. Исследование КЖК в различных биологических субстратах (дуоденальное содержимое, кал) позволяет уточнить локализацию имеющихся нарушений. Быстрота получения результата относит данный метод к скрининговым.

## Литература

1. *Khoshini R., Dai S. C., Lezcano S., Pimentel M.* A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth // *Dig. Dis. Sci.*— 2008.— Vol. 56, N 3.— P. 1443–1454
2. *Ratuapli SK, Ellington TG, O'Neill MT, Umar SB, Harris LA, Foxx-Orenstein AE, Burdick GE, Dibaise JK, Lacy BE, Crowell MD* Proton pump inhibitor therapy use does not predispose to small intestinal bacterial overgrowth Division of Gastroenterology, Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona, USA // *Am J Gastroenterol.* 2012 May;107 (5):730–5.
3. *Lombardo L, Foti M, Ruggia O, Chiecchio A* Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2010 Jun;8 (6):504–8
4. *Theisen J, Nehra D, Citron D, Johansson J, Hagen JA, Crookes PF, DeMeester SR, Bremner CG, DeMeester TR, Peters JH* Suppression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids *J Gastrointest Surg.* 2000 Jan-Feb;4 (1):50–4
5. *Singh, V. V., Toskes, P. P.* Small Bowel Bacterial Overgrowth: Presentation, Diagnosis, and Treatment // *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2004. 7 (1). P. 19–28
6. *Gasbarrini A., Lauritano E. C., Gabrielli M. et al.* Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment // *Dig. Dis.*— 2007.— N 25.— P. 237–240
7. *Braden B.* Methods and functions: Breath tests // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 23, N 3.— P. 337–352
8. *Gasbarrini A., Corazza G. R., Gasbarrini G. et al.* Methodology and indications of H<sub>2</sub> breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference // *Aliment. Pharma col. Therapeut.*— 2009.— Vol. 29, suppl. 1.— P. 1–49
9. *Hamilton LH.* Breath tests and gastroenterology. 2nd ed.— Milwaukee, WI, USA: Quintron Instrument company, 1998
10. *Е. Ю. Плотникова М. В. Борщ М. В. Краснова Е. Н. Баранова* Некоторые аспекты диагностики и лечения избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки в клинической практике 2013
11. *Передерий В. Г., Ткач С. М., Сизенко А. К., Швец О. В.* Клиническое применение водородных дыхательных тестов в гастроэнтерологии // *Сучасна гастроентерологія.* 2010. № 4 (54). С. 26–33
12. *Готтшалк Г.* Метаболизм бактерий. // Перевод с английского, М., Мир. 1982., С. 230.
13. *Шендеров Б. А.* Медицинская микробная экология и функциональное питание. Москва, 1998, в 3 томах
14. *Ардатская М. Д.* Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта. Докт. дис., М., 2003., С. 299
15. *Минушкин О. Н., Ардатская М. Д., Бабин В. Н., Домарадский И. В., Дубинин А. В.* Дисбактериоз кишечника. // *Российский Медицинский журнал,* № 3, 1999, с 40–45
16. *Минушкин О. Н., Минаев В. И. (ред), Митрохин С. Д., Ардатская М. Д. и др. (составители),* Комплексная диагностика, лечение и профилактика дисбактериоза (дисбиоза) кишечника в клинике внутренних болезней МЦ УД ПРФ (методические рекомендации), М.: 1997, 45 с
17. *Ардатская М. Д., Иконников Н. С., Минушкин О. Н.* Патент РФ на изобретение «Способ разделения смеси жирных кислот фракции С2-С6 методом газожидкостной хроматографии»
18. *Белюсова Е. А.* Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника. Взгляд на проблему. // *Фарматека,* 2009, № 2
19. *Posserud I., Stotzer P. O., Bjornsson E. S. et al.* Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome // *Gut.*— 2007.— N 56.— P. 802–808