

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РИФАКСИМИНА ПРИ СИНДРОМЕ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Мечетина Т. А., Ильченко А. А.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

*Мечетина Татьяна Анатольевна
111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: 8 (495) 304 3062
E-mail: tatyana22_82@mail.ru*

РЕЗЮМЕ

Цель работы. определить частоту синдрома избыточного бактериального роста у больных ЖКБ и ПХЭС, обосновать необходимость коррекции микрофлоры тонкой кишки и оценить эффективность деконтаминации рифаксимином.

Материал и методы. Обследовано 35 больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ) (3 мужчин, 32 женщины; средний возраст — 59 ± 9 лет) и 50 больных, перенесших холецистэктомию по поводу холецистолитиаза (4 мужчин, 46 женщин; средний возраст — 60 ± 9 лет). Критериями включения являлись жалобы, характерные для синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР). Всем больным проводились клинические, лабораторные, инструментальные обследования и водородный дыхательный тест. При выявлении СИБР проведено лечение рифаксимином в дозе 800 мг в сутки в течение 7 дней. Эффективность терапии определялась по динамике клинических симптомов и показателей водородного дыхательного теста на 8-й и на 30-й день наблюдения.

Результаты и обсуждение. В группе больных, перенесших холецистэктомию, СИБР выявлен в 58%, а среди больных с ЖКБ — в 28%. На фоне лечения рифаксимином на 8-й день отмечалось снижение интенсивности клинических симптомов, коррелирующее с динамикой показателей водородного дыхательного теста. На 30-й день у большинства больных исчезла клиническая симптоматика СИБР (от 56 до 75% в зависимости от симптомов), однако у части больных она сохранялась, несмотря на снижение степени их выраженности. Эти данные также коррелировали с динамикой показателей водородного дыхательного теста.

Заключение. При холецистолитиазе и у больных с удаленным желчным пузырем СИБР выявляется в 28 и 52% соответственно, что требует проведения корректирующей терапии. На фоне терапии рифаксимином отмечалась положительная динамика в купировании клинических симптомов и снижение показателей водородного дыхательного теста. Однако у части больных терапия в дозе 800 мг/сут не купировала боль и диспептические симптомы и не сопровождалась нормализацией показателей водородного теста.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста (СИБР); водородный дыхательный тест; рифаксимин; желчнокаменная болезнь; холецистэктомия.

SUMMARY

Objective. To determine the frequency of the syndrome of excessive bacterial growth in patients with cholecystectomy and PL, justify the need for correction of intestinal microflora and to assess the effectiveness of rifaximin decontamination.

Material and methods. The study involved 35 patients with gallstone disease (GSD) (3 men, 32 women, average age - 59 ± 9 years) and 50 patients who underwent cholecystectomy at the cholecystolithiasis (4 men, 46 women, average age - 60 ± 9 years). Inclusion criteria were the complaints that are characteristic for the syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine (EBG). All the patients underwent clinical, laboratory and instrumental examinations and hydrogen breath test. In identifying the EBG was a rifaximin treatment at a dose of 800 mg / day for 7 days. Treatment efficacy was determined by the dynamics of clinical symptoms and indicators of the hydrogen breath test at the 8 th and 30 th day of observation.

Results and discussion. Patients who was underwent cholecystectomy, EBG was detected in 58%, and among patients with gallstone disease - in 28%. The rifaximin treatment to 8 th day was declining intensity of clinical symptoms correlated with the dynamics of the hydrogen breath test. On day 30 the majority of patients clinical symptoms of EBD disappeared (from 56 to 75% depending on the symptoms), but in some patients it persisted, despite the reduction in their severity. These data also correlated with the dynamics of the hydrogen breath test.

Conclusion. At cholecystolithiasis and in patients with removal of the gallbladder detected EBG in 28 and 52% respectively, which requires corrective therapy. The rifaximin therapy have positive dynamics in relieving clinical symptoms and the decline in the hydrogen breath test. However, some patients with therapy at a dose of 800 mg / day uncropped pain and dyspeptic symptoms and hadn't accompanied by normalization of pH test.

Keywords: syndrome of excessive bacterial growth (EBG), a hydrogen breath test; rifaximin, gallstone disease, cholecystectomy.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) внимание исследователей привлек с середины 70-х годов XX века. За этот период накоплен определенный опыт диагностики заболевания, а также предложены различные схемы лечения, в том числе и при сочетании его с различными заболеваниями органов пищеварения, такими как цирроз печени, неалкогольный стеатогепатит, асцит-перитонит [1].

Под СИБР в тонкой кишке понимают патологическое состояние, которое обусловлено патологической колонизацией тонкой кишки (более 10^5 КОЕ/мл аспирата) фекальной микрофлорой и которое сопровождается хронической диареей и синдромом мальабсорбции.

Существуют различные методы диагностики СИБР, включая гистохимические, морфологические, молекулярно-генетические, а также комбинированные методы исследования биоматериала, различные дыхательные тесты, исследование микробных метаболитов и т. д. [2 – 8]. Однако почти все методы имеют ряд недостатков, таких как трудоемкость, длительность получения результатов, высокая стоимость исследования.

Альтернативным методом исследования является измерение ионов водорода в выдыхаемом воздухе, являющийся более простым и чувствительным методом диагностики бактериального роста в тонкой кишке. Метод неинвазивен, может использоваться

в качестве экспресс-диагностики, не требует специального обучения и не имеет высокой стоимости [6; 7; 9]. По данным E. Mendoza и соавт. [5], чувствительность водородного теста с лактулозой составила 85,7%, а специфичность — 90,9%.

Лечение СИБР комплексное и включает в себя терапию основного заболевания, являющегося причиной избыточного размножения бактерий в тонкой кишке, а также мероприятия, направленные на восстановление нормального состава кишечной микрофлоры и процессов пищеварения и всасывания [6; 9; 10; 11].

Перед использованием препаратов, содержащих нормальные кишечные бактерии, для санации кишечника назначают антибактериальные препараты. В настоящее время в России появился новый антибиотик для санации кишечника — рифаксимин. Препарат является полусинтетическим производным рифампицина SV. Он необратимо связывает бета-субъединицы фермента бактерий ДНК-зависимой РНК-полимеразы и ингибирует синтез РНК и белков бактерий [12]. Препарат обладает широким спектром противомикробной активности, включающим большинство грамотрицательных и грамположительных, аэробных и анаэробных бактерий, вызывающих желудочно-кишечные инфекции и СИБР [13 – 15]. Препарат не всасывается,

благодаря чему имеет минимальное количество побочных эффектов и противопоказаний.

Рифаксимин дает более значимые результаты лечения, лучше переносится больными, чем другие антибиотики, используемые в стандартных схемах лечения СИБР.

Несмотря на большое количество исследований, оценивающих эффективность рифаксимины при различных гастроэнтерологических заболеваниях, потенциальные возможности применения препарата в клинической практике далеко не исчерпаны. Учитывая тот факт, что рифаксимин практически не всасывается, клинический интерес представляют исследования по использованию препарата при СИБР.

Цель работы — определить частоту синдрома избыточного бактериального роста у больных ЖКБ и ПХЭС, обосновать необходимость коррекции микрофлоры тонкой кишки и оценить эффективность влияния на нее рифаксимины.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 35 больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ) (3 мужчин, 32 женщин; средний возраст — 59 ± 9 лет) и 50 больных, перенесших холецистэктомию по поводу холецистолитиаза (4 мужчин, 46 женщин; средний возраст — 60 ± 9 лет).

Критериями включения являлись жалобы, характерные для синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) (боли в околопупочной области, вздутие живота, нарушение стула); наличие холецистолитиаза или перенесенная холецистэктомию; согласие больного. Всем больным проводились клинические, лабораторные и инструментальные обследования, включая трансабдоминальную ультрасонографию органов брюшной полости с определением сократительной функции желчного пузыря, эзофагогастродуоденоскопию и водородный дыхательный тест при помощи портативного анализатора концентрации ионов водорода в выдыхаемом воздухе (*EC60 Gastrolyzer 2*).

По визуально-аналоговой шкале (ВАШ) клиническая симптоматика оценивалась по баллам в пределах от 0 до 3, что соответствовало степени выраженности симптома от отсутствия до максимально беспокоящего больного.

Определение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе проводили натощак после 12-часового голодания, а затем каждые 15 минут в течение 2 часов после приема 30 мл лактулозы. Накануне исследования больные соблюдали диету, исключая медленно переваривающиеся продукты (бобовые, отруби и др.), а также газированные напитки. Непосредственно перед исследованием и во время его не разрешалось курить, употреблять жевательную резинку, за 2 часа до исследования ограничивалась физическая нагрузка.

Диагностическим значимым считается повышение уровня водорода в выдыхаемом воздухе более

чем на 20 ppm. Однако в связи с тем что, по нашим данным, у части больных показатели значительно превышали диагностический уровень, нами было выделено 3 степени повышения уровней водородного теста (1-я степень — повышение на 20–50 ppm, 2-я степень — повышение на 50–100 ppm, 3-я степень — повышение на 100 ppm и больше).

20 больных, перенесших холецистэктомию и у которых был выявлен СИБР, пролечены рифаксимином (Альфа Нормикс 200 мг, *Alfa Wassermann S. p. A*, Италия) в дозе 800 мг в сутки в течение 7 дней. Эффективность терапии определялась по динамике клинических симптомов (боль в животе, метеоризм, диарея) с помощью ВАШ и динамике показателей водородного дыхательного теста на 8-й и 30-й день наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования показали, что по данным дыхательного водородного теста СИБР среди больных ЖКБ был выявлен у 10 из 35 (28%). В группе больных, перенесших холецистэктомию, — соответственно у 29 из 50 (58%) ($p = 0,05$). Следует отметить, что у 7 из 10 больных ЖКБ был диагностирован отключенный желчный пузырь. Полученные результаты можно объяснить тем, что после холецистэктомии, а также при «отключенном» желчном пузыре изменяется состав желчи, поступающей в двенадцатиперстную кишку: снижаются концентрация желчных кислот и бактерицидные свойства желчи, что способствует колонизации тонкой кишки патогенной и условно-патогенной микрофлорой и обосновывает применение антибактериальной терапии.

Проведен анализ динамики клинических симптомов на фоне лечения рифаксимином. Как показали исследования, на 8-й день лечения у всех больных наблюдалась положительная динамика в виде снижения интенсивности клинических симптомов (*рис. 1*). Так, болевой синдром уменьшился у 7 (35%) больных, метеоризм — у 15 (75%) больных, диарея — у 12 (60%) больных. Эти данные находились в прямой корреляционной зависимости с динамикой показателей водородного дыхательного теста (*рис. 2*).

Так, у 9 (45%) больных нормализовался тест, у 3 (15%) больных снизился с 3-й до 1-й степени, у 1 (5%) больного — с 3-й степени до 2-й и у 7 (35%) больных уровни водородного теста не изменились. Отмечалось снижение показателей по сравнению с показателями до лечения (на 105-й и 120-й минутах исследования, $p < 0,05$).

Таким образом, недельный курс лечения сопровождается положительной динамикой в виде снижения интенсивности клинических симптомов и нормализации или уменьшения степени повышения уровней водородного теста.

Для оценки отдаленных результатов лечения проведен анализ клинических симптомов

и показателей водородного дыхательного теста на 30-й день после терапии.

Как показали исследования, недельная терапия рифаксимином оказывает пролонгированный эффект. Так, на 30-й день наблюдения у большинства больных отсутствовала клиническая симптоматика СИБР (болевым симптом отсутствовал у 55% больных, метеоризм — у 70%, диарея — у 75%), однако у части больных они сохранялись, несмотря на снижение степени их выраженности (рис. 3).

Так, у 6 (30%) больных нормализовался водородный дыхательный тест, у 2 (10%) больных снизился с 3-й степени до 1-й, у 3 (15%) больных с 3-й степени тест снизился до 2-й, у 1 (5%) больного со 2-й степени тест снизился до 1-й и у 8 (40%) больных уровни водородного теста не изменились.

Эти данные также коррелируют с динамикой показателей водородного дыхательного теста — сохранялось снижение показателей водородного дыхательного теста по сравнению с показателями до лечения (на 120-й минуте исследования $p < 0,05$) (рис. 4).

Таким образом, рифаксимин в дозе 800 мг/сут оказывает пролонгированный эффект при СИБР у больных с ПХЭС, заключающийся в нормализации уровней водородного дыхательного теста у 30% больных и уменьшении уровней у 30% больных, а также купировании интенсивности клинических симптомов у большей части больных.

Проведенные исследования позволили сделать заключение, что рифаксимин в дозе

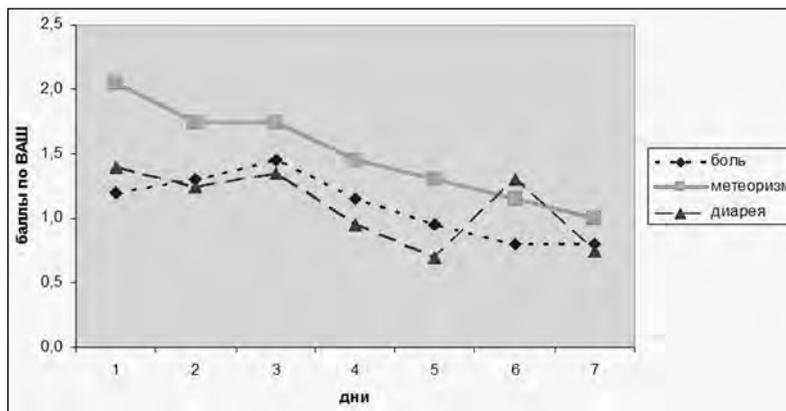


Рис. 1. Динамика клинических симптомов в течение 7 дней терапии рифаксимином

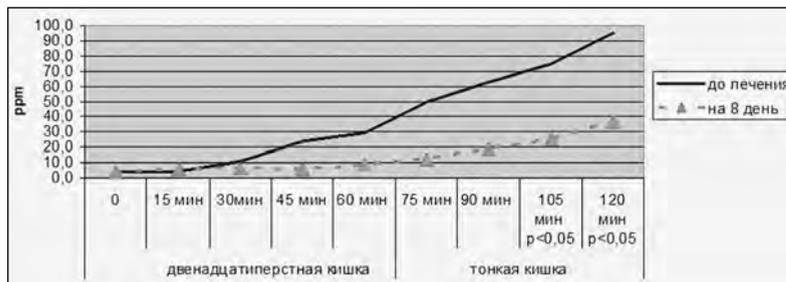


Рис. 2. Динамика показателей водородного дыхательного теста до и после 7-дневной терапии рифаксимином

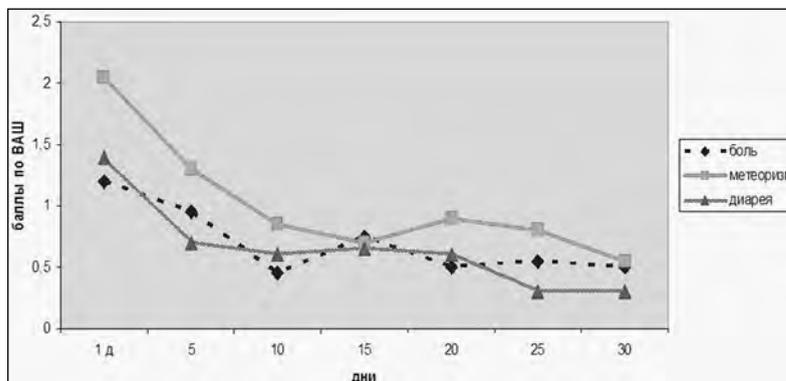


Рис. 3. Динамика клинических симптомов в течение 1 месяца после лечения

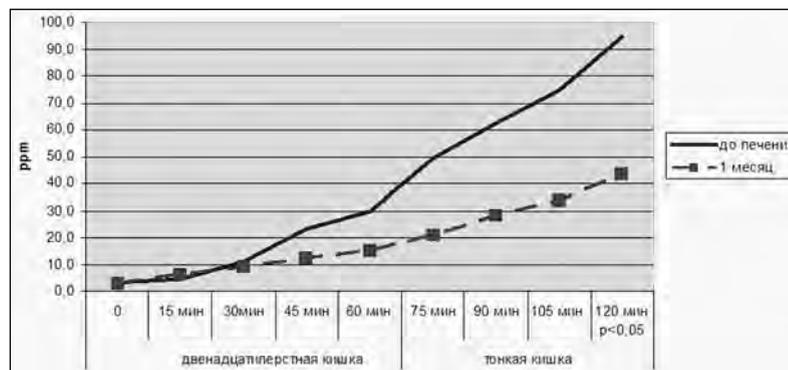


Рис. 4. Динамика показателей водородного дыхательного теста до и через 1 месяц после лечения

800 мг/сут не у всех больных купирует клинические проявления СИБР и приводит к нормализации показателей водородного дыхательного теста.

В связи с низким микробным обсеменением тонкой кишки в норме определяется очень малое количество ионов водорода в выдыхаемом воздухе. При увеличении степени обсеменения повышаются показатели водородного дыхательного теста, так как принятая лактулоза под влиянием бактерий подвергается ферментативному процессу. При этом увеличение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе может значительно превышать диагностические уровни. Как показали наши исследования, у 60% больных они были выше средних или высоких показателей. Как правило, оценка наличия СИБР при помощи водородного дыхательного теста начинается через 1 час. Однако следует отметить, что в ряде случаев повышение показателей водородного дыхательного теста отмечается уже через 20–30 минут после приема лактулозы, что связано с высокой ферментативной активностью кишечной

микрофлоры. Но в наших наблюдениях подобных случаев не отмечено и у всех больных повышение показателей водородного дыхательного теста начиналось через 45 мин — 1 час.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При холецистолитиазе и у больных с удаленным желчным пузырем СИБР выявляется в 28 и 58% соответственно, что требует проведения корректирующей терапии. При этом холецистэктомия или нефункционирующий желчный пузырь повышают частоту СИБР. На фоне терапии рифаксимидом (Альфа Нормикс) в дозе 800 мг/сут отмечалась положительная динамика в купировании клинических симптомов и снижении показателей водородного дыхательного теста. Однако у части больных терапия в дозе 800 мг/сут не купировала боль и диспепсические симптомы и не приводила к нормализации показателей водородного теста, что требует дальнейших исследований в этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lakshmi C. P., Ghoshal U. C., 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. — 2009, May 8.
2. Stotzer P. O., Kilander A. F. Comparison of the 1-gram (14) C-D-xylose breath test and the 50-gram hydrogen glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth // Digestion. — 2000. — Vol. 61, № 3. — P. 165–171.
3. Stotzer P. O., Brandberg A., Kilander A. F. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in clinical praxis: a comparison of the culture of small bowel aspirate, duodenal biopsies and gastric aspirate // Hepatogastroenterology. — 1998. — Vol. 45, № 22. — P. 1018–1022.
4. Khoshini R., Dai S. C., Lezcano S. et al. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth // Dig. Dis. Sci. — 2008. — Vol. 53, № 6. — P. 1443–1454.
5. Mendoza E., Crismatt C., Matos R. et al. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in children: the use of lactulose in the breath hydrogen test as a screening test // Biomedica. — 2007. — Vol. 27, № 3. — P. 325–332.
6. Rana S. V., Bhardwaj S. B. Small intestinal bacterial overgrowth // Scand. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 43, № 9. — P. 1030–1037.
7. Gasbarrini A., Lauritano E. C., Gabrielli M. et al. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment // Dig. Dis. — 2007. — Vol. 25, № 3. — P. 237–240.
8. Ардатская М. Д., Минушкин О. Н., Дубинин А. В. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы,

- принципы диагностики и лечения (обзор) // Тер. арх. — 2001. — № 2 — С. 67–72.
9. Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Нарушение нормального состава кишечного биоценоза и методы его коррекции // Рус. мед. журн. — 2004. — Т. 6, № 2. — 84 с.
10. Яковенко Э. П., Иванов А. Н., Казарина А. В. и др. Нарушение нормального состава кишечных бактерий: клиническое значение и вопросы терапии // Рус. мед. журн. — 2008. — Т. 10, № 2. — С. 41–46.
11. Esposito I., de Leone A., Di Gregorio G. et al. Breath test for differential diagnosis between small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel disease: an observation on non-absorbable antibiotics // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13, № 45. — P. 6016–6021.
12. Шентулин А. А., Торрес Э. А. Современные возможности применения рифаксимида в гастроэнтерологии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 5. — С. 17–22.
13. Jiang Z.-D. et al. In vitro activity and fecal concentration of rifaximin after oral administration // Antimicrob Agents Chemother. — 2000. — Vol. 44, № 8. — P. 2205–2206.
14. Gillis J. C., Brogden R. N. Rifaximin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential in conditions mediated by gastrointestinal bacteria // Drugs. — 1995. — Vol. 49, № 3. — P. 467–484.
15. Gomi H. et al. In vitro antimicrobial susceptibility testing of bacterial enteropathogens causing traveler's diarrhea in four geographic regions // Antimicrob Agents Chemother. — 2001. — Vol. 45, № 1. — P. 212–216.