

СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА. ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА С ДИАРЕЕЙ, СИНДРОМЕ МАЛЬАБСОРБЦИИ И ГЛЮТЕНОВОЙ ЭНТЕРОПАТИИ

Денисов Н.Л., Светов К.В.

УДК: 616.34-092.19

Санкт-Петербургский клинический комплекс ФГУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова»

Резюме

Целью данной работы являлось изучение качественных и количественных характеристик микрофлоры кишечника у больных хроническими заболеваниями тонкой кишки: синдромом раздраженного кишечника с диареей, синдромом мальабсорбции, глютенковой энтеропатией (всего 109 пациентов). Была исследована встречаемость синдрома избыточного бактериального роста при этих заболеваниях (83 пациента). В результате исследования пациентов с различными заболеваниями тонкой кишки при каждой из нозологических форм были определены выраженные изменения в микробиоценозе кишечника, которые у большинства обследованных больных сопровождались развитием синдрома избыточного бактериального роста.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, синдром раздраженного кишечника с диареей, синдром мальабсорбции, глютенковая энтеропатия.

PROBIOTIC'S INFLUENCE ON CONDITION OF THE FIRST LINE OF A SMALL INTESTINE MUCOSA'S IMMUNE PROTECTION AT AN IRRITABLE BOWEL SYNDROME WITH DIARRHOEA, A MALABSORPTION SYNDROME AND A CELIAC DISEASE

Denisov N.L., Svetov K.V.

The purpose of this work was to research qualitative and quantitative indicators of intestinal microflora in patients with chronic diseases of a small intestine: 36 with an irritable bowel syndrome with diarrhoea, 35 with a malabsorption syndrome, 38 with a celiac disease (109 patient). Also the occurrence and the expressiveness of a small intestinal bacterial overgrowth were researched at these diseases (83 patients). As a result of researching the patients with different diseases of a small intestine deep changes in intestinal microbio-cenosis were marked at all forms, which were combined with a small intestinal bacterial overgrowth at most of patients.

Keywords: small intestinal bacterial overgrowth, irritable bowel syndrome with diarrhoea, malabsorption syndrome, celiac disease.

Введение

Хронические заболевания кишечника на сегодня становятся одними из наиболее часто встречающихся болезней не только в структуре гастроэнтерологической патологии, но и в общей структуре заболеваемости. Научные исследования по выяснению этиологии и патогенеза хронических заболеваний кишечника ведутся в трех основных направлениях. Во-первых, они направлены на идентификацию этиотропного инфекционного агента, неблагоприятных изменений в микробиоценозе кишечника, а также развития патологического иммунного ответа на антигены инфекта [5, 6]. Во-вторых, на поиск генетических аномалий, вызывающих поломки в регулировании иммунного ответа [3, 14]. В-третьих, на изучение особенностей функционирования инантного и адаптивного иммунитета [4, 7, 11].

Выявляется зависимость между глубиной дисбиоза кишечника и степенью тяжести заболеваний кишечника [1, 2]. В современных исследованиях особое значение придается изучению связи синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) с развитием хронических заболеваний тонкой и толстой кишок [8]. СИБР кишечника – это состояние, при котором разнообразности бактерий, характерные для толстой кишки, в больших количествах присутствуют в тонкой кишке [12]. Во многих работах отмечается наличие СИБР при синдроме раздраженного кишечника с диареей, синдроме мальабсорбции и глютенковой энтеропатии [10, 9, 13].

Наше исследование посвящено исследованию зависимости между качественными и количественными сдвигами в микробном пейзаже кишечника и хроническими заболеваниями тонкой кишки.

Цель исследования

Изучить встречаемость и качественно-количественные характеристики СИБР кишечника при хронических заболеваниях тонкой кишки и степень его выраженности.

Задачи исследования

Определить качественный и количественный состав микробиоценоза кишечника при синдроме раздраженного кишечника с диареей, синдроме мальабсорбции и глютенковой энтеропатии. Исследовать взаимосвязи между выраженностью синдрома избыточного бактериального роста и заболеваниями тонкой кишки.

Материалы и методы исследования

Микробиологическое исследование с целью определения микробного числа содержимого проксимального отдела тощей кишки проведено у 107 пациентов. Из них – с синдромом раздраженного кишечника с диареей (СРКсД) 26 человек, с синдромом мальабсорбции (СМ) 28 человек и с глютенковой энтеропатией (ГЭ) 29 человек. Контрольную группу составили 24 практически здоровых людей.

Исследование микробиоценоза кишечника с помощью посева кала на дисбактериоз проведено у 146 пациентов. Из них с синдромом раздраженного кишечника с диареей (СРКсД) 36 человек, с синдромом мальабсорбции (СМ) 35 человек, с глютенковой энтеропатией (ГЭ) 38 человек. В качестве контрольной группы выступили 37 практически здоровых людей.

В желудочном соке и содержимом тощей кишки определяли микробное число. Перед процедурой пациенты полоскали рот раствором фурацилина. Материал для исследования получали стерильным зондом. Пищеварительные секреты собирали в стерильные пробирки в количестве 1 мл спустя 10–20 мин от появления первых порций секрета. Затем добавляли в пробирку стерильный физиологический раствор для получения разведений 1:10 и 1:100. Посев производили *ex tempore* на мясопептонный агар в стерильных условиях последовательно в 6 секторах. Результаты учитывали после 24-часовой инкубации при 37° С в аэробных условиях.

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании микробиоценоза кишечника у больных хроническими заболеваниями тонкой кишки был диагностирован синдром избыточного бактериального роста (СИБР), дифференцирующийся по своим количественным параметрам. Высокий уровень обсемененности аэробными микроорганизмами проксимального отдела тонкой кишки наблюдался при СМ. Она статистически достоверно была выше, чем в группе больных СРКсД и ГЭ соответственно $3,9 \pm 0,27$ lg КОЕ/мл vs $2,87 \pm 0,3$ lg КОЕ/мл и $3,08 \pm 0,28$ lg КОЕ/мл ($p_{3-2} < 0,02$; $p_{3-4} < 0,05$) (табл. 1).

Сопоставление контрольной величины М.ч. с данным показателем в трех группах исследования также выявило достоверные различия (рис. 1). СИБР диагностировался при М.ч. более lg3.

Изучение микробиоценоза кишечника при СМ выявило достоверное по сравнению с группой СРКсД и ГЭ снижение титров основных представителей микробного пейзажа толстой кишки (табл. 1). Содержание нормальной кишечной палочки в 1 г кала при СМ и ГЭ составило соответственно $3,28 \pm 0,56$ lg КОЕ/г и $3,44 \pm 0,6$ lg КОЕ/г, что в среднем было на три порядка ниже, чем в группе больных СРКсД ($6,47 \pm 0,54$ lg КОЕ/г). Титр *E.coli* во всех трех группах больных хроническими заболеваниями тонкой кишки имел высоко достоверные различия с контрольными цифрами соответственно $p_{1-4} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$ и $p_{1-2} < 0,001$.

Депрессия титра полноценной кишечной палочки во всех группах исследования совпадала с появлением дефектных форм *E.coli*. У больных СМ и ГЭ данные изменения имели статистически достоверный характер, как в отношении контроля, так и в отношении группы СРКсД соответственно $7,23 \pm 0,32$ lg КОЕ/г и $6,83 \pm 0,44$ lg КОЕ/г vs $2,56 \pm 0,56$ lg КОЕ/г и $4,3 \pm 0,65$ lg КОЕ/г ($p_{2-1} < 0,001$, $p_{2-4} < 0,001$ и $p_{3-1} < 0,001$, $p_{3-4} < 0,001$). Количество дефектных

Табл. 1. Микробиоценоз кишечника у больных хроническими заболеваниями тонкой кишки (концентрация микроорганизмов в lg КОЕ/мл и в lg КОЕ/г)

Нозологическая форма Вид микрофлоры (контроль)	Контрольная группа n=37	СРКсД n=36	СМ n=35	ГЭ n=38
Микробное число в 1 мл	$1,3 \pm 0,14$ n=24	$2,87 \pm 0,3$ n=26 $p_{2-1} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,02$	$3,9 \pm 0,27$ n=28 $p_{3-1} < 0,001$ $p_{3-2} < 0,02$ $p_{3-4} < 0,05$	$3,08 \pm 0,28$ n=29 $p_{4-1} < 0,001$ $p_{4-3} < 0,05$
Нормальная кишечная палочка	$8,18 \pm 0,055$	$6,47 \pm 0,54$ $p_{2-1} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$	$3,28 \pm 0,56$ $p_{3-1} < 0,001$ $p_{3-2} < 0,001$	$3,44 \pm 0,6$ $p_{4-1} < 0,001$ $p_{4-2} < 0,001$
Дефектная кишечная палочка	$2,56 \pm 0,56$	$4,3 \pm 0,65$ $p_{2-1} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$	$7,23 \pm 0,32$ $p_{3-1} < 0,001$ $p_{3-2} < 0,001$	$6,83 \pm 0,44$ $p_{4-1} < 0,001$ $p_{4-2} < 0,001$
Гемолизирующая кишечная палочка	0	14% (5 из 36) $0,6 \pm 0,25$	23% (8 из 35) $1,06 \pm 0,34$	24% (9 из 38) $1,12 \pm 0,33$
Бифидобактерии	$8,59 \pm 0,17$	$6,92 \pm 0,15$ $p_{2-1} < 0,001$	$5,11 \pm 0,4$ $p_{3-1} < 0,001$ $p_{3-2} < 0,001$	$5,21 \pm 0,37$ $p_{4-1} < 0,001$ $p_{4-2} < 0,001$
Бактероиды	$8,87 \pm 0,31$	$8,02 \pm 0,36$	$7,1 \pm 0,46$ $p_{3-1} < 0,002$	$7,86 \pm 0,34$ $p_{4-1} < 0,05$
Лактобактерии	$8,46 \pm 0,18$	$6,69 \pm 0,19$ $p_{2-1} < 0,001$	$6,26 \pm 0,22$ $p_{3-1} < 0,001$	$6,03 \pm 0,22$ $p_{4-1} < 0,001$
Энтерококки	$5,95 \pm 0,21$	$5,99 \pm 0,21$	$6,51 \pm 0,27$	$6,39 \pm 0,31$
Стафилококки (сапрофиты)	$2,76 \pm 0,32$	$2,78 \pm 0,29$	$3,54 \pm 0,29$	$3,63 \pm 0,33$
Стафилококк золотистый	0	22% (8 из 36) $0,39 \pm 0,13$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$	48% (17 из 35) $1,43 \pm 0,24$ $p_{3-2} < 0,001$	41% (13 из 32) $1,61 \pm 0,22$ $p_{4-2} < 0,001$
Условно-патогенные бактерии, семейства Enterobacteriaceae	$1,19 \pm 0,17$	$2,47 \pm 0,21$ $p_{2-1} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,005$	$3,03 \pm 0,3$ $p_{3-1} < 0,001$	$3,4 \pm 0,25$ $p_{4-1} < 0,001$ $p_{4-2} < 0,005$
Протей	$0,38 \pm 0,13$	$1,94 \pm 0,28$ $p_{2-3} < 0,03$	$2,83 \pm 0,26$ $p_{3-1} < 0,001$ $p_{3-2} < 0,03$	$3,0 \pm 0,22$ $p_{4-2} < 0,01$ $p_{4-1} < 0,001$
Дрожжеподобные грибы рода Кандида	$0,92 \pm 0,18$	$1,58 \pm 0,24$ $p_{2-1} < 0,03$ $p_{2-3} < 0,005$ $p_{2-4} < 0,001$	$2,46 \pm 0,18$ $p_{3-1} < 0,001$ $p_{3-2} < 0,005$	$2,71 \pm 0,23$ $p_{4-1} < 0,001$ $p_{4-2} < 0,001$

Примечание: СРКсД – синдром раздраженного кишечника с диареей; СМ – симптом мальабсорбции; ГЭ – глютенковая энтеропатия.

форм *E.coli* у больных СРКсД также было достоверно выше, чем у практически здоровых людей ($p_{2-1} < 0,001$).

Помимо пролиферации дефектной *E.coli* у части больных хроническими заболеваниями тонкой кишки определялась гемолизирующая кишечная палочка. Чаще она высевалась при СМ (23% случаев) и ГЭ (24%), заметно реже – при СРКсД (14%). Средние значения по группам распределились соответственно $1,06 \pm 0,34$ lg КОЕ/г,

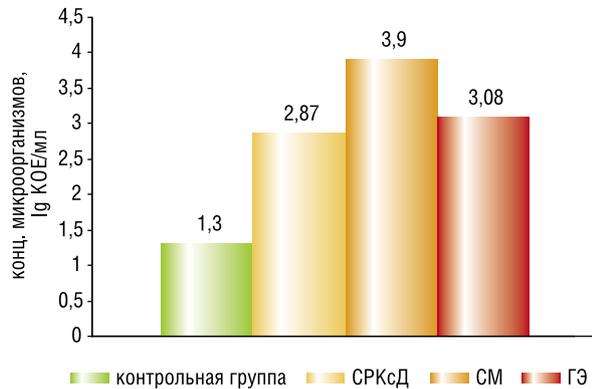


Рис. 1. Микробное число в 1 мл тонкокишечного содержимого у больных с синдромом раздраженного кишечника с диареей, синдромом мальабсорбции, глютенной энтеропатией и в контрольной группе

1,12±0,33 lg KOE/г и 0,6±0,25 lg KOE/г. В группе контроля ни у одного из практически здоровых людей не было зафиксировано роста гемолизирующей *E.coli*.

Снижение концентрации бифидобактерий было также характерной чертой для всех групп больных СРКсД, СМ и ГЭ. Максимальная депрессия бифидобактерий наблюдалась у пациентов, страдающих СМ и ГЭ. Концентрация бифидобактерий в этих группах была достоверно ниже как по сравнению с контролем (5,11±0,4 lg KOE/г и 5,21±0,37 lg KOE/г vs 8,59±0,17 lg KOE/г; $p_{2,4} < 0,001$, $p_{3,4} < 0,001$), так и по сравнению с данным показателем в группе СРКсД (6,92±0,15 lg KOE/г, $p_{2,1} < 0,001$, $p_{3,1} < 0,001$).

Колебания бактериоидов в анализах кала на исследование микробиоценоза кишечника больных хроническими заболеваниями тонкой кишки характеризовались по сравнению с другими основными представителями кишечной микрофлоры заметно меньшим размахом. Тем не менее, во всех группах исследования отмечалось снижение концентрации бактериоидов по сравнению с контролем. У больных СРКсД это проявлялось в виде недостоверной тенденции к снижению (8,02±0,36 vs 8,87±0,31). В группах СМ и ГЭ депрессия пролиферации бактериоидов становилась достоверной соответственно 7,1±0,46 lg KOE/г ($p_{2,4} < 0,002$) и 7,86±0,34 lg KOE/г ($p_{3,4} < 0,05$) vs 8,87±0,31 lg KOE/г. Сравнение средних значений данного показателя между группами исследования не выявило достоверных различий.

Содержание лактобактерий во всех группах обследованных больных было по сравнению с контрольной величиной достоверно низким. Максимальное снижение лактобактерий наблюдалось у пациентов, страдающих ГЭ (6,03±0,22 lg KOE/г). В группах больных с СРКсД и СМ депрессия лактобактерий достигала примерно одинаковой глубины соответственно 6,69±0,19 lg KOE/г и 6,26±0,22 lg KOE/г.

У больных хроническими заболеваниями тонкой кишки отмечалось некоторое увеличение энтерококков и сапрофитных стафилококков.

Выраженные изменения были выявлены в спектре условно-патогенной кишечной микрофлоры.

При СРКсД, СМ и ГЭ у больных было отмечено достоверное по сравнению с контролем усиление пролиферации золотистого стафилококка. Наиболее часто он встречался в группе пациентов, страдающих СМ и ГЭ (48% и 41%), реже, в случае СРКсД (22%). Средние количественные значения концентрации золотистого стафилококка распределились соответственно при ГЭ – 1,61±0,22 lg KOE/г, при СМ – 1,43±0,24 lg KOE/г, при СРКсД – 0,39±0,13 lg KOE/г.

Изучение микробиоценоза кишечника во всех группах исследования выявило достоверное по сравнению с контролем увеличение концентрации условно-патогенных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*). Концентрация данных микроорганизмов при ГЭ составила 3,4±0,25 lg KOE/г ($p_{4,1} < 0,001$), при СМ – 3,03±0,3 lg KOE/г ($p_{3,1} < 0,001$), при СРКсД – 2,47±0,21 lg KOE/г ($p_{2,1} < 0,001$) против 2,1±0,1 lg KOE/г в контроле. Максимальный уровень пролиферации условно-патогенной флоры был отмечен при ГЭ, при этом средняя концентрация бактерий семейства *Enterobacteriaceae* была достоверно выше, чем в группе СРКсД ($p_{4,2} < 0,005$).

Аналогичная динамика изменений при хронических заболеваниях кишечника оказалась характерной и для других представителей условно-патогенной микрофлоры. Концентрация протей при ГЭ, СРКсД и СМ достоверно превышала аналогичный показатель контроля соответственно 3,0±0,22 lg KOE/г, 1,94±0,28 lg KOE/г и 2,83±0,26 lg KOE/г против 0,38±0,13 lg KOE/г.

Результаты сходные с изменениями концентрации протей в кале больных СРКсД, СМ и ГЭ были обнаружены при изучении грибов рода *Кандида*. Их количество было достоверно выше по сравнению с контролем во всех группах исследования соответственно СРКсД – 1,58±0,24 lg KOE/г, СМ – 2,46±0,18 lg KOE/г и ГЭ – 2,71±0,23 lg KOE/г против 0,92±0,18 lg KOE/г. Сравнение групп обследованных пациентов по данному параметру выявило достоверное усиление пролиферативной активности грибов рода *Кандида* в направлении от СРКсД и СМ к ГЭ (рис. 2).

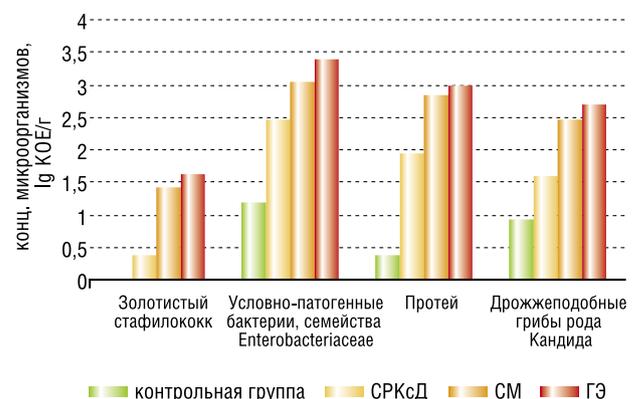


Рис. 2. Концентрация условно-патогенной микрофлоры в 1 г кала у больных с синдромом раздраженного кишечника с диареей, синдромом мальабсорбции, глютенной энтеропатией и в контрольной группе

Выводы

1. Хронические заболевания верхнего отдела кишечника – ГЭ, СРКсД и СМ характеризуются выраженной обсемененностью проксимального отдела тонкой кишки. Максимально высокие значения М.ч. в 1 мл тонкокишечного содержимого наблюдались в группе больных, страдающих СМ, далее группы пациентов с ГЭ и СРКсД. Признаки СИБР кишечника различной выраженности наблюдались во всех группах исследования.
2. Результаты изучения микробного пейзажа кишечника позволили дифференцировать нозологические формы по глубине изменений микробиоценоза от максимальных при СМ, далее – ГЭ и минимальных у больных СРКсД.
3. Выраженная депрессия основных представителей нормального микробиоценоза кишечника была характерна для пациентов с СМ и ГЭ.

Литература

1. Денисов Н.Л. Причины возникновения и пути коррекции дисбактериоза кишечника. – СПб.: Б.и., 1997. – 16 с.
2. Денисов Н. Л., Луфт В.М. Дисбиотические и местные иммунные изменения при хронических воспалительно-дистрофических заболеваниях кишечника. Мат. науч. практ. конф. ЦНИАГ. – М., 1994.
3. Валуевских Е.Ю., Светлова И.О., Курилович С.А. и др. Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2008. – Т. XVIII, №.6. – С.68–74.
4. Ивашкин В.Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2008. – Т. XVIII, №.3. – С.4–13.
5. Лягина И.А., Корнева Т.К., Головенко О.В., Веселов А.В. Характеристика кишечной микрофлоры у больных язвенным колитом // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2008. – Т. XVIII, №.2. – С.48–54.
6. Acheson D.W., Luccioli S. Microbial-gut interactions in health and disease. Mucosal immune responses // Best Pract Res Clin Gastroenterol – 2004. – Vol.18, N 2. – P.387–404.
7. Bamias G, Cominelli F. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease: current concepts.// Curr Opin Gastroenterol. – 2007. – Vol.23, N.4. – P.365–369.
8. Bures J, Cyran J, Kohoutova D, Förstl M, Rejchrt S, Kvetina J, Vorisek V, Kopacova M. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome.// World J Gastroenterol. – 2010 – Vol.16, N.24. – P. 2978–2990.
9. Grover M, Kanazawa M, Palsson OS, Chitkara DK, Gangarosa LM, Drossman DA, Whitehead WE. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: association with colon motility, bowel symptoms, and psychological distress.// Neurogastroenterol Motil. – 2008. – Sep; Vol. 20, N.9. – P. 998–1008.
10. Lin HC, Pimentel M. Bacterial concepts in irritable bowel syndrome.// Rev Gastroenterol Disord. – 2005. – 5 Suppl 3: S 3–9.
11. Shih D.Q., Targan S.R. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol.14, N.3. – P.390–400.
12. Sostarich S, McCallum RW. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: are there any predictors?//BMC Gastroenterol.–Published online 2010 February 22. doi: 10.1186/1471–230X–10–23.
13. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in celiac patients with persistence of gastrointestinal symptoms after gluten withdrawal.// Am J Gastroenterol. – 2003 – Vol.98, N.4. – P. 839–843.
14. Xavier R.J., Podolsky D.K. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease // Nature. – 2007. – Vol.448, N.7152. – P.427–434

Контактная информация

Санкт-Петербургский клинический комплекс ФГУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова»
199004, Санкт-Петербург, В.О., Кадетская линия 13/15. Факс: 676-25-32.