

Современные представления о синдроме избыточного бактериального роста

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, Е.И. Григоренко, Е.В. Максимова

Current understanding of bacterial overgrowth syndrome

I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, V.V. Kryvy, E.I. Grigorenko, E.V. Maksimova

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, дыхательные тесты, водород, метан

Резюме

Современные представления о синдроме избыточного бактериального роста

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, Е.И. Григоренко, Е.В. Максимова

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) остаётся одной из интересных и актуальных проблем в гастроэнтерологии. Всё чаще пациенты обращаются к гастроэнтерологу с жалобами, обусловленными этим состоянием. Этому вопросу посвящено большое количество работ отечественных и зарубежных авторов.

В 2020 г. вышли обновлённые клинические рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA), посвящённые диагностике и лечению СИБР и Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG).

Цель данной статьи заключается в том, чтобы проанализировать современные представления о становлении понятия СИБР, рассмотреть текущие концепции СИБР, его клинику, патофизиологию, осложнения, диагностику и рекомендуемые в медицинской печати методы лечения этого состояния. Современная эра изучения СИБР началась с появлением водородных дыхательных тестов. Первоначально использованные только для диагностики мальабсорбции углеводов, H₂-

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: klira3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Мошко Юрий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: crimjt@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Кривой Валерий Валентинович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: valeriy-kryvy@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Максимова Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: HelenMaksimovatt@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Григоренко Елена Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: eggrigorenko@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

дыхательные тесты вскоре стали применяться для измерения ороцекального транзита и обнаружения избыточного бактериального роста. Благодаря своей простоте и переносимости, дыхательные тесты с глюкозой и лактулозой стали доминировать в этой области; сейчас они составляют основу практически всей литературы по СИБР.

Тем не менее, указанные тесты имеют ряд методических ограничений: вариативность протокола исследования, влияние посторонних факторов и продолжающиеся дебаты о диагностических ограничениях, препятствуют принятию общепринятого определения понятия СИБР на основе дыхательных тестов.

У тех, кто предрасположен к СИБР из-за анатомических, патологических, фармакологических или других изменений, которые способствуют застою или рециркуляции содержимого толстой кишки или нарушению устойчивости к бактериям, СИБР может привести к диарее и в дальнейшем прогрессировать до полномасштабного синдрома мальабсорбции.

Связь между СИБР и симптомами у людей без очевидных предрасполагающих факторов менее очевидная, а симптомы этого состояния слабо предсказуемы. Вопреки распространенному мнению, диарея, а не вздутие живота наиболее тесно связана с СИБР.

Для диагностики чрезмерного роста метан-продуцирующих организмов у пациентов, страдающих запорами, рекомендуется проведение этим пациентам использованием дыхательных тестов на глюкозу или лактулозу с определением метана (CH_4)

Для ликвидации чрезмерного роста бактерий в тонкой кишке и устранения симптоматики у пациентов с симптомами СИБР, рекомендуется использование антибиотикотерапии.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, H_2 -дыхательные тесты, диарея, запор, синдром мальабсорбции, антибиотикотерапия

Abstract

Current understanding of bacterial overgrowth syndrome

I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, V.V. Kryvy, E.I. Grigorenko, E.V. Maksimova

The syndrome of bacterial overgrowth (SIBO) remains one of the most interesting and urgent problems in gastroenterology. Increasingly, patients turn to a gastroenterologist with complaints related to this condition. A large number of works by domestic and foreign authors are devoted to this issue.

There are now updated American Gastroenterological Association (AGA) clinical guidelines for the diagnosis and treatment of SIBO and the American College of Gastroenterology (ACG).

The purpose of this article is to analyze modern concepts of SIBO, its clinic, pathophysiology, complications, diagnostics and methods of treatment of this condition recommended in the medical press. The modern era of SIBO research began with the advent of hydrogen breath tests. Originally used only to diagnose carbohydrate malabsorption, H_2 -breath tests were soon used to measure orocecal transit and detect bacterial overgrowth. Due to their simplicity and portability, breath tests with glucose and lactulose have come to dominate this area; they now form the backbone of virtually all SIBO literature.

However, these tests have a number of methodological limitations: the variability of the study protocol, the influence of extraneous factors and the ongoing debate about diagnostic limitations, prevent the adoption of a generally accepted definition of SIBO based on breath tests.

In those who are predisposed to SIBO due to anatomical, pathological, pharmacological, or other changes that contribute to the congestion or recirculation of colon contents or impairment of bacterial resistance, SIBO can lead to diarrhea and further progress to full-blown malabsorption syndrome.

The association between SIBO and symptoms in people without obvious predisposing factors is less obvious, and the symptoms of this condition are less predictable. Contrary to popular belief, diarrhea, not bloating, is most closely associated with SIBO.

To diagnose overgrowth of methane-producing organisms in constipated patients, it is recommended that these patients be tested using glucose or lactulose breath tests with methane (CH_4) determination.

Antibiotic therapy is recommended to eliminate bacterial overgrowth in the small intestine and eliminate symptoms in patients with SIBO symptoms.

Key words: bacterial overgrowth syndrome, H_2 breath tests, diarrhea, constipation, malabsorption syndrome, antibiotic therapy

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) остаётся одной из интересных и актуальных проблем в гастроэнтерологии. Всё чаще пациенты обращаются к гастроэнтерологу с жалобами, обусловленными этим состоянием. Этому вопросу посвящено большое количество работ отечественных и зарубежных авторов. Рассматриваются также взаимосвязи СИБР с другими распространёнными заболеваниями органов пищеварения. Так, группа авторов, включая академика В. Т. Ивашкина, отмечает, что СИБР может служить одним из патогенетических звеньев развития синдрома раздражённого кишечника [1]. Изучаются взаимосвязи СИБР с патологией сердца [2].

Нами также уже рассматривались вопросы проведения и оценки результатов водородных дыхательных тестов для диагностики СИБР [3] в плане консенсуса 2017 года [4].

Сейчас существует ряд новых клинических рекомендаций, посвящённых этому состоянию. В частности, в 2020 году вышли обновлённые клинические рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации, посвящённые диагностике и лечению СИБР [5] и Американской коллегии гастроэнтерологов [6].

Цель данной статьи заключается в том, чтобы проанализировать современные представления о СИБР, рассмотреть текущие концепции СИБР, его клинику, патофизиологию, осложнения, диагностику и рекомендуемые методы лечения этого состояния.

Благодаря широкому распространению водородных дыхательных тестов синдром избыточного бактериального роста в тонком кишечнике (СИБР) в настоящее время диагностируется среди людей с различными желудочно-кишечными и даже не гастроэнтерологическими симптомами, и в медицинской печати все чаще упоминается в качестве причины разнообразных расстройств. Однако его определение остается спорным, а истинная распространенность не определена [5].

Суммарные рекомендации AGA по СИБР 2020 года [5].

1. Определению СИБР как клинической сущности не хватает точности и последовательности; это термин, обычно применяемый к клиническому заболеванию, при котором симптомы, клинические признаки и/или лабораторные отклонения приписываются изменениям в количестве бактерий или в составе бактериальной популяции в тонком кишечнике.
2. Симптомы, традиционно связанные с СИБР, включают вздутие живота, диарею и боль/дискомфорт в животе. Стеаторея может наблюдаться в более тяжелых случаях.
3. Недостаточно доказательств, подтверждающих использование воспалительных маркеров, таких как кальпротектин, для обнаружения СИБР.

4. Лабораторные исследования могут включать повышенный уровень фолиевой кислоты и, реже, дефицит витамина V_{12} или другие недостатки питания.

5. Основным препятствием для нашей способности точно определить СИБР является наше ограниченное понимание нормальных популяций микробов тонкого кишечника – прогресс в технологии отбора проб и методах подсчета популяций бактерий и продуктов их метаболизма должен обеспечить столь необходимую ясность.

6. Остается спорным вопрос о роли СИБР в патогенезе общих функциональных симптомов, например, тех, которые рассматриваются как компоненты синдрома раздражённого кишечника.

7. Руководство должно сосредоточиться на выявлении и коррекции (где возможно) основных причин, коррекции недостаточности питания и назначении антибиотиков. Это особенно важно для пациентов со значительным нарушением пищеварения и мальабсорбции.

8. Хотя было показано, что синдром раздражённого кишечника реагирует на терапию плохо абсорбируемым антибиотиком, роль СИБР или его эрадикации в генезе этого ответа требует дальнейшего подтверждения в рандомизированных контролируемых исследованиях.

9. Терапия СИБР остается, по большей части, эмпирической, но необходимо всегда помнить о потенциальных рисках длительной терапии антибиотиками широкого спектра действия.

Определение понятия СИБР

Определению понятия СИБР, по мнению специалистов AGA, не хватает точности и последовательности; это термин, обычно применяемый к клиническому заболеванию, при котором симптомы, клинические признаки и/или лабораторные отклонения приписываются изменениям в количестве бактерий или в составе бактериальной популяции в тонком кишечнике.

Термин «избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике» впервые упоминается в научной литературе, изучавшей причины мальабсорбции у лиц с хирургически созданными слепыми петлями, кишечными свищами, дивертикулезом тощей кишки и кишечной псевдообструкцией.

В ряде исследований была продемонстрирована способность грамтрицательной флоры предполагать происхождения из толстой кишки метаболизировать аминокислоты, деконъюгировать желчные кислоты, потреблять витамин V_{12} , синтезировать фолиевую кислоту и повреждать слизистую оболочку тонкого кишечника, а также даны научные основания патогенеза возникающего в результате этих процессов синдрома мальабсорбции [7-9]. Кишечные бактерии, в особенности *Escherichia coli*, стали главными «подозреваемыми». Клиническое улучшение или исчезновение симпто-

Механизмы поддержания экологического гомеостаза тонкой кишки [6]

Механизм	Обоснование
Желудочный сок	Большинство попавших в пищу бактерий не могут выжить в кислой среде желудка.
Ферменты поджелудочной железы	Пищеварительные ферменты проксимального отдела тонкой кишки также могут переваривать бактериальные продукты. Эффективное переваривание питательных веществ оставляет меньше субстратов для бактерий.
Желчные кислоты	В качестве детергентов желчные кислоты могут воздействовать на мембраны бактерий.
Перистальтика тонкой кишки	Мигрирующие моторные комплексы (циклическая, стереотипно повторяющаяся сократительная активность) очищают тонкий кишечник от «мусора» во время голодания.
Илеоцекальный клапан	Защищает тонкую кишку от ретроградного движения кишечной флоры из толстой кишки.
Иммунная система	Иммунитет слизистой оболочки может иметь важное значение для поддержания стабильной микробиоты просвета кишечника.

Табл. 2

Заболевания и расстройства, связанные с избыточным бактериальным ростом тонкого кишечника – патофизиологический подход [5].

Аномальная моторика тонкого кишечника	Анатомические аномалии	Гипохлоргидрия	Иммунодефицит	Многофакторные процессы	Связь с СИБР неясна
Диабетическая вегетативная нейропатия Системный склероз / склеродермия Амилоидоз Гипотиреоз Идиопатическая кишечная псевдообструкция Акромегалия Гастропарез Миотоническая мышечная дистрофия Хроническое употребление опиатов Длительный прием препаратов, подавляющих моторику	Дивертикулез тонкого кишечника Изменения анатомии, вызванные хирургическим вмешательством (резекция желудка по Бильроту II, бариатрическая хирургия, анастомоз конец в бок) Стриктуры кишки (болезнь Крона, лучевая терапия, хирургическое вмешательство) Слепые петли Гастроколический или тощий кишки свищ Резекция илеоцекального клапана	Последствия оперативного лечения Долгосрочное подавление кислотности	Наследственные иммунодефицитные состояния (например, общий переменный иммунодефицит) Приобретенный иммунодефицит (например, СПИД, тяжелое недоедание)	Хронический панкреатит Целиакия Сахарный диабет Тропическое спру Болезнь Крона Муковисцидоз Кишечная недостаточность Лучевая энтеропатия Болезнь печени Терминальная стадия почечной недостаточности Пожилые люди	Розацеа Интерстициальный цистит Синдром беспокойных ног болезнь Паркинсона Эрозивный эзофагит Тяжелое ожирение СРК

мов с помощью антибиотиков подтвердило данное мнение.

Для количественного определения СИБР проводили интубационные исследования проксимальной части тонкой кишки здоровых лиц [10] и изучали взаимосвязь между количеством бактерий в проксимальном отделе тощей кишки и различными параметрами, указывающими на синдром мальабсорбции и связанные с ним состояния [11]. В этих исследованиях в качестве диагностического критерия для СИБР был установлен уровень $> 10^5$ бактерий/мл тощей кишки. Это позволило клиницистам выйти за рамки классического синдрома мальабсорбции и изучить вклад СИБР в другие клинические синдромы [12].

Широкое распространение аспирации тощей кишки затрудняется ее инвазивным характером, проблемами с контаминацией и проблемами в бактериальной культуре. Современная эра изучения СИБР началась с появлением водородных (H_2) дыхательных тестов [13]. Первоначально используются только для диагностики мальабсорбции углеводов, H_2 -дыхательные тесты вскоре стали применяться для измерения илеоцекального транзита и обнаружения избыточного бактериального роста [14]. Благодаря своей простоте и переносимости, H_2 -дыхательные тесты с глюкозой и лактулозой стали доминировать в этой области; сейчас они составляют основу практически всей литературы по СИБР [15].

Тем не менее, указанные тесты имеют ряд методических ограничений: вариативность протокола исследования, влияние посторонних факторов и продолжающиеся дебаты о диагностических ограничениях, препятствуют принятию общепринятого определения понятия СИБР на основе дыхательных тестов. В ожидании точного подсчета и характеристики микробной популяции нормальной тонкой кишки [16] и с учетом всех ограничений, обсужденных выше, наиболее подходящим, по мнению экспертов AGA, определением СИБР, является: «присутствие чрезмерного количества бактерий в тонкой кишке, вызывающих желудочно-кишечные симптомы» [17].

В таблице 1 отражены современные представления о механизмах экологического гомеостаза тонкой кишки, которые вносят свой вклад в противодействие формированию СИБР.

В таблице 2 представлены заболевания и расстройства, связанные с СИБР с точки зрения патофизиологии, по данным специалистов American Gastroenterological Association [5].

Специалисты American College of Gastroenterology также предложили список состояний, так или иначе связанных с синдромом избыточного бактериального роста. В таблице 3 отражены представления экспертов ACG о тех состояниях, которые могут быть связаны с СИБР [6].

Симптоматика СИБР

Симптомы, традиционно связанные с СИБР, включают вздутие живота, диарею и боль/дискомфорт в животе. Стеаторея может наблюдаться в более тяжелых случаях.

Что должно подтолкнуть врача к диагностическому поиску СИБР? Твёрдо доказана причинная связь между СИБР и нарушением пищеварения и мальабсорбции, как это видно, например, при дивертикулезе тощей кишки или энтероколических свищах. Здесь возможность диагностировать СИБР во многом зависит от способности оценить сопутствующую патологию, понять патогенез расстройств и клинических сценариев, связанных с риском развития СИБР (Табл. 2).

У очень пожилых людей СИБР был признан важной причиной необъяснимой диареи и потери веса [12]. В качестве индикатора относительного вклада различных факторов в формирование СИБР была проведена одна большая ретроспективная серия, основанная на исследовании дуоденального аспирата, полученного от пациентов, обследованных по поводу различных клинических состояний; выяснилось, что основными факторами риска СИБР являются пожилой возраст, стеаторея и употребление наркотиков. К значимо связанным заболеваниям относились воспалительное заболевание кишечника, хронический панкреатит и дивертикулез тощей кишки [18].

Существуют ли клинические предикторы СИБР

при различных болезненных состояниях, с которыми он был связан?

Установлено, что при болезни Крона СИБР был связан с фенотипом заболевания, а именно с фиброstenозом и предшествующей операцией, особенно резекцией илеоцекального клапана, а при циррозе печени – с такими осложнениями, как энцефалопатия и спонтанный бактериальный перитонит.

А что сейчас известно о предикторах СИБР у большой популяции пациентов с «функциональными» и необъяснимыми желудочно-кишечными симптомами? Здесь данные пока недостаточно информативны. Сообщается, что СИБР чаще встречается при синдроме раздраженного кишечника (СРК) [19] и усиленной выработке метана (CH₄) при запорах. Однако в некоторых исследованиях не удалось документально зафиксировать какую-либо связь между СРК или его различными клиническими проявлениями и наличием СИБР [20]. По большей части, диарея или «газы», а не вздутие живота, по-видимому, являются наиболее важными прогностическими симптомами развития СИБР при СРК.

На основании изложенного, можно сделать следующие выводы:

1. У тех, кто предрасположен к СИБР из-за анатомических, патологических, фармакологических или других изменений, которые способствуют застою или рециркуляции содержимого толстой кишки или нарушению устойчивости к бактериям, СИБР может привести к диарее и в дальнейшем прогрессировать до полномасштабного синдрома мальабсорбции.

2. Связь между СИБР и симптомами у людей без очевидных предрасполагающих факторов менее очевидная, а симптомы этого состояния слабо предсказуемы. Вопреки распространенному мнению, диарея, а не вздутие живота наиболее тесно связана с СИБР.

Применение кальпротектина и других маркеров воспаления кишки для диагностики СИБР

В настоящее время нет убедительных доказательств, подтверждающих пользу от использования воспалительных маркеров, таких как кальпротектин, в диагностике СИБР.

Обычно лабораторные тесты у большинства людей, у которых имеется СИБР, находятся в пределах нормы. У лиц с выраженной микробной контаминацией тонкой кишки может произойти бактериальное повреждение слизистой оболочки кишки, что приведет к потере ферментов щеточной каймы и мальабсорбции углеводов и, в результате повреждения эпителиального барьера, к развитию энтеропатии с потерей белка. Конкуренция бактерий с хозяином за белок просвета также может способствовать гипопротеинемии и отеку.

При тяжелом СИБР в этих условиях может развиться воспаление, однако попытки обнаружить

Состояния, связанные с избыточным бактериальным ростом в тонком кишечнике [6]

Категория	Особое состояние
Механические причины	Опухоль тонкой кишки
	Заворот
	Инвагинация
	Послеоперационные причины
Системное заболевание	Сахарный диабет
	Склеродермия
	Амилоидоз
Подвижность	СРК
	Псевдо-обструкция
	Висцеральные миопатии
	Митохондриальные заболевания
Лекарства	Опиаты
	Сильные антисекреторные агенты
Нарушения всасывания	Недостаточность поджелудочной железы
	Цирроз (изменение состава желчных кислот)
	Другие нарушения всасывания
Иммунный	Вирус иммунодефицита человека
	Комбинированный переменный иммунодефицит
	Дефицит IgA
Другой	Старение (пожилые люди)
	Дивертикулез тонкой кишки

СИБР с помощью уровня кальпротектина в кале дают неоднозначные результаты. В некоторых исследованиях обнаружить повышенные уровни кальпротектина при СИБР не удалось [21]. В других исследованиях на лицах со склеродермией [22] и болезнью Крона [23] было показано, что повышенные уровни кальпротектина были ценным индикатором присутствия СИБР.

V_{12} -дефицит и другие факторы

Лабораторные исследования могут выявлять при СИБР повышенный уровень фолиевой кислоты и, реже, дефицит витамина V_{12} или другие дефициты.

В СИБР потенцирующее влияние на возникновение дефицита V_{12} могут оказывать несколько факторов: потребление кобаламина анаэробами, мальабсорбция витамина из-за конкурентного связывания с кобаламином из метаболитов кобаламина, генерируемых бактериями на рецепторе подвздошной кишки, и, при более тяжелом разрастании, повреждение слизистой оболочки, включающее место привязки.

Бактериальное потребление витаминов так-

же вызывает дефицит тиамин и никотинамида. Деконъюгация желчных кислот и последующее истощение пула желчных кислот приведет к нарушению переваривания жиров и жирорастворимых витаминов, что приводит к стеаторее и дефициту жирорастворимых витаминов. Хотя результирующая коагулопатия, чувствительная к витамину К, была описана в связи с СИБР [24], бактериальное производство витамина К в сочетании с усиленным всасыванием витамина из-за большей проницаемости может служить не только для поддержания, но даже для повышения уровня витамина К до такого уровня, что может потребоваться назначение варфарина для поддержания оптимального уровня свертывания крови [25].

Бактериальный синтез фолиевой кислоты может привести к необычной комбинации высокого уровня фолиевой кислоты и низкого уровня витамина V_{12} .

Исследование микробиома тонкой кишки

Основным препятствием для диагностики и понимания патогенеза СИБР является наше ограниченное представление о нормальных популяциях микробов тонкого кишечника. Прогресс в технологии отбора проб и методах подсчета популяций бактерий и продуктов их метаболизма должен обеспечить столь необходимую ясность в этом вопросе.

Хотя в последнее десятилетие наблюдается бурный рост исследований микробиома кишечника, микробиом тонкой кишки до сих пор не получил четкого определения, даже с помощью основных микробиологических методов, таких как культивирование.

Отличие нормальных популяций микробов тонкого кишечника от аномальных

В последние 2 года предпринимаются попытки понять, каким образом микробиом тонкой кишки связан с СИБР и аналогичными состояниями. Проблема здесь в том, что практически неизбежны различия в том, как определяется СИБР, в зависимости от используемых методов (например, культура или секвенирование следующего поколения). Что наиболее важно, полученные этими различными по своей природе методами данные нужно будет связать с симптомами пациента.

Центральная роль количественных кишечных культур в определении СИБР сейчас ставится под сомнение [26]. Так, недавний консенсус по тестам дыхания и желудочно-кишечным расстройствам пересмотрел определения СИБР, основанный на количественной культуре аспиратов тонкого кишечника, и рекомендовал новый порог $>10^3$ колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл колиформ на свежей аспиратной культуре [15]. Это изменение было основано на всесторонней оценке литературы, которая показала, что уровни бактерий у здоровых субъектов редко превышают 10^2 КОЕ/мл с гораздо более высоким порогом $>10^5$ КОЕ/мл у субъектов с измененной анатомией кишечника [26].

Особенности техники аспирации и культивирования также заслуживают внимательного рассмотрения. Получить чистый незагрязненный образец может быть непросто. Аспирация из двенадцатиперстной кишки для доступа к тонкой кишке требует инвазивных методов, таких как верхняя эндоскопия. Кроме того, очень важно, чтобы образец был взят без загрязнения ротовой флорой, так как зонд проходит через ротовую полость. Стандартизированные количественные методы культур тонкого кишечника давно используются в нескольких академических медицинских центрах, имеющих опыт проведения таких культур. Их нелегко воспроизвести в обычных микробиологических лабораториях.

Сейчас появились более надежные методы аспирации, посева и секвенирования тонкой кишки. В недавнем исследовании с использованием защищенного катетера с двойным просветом образцы

были получены таким образом, чтобы снизить вероятность заражения бактериями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта при прохождении катетера через эндоскоп. Это исследование также показало, что традиционное обращение с образцами не было идеальным ни для культивирования, ни для секвенирования [27].

Жидкость тонкого кишечника является слизистой, что затрудняет выделение и культивирование бактерий тонкого кишечника или извлечение ДНК для микробного секвенирования. Обработка аспиратов тонкого кишечника муколитическим агентом (дитиотреитолом) повысила урожайность при культивировании, подготовки библиотеки и секвенирования [27]. В крупномасштабном исследовании исследуемые лица подвергались эндоскопии верхних отделов с последующим посевом и секвенированием аспиратов тонкого кишечника. Данные культивирования четко показали, что идеальное пороговое значение для СИБР составляет $>10^3$ КОЕ/мл [28]. Это исследование также впервые продемонстрировало согласие между идентификацией СИБР с помощью дыхательного теста (повышение концентрации H_2 на $\geq 20\%$ выше исходного уровня после приема лактулозы), посевом и секвенированием, а также наличием клинических симптомов, указывающих на СИБР [28]. Напротив, другое недавнее исследование с использованием традиционной техники аспирации (однопросветный катетер) и определения СИБР ($\geq 10^5$ КОЕ / мл) показало, что связь между СИБР и клиническими симптомами не подтверждается и что микробные изменения тонкой кишки при функциональных расстройствах могут быть больше связаны с диетой [20].

Дыхательные тесты

Использование дыхательных тестов для диагностики СИБР не получило всеобщего признания. Есть много причин для этого. Дыхательный тест никогда не был полностью подтвержден по сравнению с посевом аспиратов тонкого кишечника. Некоторые проблемы связаны с несогласованностью проведения и интерпретации проверки дыхания. Некоторые исследования предпочитают глюкозу в качестве субстрата, другие – лактулозу. Также существуют большие расхождения в пороговых значениях для определения положительного результата дыхательного теста. Например, исследования показывают, что для положительного дыхательного теста на СИБР требуется 2 пика H_2 ; этот критерий пока не подтвержден.

На рисунках 1-3 приведены примеры графиков по результатам дыхательных тестов.

Необходимо подчеркнуть, что дыхательные тесты – это достаточно сложные процедуры. Современные данные показывают, что определение уровня CH_4 также имеет важное значение. CH_4 вырабатывается метаногенами, и для получения 1 моля CH_4 требуется 4 моля H_2 . Присутствие CH_4 подавляет уровень H_2 при дыхательных тестах. К счастью,

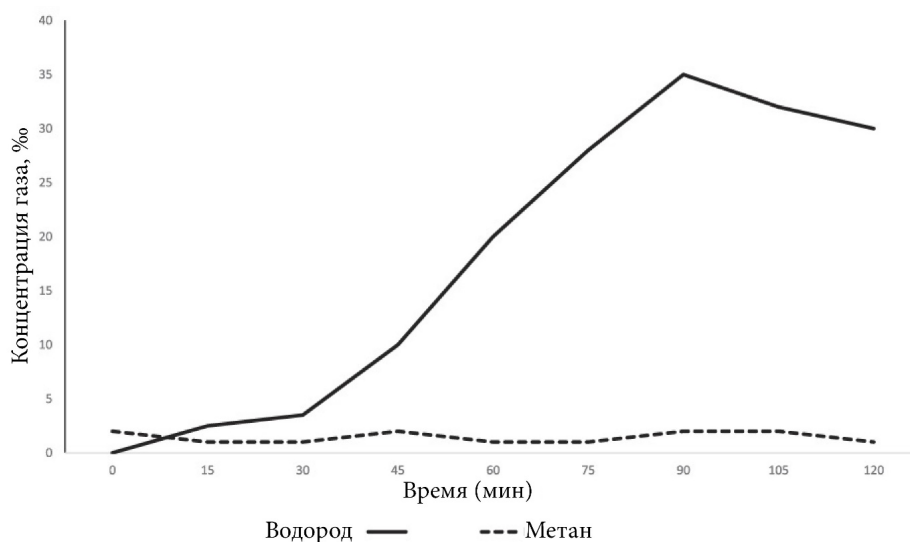


Рис. 1. Положительный водородный дыхательный тест, позволяющий предположить избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике [6]

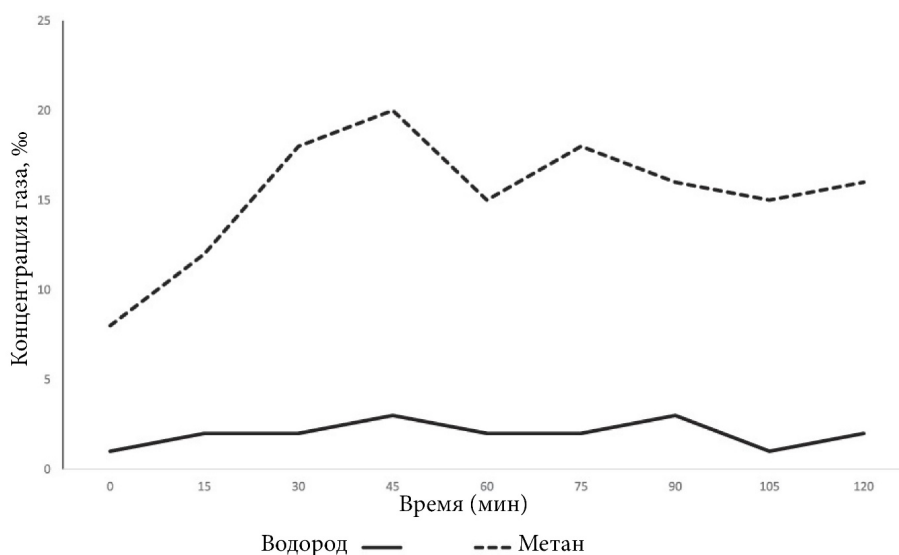


Рис. 2. Положительный тест на метан. Предполагается избыточный рост метаногенных бактерий в тонкой кишке [6]

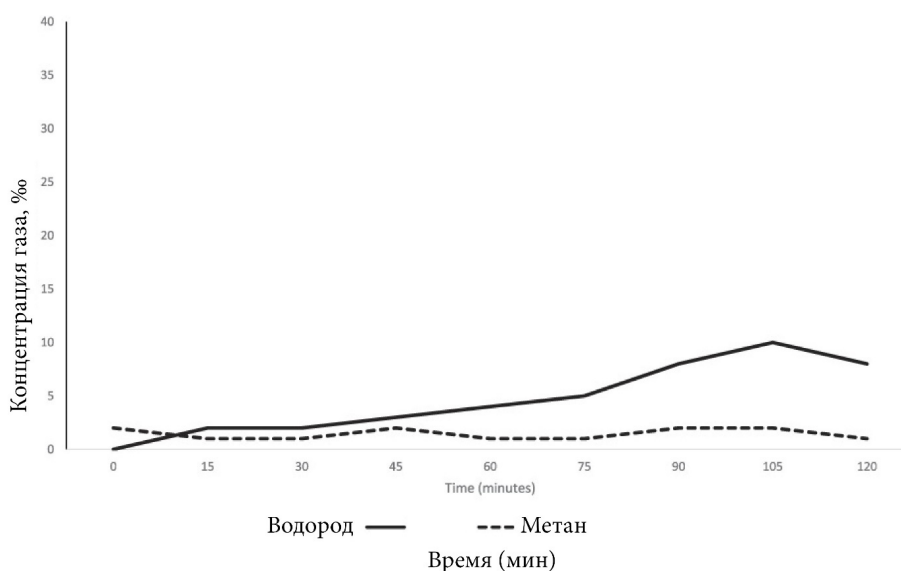


Рис. 3. Нормальный дыхательный тест [6]

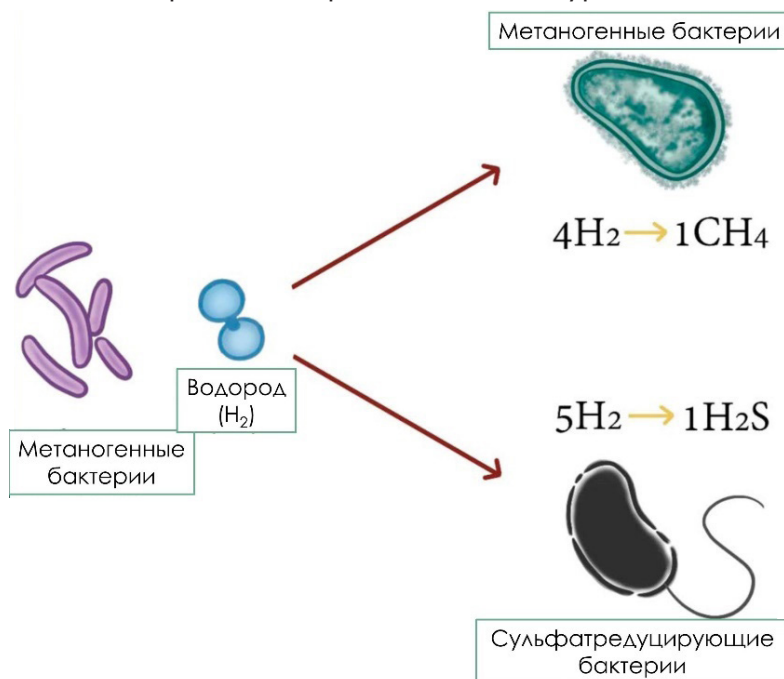


Рис. 4. СИБР. Процессы газообразования в пищеварительном тракте [6]

Табл. 4

Режимы приема антибиотиков для лечения избыточного бактериального роста в тонком кишечнике [5]

Антибиотик	Дозирование
Амоксициллин-клавулановая кислота	500/125 мг 3 раза в сутки
Ципрофлоксацин	250 мг 2 раза в день
Доксициклин	100 мг 2 раза в день
Метронидазол	250 мг 3 раза в день
Неомицин	500 мг 2 раза в день
Норфлоксацин	800 мг в сутки
Рифаксимин	800-1200 мг в сутки в разделенных дозах.
Тетрациклин	250 мг 4 раза в день
Триметоприм-сульфаметоксазол	1 г дважды в день

обычный дыхательный тест позволяет измерять как H₂, так и CH₄.

На рис. 4 показана взаимосвязь между классами кишечных организмов и продуктами их ферментации. Причина, по которой при СИБР водород не имеет четкой корреляции с клиническими симптомами, может заключаться в том, что водород потребляется в кишечнике для образования газа метана и H₂S.

Роли СИБР в генезе общих функциональных симптомов

Остается спорным вопрос о роли СИБР в генезе общих функциональных симптомов, например, тех,

которые рассматриваются как компоненты СРК.

Недавний систематический обзор и метаанализ пришли к выводу, что СИБР чаще встречается при СРК, чем в контрольной группе; при тестировании дыхания отношение шансов для СИБР у пациентов с СРК составляло 4,9, и до 33,5 % субъектов с СРК имели СИБР на основе культуры по сравнению с 8,2 % в контрольной группе [19]. Они также обнаружили, что дыхательный тест с лактулозой дает более высокий процент положительных результатов по сравнению с посевом или дыхательным тестом на глюкозу [19]. Исследования также показали, что, хотя СИБР связан с СРК с диареей, CH₄-положительные дыхательные тесты связаны с СРК

с преобладанием запора [29].

Лечение СИБР

Лечение СИБР должно быть сосредоточено на выявлении и коррекции (где возможно) основных причин, коррекции недостаточности питания и назначении антибиотиков. Это особенно важно для пациентов со значительным нарушением пищеварения и мальабсорбции.

По всем уже перечисленным причинам оценка пациента с подозрением на СИБР должна включать выявление связанных с этим последствий для питания, а также идентификацию потенциально корректируемых предрасполагающих факторов, таких как синдром слепой кишечной петли, стриктура тонкой кишки или кишечно-кишечный свищ. Если, как это часто бывает, основная проблема не может быть исправлена, следует сосредоточить внимание на исправлении любого дефицита питания.

Лечение плохо всасывающимся антибиотиком

Хотя было показано, что СРК отвечает на терапию плохо всасывающимся антибиотиком, роль СИБР или его эрадикация в возникновении этого ответа требует дальнейшего подтверждения в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Исследования фазы 3 подтверждают роль минимально абсорбируемого антибиотика рифаксимины в лечении СРК с диареей [27, 28]. Хотя точный механизм действия рифаксимины при СРК еще предстоит определить, в настоящее время имеются доказательства того, что ответ на рифаксимин может быть связан с наличием СИБР [30]; у тех, у кого на исходном уровне был положительный дыхательный тест, было больше шансов (59,7 %) на улучшение по сравнению с теми, у кого был отрицательный дыхательный тест (29,8 %).

Ограничением этих последних данных является то, что дыхательный тест проводился только у небольшой группы субъектов с СРК. Кроме того, важно понимать, что проведение крупномасштабных исследований по лечению СИБР и изучению его влияния на такие состояния, как СРК, невозможно было надежно провести 3-4 года назад. Недавние согласованные документы и руководства по тестированию СИБР обеспечили основу для стандартизации дыхательного тестирования и интерпретации [15, 16].

Тактика антибиотикотерапии при СИБР

Существует ограниченная база данных, которая поможет клиницисту разработать стратегии антибиотикотерапии для СИБР в любом контексте. Терапия остается, по большей части, эмпирической, но необходимо всегда помнить о потенциальных рисках длительной терапии антибиотиками широкого спектра действия.

Целью антибактериальной терапии при СИБР является не искоренение микробиоты тонкого кишеч-

ника, а ее регулирование таким образом, чтобы это привело к устранению симптомов. В идеале выбор противомикробных средств должен отражать результаты испытаний на чувствительность *in vitro*, это обычно нецелесообразно, поскольку обычно сосуществуют разные виды бактерий с различной чувствительностью к антибиотикам. Таким образом, лечение антибиотиками остается, в основном, эмпирическим. Кроме того, данные в поддержку какой-либо одной схемы приема антибиотиков ограничены. В принципе, эффективный режим приема антибиотиков должен охватывать как аэробные, так и анаэробные кишечные бактерии. Список схем лечения антибиотиками, которые использовались при СИБР, приведен в таблице 4.

Как долго нужно продолжать лечение антибиотиками? Этот вопрос требует дальнейших исследований. В целом, однократный 7-10-дневный курс улучшает симптомы СИБР на срок до нескольких месяцев у 46-90 % пациентов и дает отрицательный результат дыхательных тестов у 20-75 % [16,31,32].

Рифаксимин был предметом ряда рандомизированных контролируемых испытаний; в недавнем метаанализе сообщается об общей степени эрадикации при его применении у 70 % пациентов с СИБР [33]; дозировка препарата варьировала от 800 мг/сут в течение 4 недель до 1200 мг/сут в течение 7 дней [34-36].

Как справиться с так называемым кишечным разрастанием метаногенных бактерий? Одно неконтролируемое исследование показало, что может быть эффективна комбинация неомицина и рифаксимины [37].

Проблемой остается рецидив после первого курса антибактериальной терапии (до 44 % через 9 месяцев). Он наиболее вероятен среди пожилых людей, а также тех, кто перенес аппендэктомию, и тех, кто в анамнезе постоянно принимал ингибиторы протонной помпы [38]. В связи с рецидивами симптоматики, некоторым пациентам могут потребоваться повторные (например, первые 5-10 дней каждого месяца) или непрерывные курсы антибактериальной терапии. Для последних рекомендуется чередование схем приема антибиотиков, чтобы предотвратить развитие резистентности. Тактика ведения должна быть индивидуализирована, учитывая такие риски, как диарея, инфекция *Clostridium difficile*, лекарственная непереносимость; также следует принимать во внимание стоимость лечения. Нет необходимости повторять диагностические тесты для СИБР после антибактериальной терапии, если желудочно-кишечные симптомы отвечают на лечение.

Заключение

СИБР остаётся актуальной и сложной проблемой в гастроэнтерологии. Продолжается активное изучение этого важного состояния в практике гастроэнтеролога. Суммируя рекомендации ACG, можно сделать следующие выводы:

Рекомендации American College of Gastroenterology для практического врача по диагностике и лечению СИБР [6].

Категория	Вывод
Симптомы	Вздутие живота и газы считаются традиционными симптомами СИБР. Однако данные свидетельствуют о том, что необъяснимая диарея может быть более важной.
Признаки	Хотя мальабсорбция (стеаторея и дефицит витаминов) может наблюдаться при СИБР, это нечасто при отсутствии слепых петель или других структурных причин СИБР.
Причины СИБР	Существует ряд причин СИБР. Хорошее правило-рассматривать СИБР каждый раз, когда есть застой в тонкой кишке. Есть свидетельства того, что СИБР присутствует у подгруппы пациентов с СРК.
Диагностика	Культура считается золотым стандартом с новым руководством, предлагающим пороговое значение > 10 ³ КОЕ колиформ / мл в дуоденальном аспирате. Дыхательный тест (на лактулозу и глюкозу) чаще всего используется для диагностики СИБР и, по-видимому, выявляет субъектов, которые могут реагировать на лечение. Метан при тестировании дыхания определяется по-другому и теперь называется избыточным ростом метаногена в кишечнике.
Лечение	Антибиотики в настоящее время являются основой лечения.

1. В настоящее время дыхательные тесты остаются важнейшим методом диагностики СИБР для диагностики СИБР у пациентов с СРК.

2. Рекомендуется использование глюкозного и лактулозного водородных дыхательных тестов для диагностики СИБР пациентов при наличии симптоматики и подозрении на нарушение моторики, а также у пациентов с симптомами (боль в животе, газы, вздутие живота и/или диарея) после предшествующих операций органах брюшной полости.

4. Не рекомендуется использовать дыхательные тесты для диагностики СИБР у бессимптомных пациентов, принимающих ИПП.

5. Для диагностики чрезмерного роста метан-продуцирующих организмов у пациентов, страдающих запорами, рекомендуется проведение этим пациентам использованием дыхательных тестов с глюкозой или лактулозой с определением метана (CH₄)

6. Для ликвидации чрезмерного роста бактерий в тонкой кишке и устранения симптоматики у пациентов с симптомами СИБР, рекомендуется использование антибиотикотерапии.

Литература

1. К.В. Пивакин, В.Р. Гречишников, М.С. Решетова, В.Т. Пивакин. Связь синдрома раздраженного кишечника и синдрома избыточного бактериального роста: бактериальная гипотеза в основе функционального заболевания. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2021; 31(1): с.54-63
2. Фадеева М.В., Схиртладзе М.Р., Пивакин В.Т. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке как фактор риска развития желудочковой тахикардии при хронической сердечной недостаточности с систолической дисфункцией левого желудочка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(3):38-48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-38-48>
3. П.А. Клярчикская, В.В. Кривой, П.А. Пьскова, Т.А. Цыпак. Актуальные вопросы проведения и оценки результатов водородных дыхательных тестов в положениях современных консенсусов Крымский терапевтический журнал, 2019, №2, с. 5-17
4. A. Rezaie, M. Buresi, A. Lembo et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus / *Am J Gastroenterol*. 2017; 112(5): 775-784. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5418558/>
5. Eamonn M. M. Quigley et al. AGA Clinical Practice Update on Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Expert Review *Gastroenterology* 2020; 159:1526-1532

6. Pimentel, Mark MD, et al. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth, *The American Journal of Gastroenterology*; February 2020 – Volume 115 – Issue 2 – p 165-178 doi: 10.14309/ajg.000000000000501
7. Donaldson RM Jr. Studies on the pathogenesis of steatorrhea in the blind loop syndrome. *J Clin Invest* 1965; 44:1815-1825.
8. Drasar BS, Shiner M, McLeod GM. Studies on the intestinal flora. I. The bacterial flora of the gastrointestinal tract in healthy and achlorhydric persons. *Gastroenterology* 1969;56:71-79.
9. Drasar BS, Shiner M. Studies on the intestinal flora. II. Bacterial flora of the small intestine in patients with gastrointestinal disorders. *Gut* 1969;10:812-819.
10. Gorbach SL. Intestinal microflora. *Gastroenterology* 1971;60:1110-1129.
11. King CE, Toskes PP. Small intestine bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 1979;76:1035-1055.
12. Roberts SH, James O, Jarvis EH. Bacterial overgrowth syndrome without "blind loop": a cause for malnutrition in the elderly. *Lancet* 1977;2:1193-1195.
13. Levitt MD. Production and excretion of hydrogen gas in man. *N Engl J Med* 1969;281:122-127.
14. Metz G, Gassull MA, Drasar BS, et al. Breath-hydrogen test for small-intestinal bacterial colonisation. *Lancet* 1976;1:668-669.
15. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol* 2017;112:775-784.
16. Quigley EMM. Symptoms and the small intestinal microbiome—the unknown explored. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16:457-458.
17. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, et al. ACG clinical guideline: small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol* 2020;115:165-178.
18. Choung RS, Ruff KC, Malhotra A, et al. Clinical predictors of small intestinal bacterial overgrowth by duodenal aspirate culture. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:1059-1067.
19. Ford AC, Spiegel BM, Talley NJ, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1279-1286.
20. Saffouri GB, Shields-Cutler RR, Chen J, et al. Small intestinal microbial dysbiosis underlies symptoms associated with functional gastrointestinal disorders. *Nat Commun* 2019;10:2012.
21. Montalto M, Santoro L, Dalvai S, et al. Fecal calprotectin concentrations in patients with small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis* 2008;26:183-186.
22. Marie I, Leroi AM, Menard JF, et al. Fecal calprotectin in systemic sclerosis and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2015;14:547-554.
23. Ricci JERJ, Chebli L.A, Ribeiro T, et al. Small-Intestinal bacterial overgrowth is associated with concurrent intestinal inflammation but not with systemic inflammation in Crohn's disease patients. *J Clin Gastroenterol* 2018; 52:530-536.
24. Oliveira RB, Martinelli ALC, Troncon LEA, et al. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) and vitamin K responsive coagulopathy: a previously unrecorded association. *BMJ Case Rep* 2018 Jun 6;2018: bcr2017223531.
25. Giuliano V, Bassotti G, Mournaki E, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and warfarin dose requirement variability. *Thromb Res* 2010;126:12-17.
26. Khoshini R, Dai SC, Lezcano S, et al. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2008;53:1443-

1454.

27. Leite G, Morales W, Weitsman S, et al. Optimizing microbiome sequencing for small intestinal aspirates: validation of novel techniques through the REIMAGINE study. *BMC Microbiol* 2019;19:239.
28. Leite G, Villanueva-Millan MJ, Celly S, et al. 4 First large scale study defining the characteristic microbiome signatures of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO): detailed analysis from the Reimagine study. *Gastroenterology* 2019;156:S1–S2.
29. Kunkel D, Basseri RJ, Makhani MD, et al. Methane on breath testing is associated with constipation: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2011; 56:1612-1618.
30. Rezaie A, Heimanson Z, McCallum R, et al. Lactulose breath testing as a predictor of response to rifaximin in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1886-1893.
31. Pittman N, Rawn SM, Wang M, et al. Treatment of small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57:1802-1811.
32. Adike A, DiBaise JK. Small intestinal bacterial overgrowth: nutritional implications, diagnosis, and management. *Gastroenterol Clin North Am* 2018; 47:193-208.
33. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with metaanalysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:604-616.
34. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, et al. Antibiotic therapy in small intestinal bacterial overgrowth: rifaximin versus metronidazole. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13:111-116.
35. Majewski M, Reddymasu SC, Sostarich S, et al. Efficacy of rifaximin, a nonabsorbed oral antibiotic, in the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Med Sci* 2007;333:266-270.
36. Yang J, Lee HR, Low K, et al. Rifaximin versus other antibiotics in the primary treatment and retreatment of bacterial overgrowth in IBS. *Dig Dis Sci* 2008;53:169-174.
37. Low K, Hwang L, Hua J, et al. A combination of rifaximin and neomycin is most effective in treating irritable bowel syndrome patients with methane on lactulose breath test. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:547-550.
38. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, et al. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2031-2035.