

УДК: 616.34-008.3.87-07

Современные подходы к диагностике синдрома избыточного бактериального роста

А.П. Балабанцева, И.Л. Кляритская

Modern approaches to diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) syndrome

A.P. Balabantseva, I.L. Kliaritskaia

*ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь***Ключевые слова:** синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, водородный дыхательный тест с глюкозой, водородный дыхательный тест с лактулозой

Понятие синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке было впервые предложено в 1939 году Barker и Hummel [2], которые наблюдали развитие макроцитарной анемии у больных с кишечной стриктурой. Со временем наше понимание о СИБР эволюционировало вместе с растущими знаниями о кишечной микробиоте и разнонаправленном взаимодействии функций иммунной системы, пищеварения и обмена веществ.

СИБР традиционно определяется как обсеменение проксимальных отделов тонкой кишки более 10^5 колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл кишечного содержимого за счет условно-патогенной микрофлоры, поступающей из верхних отделов ЖКТ, или вследствие ретроградной транслокации условно-патогенной микробиоты толстой кишки [5].

СИБР развивается в силу строго определенных причин, среди которых основное место занимают возрастные особенности, эндокринные и метаболические расстройства, синдром раздраженной кишки (СРК), длительный прием ингибиторов протонной помпы (ИПП), заболевания тонкой кишки, особенно сопровождающиеся ее гипомоторикой, дисфункция

внутренних органов, нарушения иммунитета. Перечень состояний, связанных с избыточным бактериальным ростом (ИБР), представлен в таблице 1 [29].

Избыточная контаминация тонкой кишки, в частности, фекальной микрофлорой, вызывает тесно взаимосвязанные местные и системные патологические процессы. Избыточное количество условно-патогенной бактериальной флоры в тонкой кишке местно вызывает нарушение барьерной функции и повреждение ее слизистой оболочки, воспалительные изменения, инактивацию пищеварительных ферментов, бактериальный гидролиз белков с образованием аммиака и кетоновых кислот, окисление жирных кислот и деконъюгацию желчных кислот, образование из углеводов короткоцепочечных жирных кислот, что наряду с сохранением гиперосмолярности химуса снижает всасывание воды, электролитов, белка и жира [21].

Клинически это проявляется той или иной выраженностью секреторной и осмотической диареи,

*1295006, Россия, Республика Крым,
г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7,
e-mail office@csmu.strace.net*

стеатореи и явлений мальабсорбции, сопровождающейся снижением массы тела и недостаточностью витаминов А, D, E, К. Повышенное потребление бактериальной флорой витамина В12 может сопровождаться развитием макроцитарной анемии. Хотя нередко СИБР может протекать и латентно, все же чаще отмечается метеоризм, который может вызывать дистензионный болевой синдром (ноющая боль в нижней половине живота и/или пупочной области, уменьшающаяся после отхождения газов или дефекации) [5,21,22].

Табл. 1

Состояния, связанные с ИБР

Врожденные и приобретенные анатомические аномалии
• Дивертикулез тонкой кишки
• Стриктуры тонкой кишки
• Свищи тонкой кишки
• Болезнь Крона
Хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте
• Желудочная фундопликация
• Резекция желудка
• Шунтирование желудка
• Резекция тонкой кишки
• Резекция илеоцекального клапана
Нарушения моторики ЖКТ
• Гастропарез
• Псевдообструкция тонкой кишки
• Застой кишечного содержимого (запоры)
Другие нарушения ЖКТ
• Целиакия
• Хронический панкреатит
• Ахлоргидрия
• Цирроз печени
Системные нарушения
• Сахарный диабет
• Склеродермия
• Амилоидоз
• Гипотиреоз
• Синдром иммунодефицита
• Хроническая болезнь почек
Разные условия
• Пожилой возраст
• Хронический употребление наркотиков
• Хронический длительный прием ИПП

Поскольку СИБР имеет существенное клиническое значение, его своевременная диагностика имеет

большое практическое значение. Ниже представлены основные методы диагностики СИБР, применяемые в научных и/или практических целях.

Тонкокишечный аспират и количественная культура

Культура количественного тонкокишечного аспирата традиционно рассматривалась и рассматривается как «условный» золотой стандарт диагностики СИБР. Аспирация осуществляется с помощью стерильного катетера, проводимого по проводочному проводнику под эндоскопическим или рентгеноскопическим контролем. Важно соблюдать стерильные условия, чтобы не загрязнить образец. Также важно, чтобы образец был немедленно передан в соответствующую бактериологическую лабораторию для культивирования в аэробных и анаэробных условиях [1,7,31].

Тем не менее, как сообщается в обзоре 50 опубликованных с 1996 по 2007 год исследований, результаты данного метода варьируют в достаточно широком диапазоне [6]. Считается, что это связано с погрешностями самой методики, включая местоположение аспирационного катетера, количество самого аспирата, время передачи аспирата для культивирования и интерпретацию результатов самого культивирования, отсутствие сравнения с контролем (это было выполнено только в 3 исследованиях). Существенным недостатком является отсутствие четкой стандартизации в отношении определения положительного результата для определения ИБР. Хотя в разных исследованиях этот результат колебался в диапазоне от более 10^4 КОЕ/мл до более 10^7 КОЕ/мл, тем не менее, следует большинство экспертов приняли за критерий диагностики ИБР наличие 10^5 КОЕ/мл и более [20].

В целом, следует отметить, что на практике существуют значительные ограничения в проведении тонкокишечной аспирации, включающие ее стоимость, инвазивный характер, временные рамки, вероятность загрязнения образца, отсутствие надлежащей проверки, точности культивирования и вероятность пропустить ИБР в дистальных отделах тонкой кишки. Порог, который определяет «аномальное» количество бактерий в двенадцатиперстной кишке, безусловно, отличается от нынешней нормы, установленной для тощей кишки [6,20]. Важным является то, что количественная культура может определить лишь небольшую часть организмов, которые находятся в образце аспирата. В настоящее время неизвестно, что для подтверждения ИБР в тонком кишечнике является более важным – количество бактерий, их качественный состав, либо и то, и другое. И, наконец, по-прежнему до конца не ясно, является ли ИБР причиной или следствием патофизиологических нарушений, которые имеются у больного [6,15].

Дыхательные тесты

В отличие от тонкокишечного аспирата для количественной культуры, дыхательные тесты являются более доступными, безопасными, недорогими и неинвазивными методами исследования, в связи с чем, в настоящее время рассматриваются как достойная альтернатива еюнальной аспирации и культивированию для диагностики СИБР.

Измеряемые газы могут включать в себя меченый углекислый газ (CO_2), водород и метан. Для исследований с меченым CO_2 пероральными субстратами являются ^{14}C -гликохолат, ^{13}C -гликохолат, ^{14}C -D-ксилоза или ^{13}C -D-ксилоза [4]. Для дыхательных тестов с водородом и метаном субстратом является глюкоза или лактулоза. Другие простые сахара, такие как лактоза, фруктоза, сорбит также доступны, но на практике для оценки ИБР не используются. Дополнительное измерение метана может улучшить диагностическую ценность дыхательных тестов, хотя нет единого мнения о его роли в диагностической оценке ИБР [10,28].

Хотя есть очевидные преимущества простоты дыхательных тестов, важно понимать, что методика теста может быть неправильно расшифрована или даже преувеличена в толковании [12,26,28]. В большинстве случаев дыхательные тесты неспособны различать, где были ферментированы субстраты – в тонкой или толстой кишке. Это особенно проблематично для таких субстратов как гликохолевая кислота, D-ксилоза, сорбит и лактулоза, поскольку в тонкой кишке они всасываются не полностью. В равной степени проблематичным для диагностической точности дыхательных тестов, независимо от субстрата, является разнообразие спектра клинических состояниях, при которых ускоряется транзит по тонкой кишке. Поэтому истинную диагностическую точность дыхательных тестов, подобно культуральному методу, определить достаточно сложно. Общим недостатком дыхательных тестов является необходимость строгой стандартной подготовки к проведению теста, методологические аспекты, связанные с проведением самого теста и, самое главное, интерпретация результатов теста.

$^{13/14}\text{C}$ -дыхательные тесты

При проведении этих тестов может использоваться либо радиоактивный изотоп углерода ^{14}C , либо нерадиоактивный ^{13}C -изотоп [14]. Интервалы забора дыхательных образцов меченого CO_2 при разных методиках могут требовать различных периодов времени – от 4 до 24 часов [33]. Одна из самых больших проблем $^{13/14}\text{C}$ -дыхательных тестов заключается в необходимости коррекции эндогенной продукции CO_2 , что значительно отличается при различных болезнях и может отрицательно влиять на точность теста. Кроме того, использование меченых субстратов является достаточно дорогим, а доступность этого метода ограничена. Именно по этим причинам $^{13/14}\text{C}$ -дыхательные тесты для диа-

гностики СИБР в настоящее время на практике применяются редко [4,14].

Дыхательный тест с $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -гликохолатом

Принцип, лежащий в основе использования гликохолевой кислоты, основан на том, что желчные кислоты метаболизируются кишечными бактериями и легко всасываются либо в проксимальных отделах тонкой кишки, либо в подвздошной кишке, либо даже в толстой кишке в случае мальабсорбции желчных кислот [9,32]. Бактериальный катаболизм приводит к образованию меченого глицина, который затем превращается в меченый CO_2 , после чего быстро всасывается в кровь и выводится из организма через легкие. Увеличение меченого CO_2 в выдыхаемом воздухе через 6 часов по сравнению с исходным уровнем расценивается как позитивный результат. Ограничения метода включают в себя неспособность различать бактериальную деконъюгацию гликохолевой кислоты в тонкой кишке от толстой. Кроме того, было отмечено снижение точности метода в случаях быстрого транзита по тонкой кишке [9,32,37]. Отмечается достаточно большой разброс данных, характеризующих данный тест, его чувствительность колеблется от 33% до 100%, а специфичность – от 76% до 86% [4,14]. По этим причинам от этого метода для диагностики ИБР в настоящее время в значительной степени отказались [13].

Дыхательный тест с $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -D-ксилозой

D-ксилоза является плохо всасывающимся моносахаридом, содержащимся в растениях. D-ксилоза, меченая ^{13}C или ^{14}C , принимается внутрь, также метаболизируется кишечными бактериями и затем всасывается в подвздошной кишке. Тем не менее, метаболизация и абсорбция D-ксилозы варьирует в широком диапазоне, что может привести к размыванию базовых измерений CO_2 в дыхательных пробах и затрудняет интерпретацию результатов [8,27,35,36]. Кроме того, D-ксилоза может быть недостаточным метаболическим субстратом для общих колиформных бактерий, включая кишечную палочку, энтерококки и клостридии, таким образом, увеличивая риск ложно-отрицательных результатов. На специфичность метода может влиять быстрый транзит по кишечнику, в результате чего D-ксилоза может ферментироваться в толстом кишечнике [37]. Поэтому не удивительно, что результаты теста широко варьируют, причем чувствительность в диагностике СИБР колеблется в диапазоне от 14% до 95%, а специфичность от 40% до 94% [13,27,35]. Поэтому в настоящее время данный тест для диагностики СИБР практически не применяется, а используется в основном для оценки кишечной мальабсорбции [4,11,13,14].

Водородный и метановый дыхательные тесты

Водородный дыхательный тест (ВДТ) был введен в практику как альтернатива $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -дыхательным тестам для диагностики СИБР. ВДТ с глюкозой или лактулозой позволяет неинвазивным путем косвенно определить количество находящихся в просвете кишечника водород- и метан-продуцирующих бактерий. Концепция водородного дыхательного теста основана на том, что бактерии кишечника ферментируют введенный тестовый сахар (лактулозу или глюкозу) с образованием водорода, который быстро диффундирует в кровь, выделяется при дыхании и может быть подсчитан с помощью стационарного или портативного газоанализатора. При наличии ИБР длительность ферментации изменяется и соответствующие показатели повышаются [4,10,14].

Метан может быть измерен аналогичным водороду образом. Добавление метанового дыхательного теста (МДТ) к ВДТ, как полагают, улучшает точность диагностики, поскольку дополнительно охватывают от 20% до 30% общей популяции, которые выделяют метан как основной побочный продукт ферментации углеводов [10]. Метанопроцентные бактерии представляют собой группу микроорганизмов, жизнедеятельность которых зависит от производства метана из водорода и диоксида углерода как единственного источника энергии. Поскольку метан не используется человеческим организмом, он должен быть выделен либо в виде кишечных газов (80%), либо через легкие при дыхании (20%), после того, как он абсорбируется в кровь через слизистую оболочку кишечника [16,30].

Хотя метанопроцентные бактерии, как полагают, существуют в организме большинства людей, только их критическая концентрация позволяет измерять уровень метана в выдыхаемом воздухе, благодаря основной экскреции в виде газов. На основе этого, разумно предположить, что увеличение выделения метана в выдыхаемом воздухе после приема соответствующего субстрата свидетельствует об ИБР. Тем не менее, следует отметить, что сроки и величина повышения выдыхаемого метана, которые могут подтвердить наличие ИБР, остаются в значительной степени невыясненными. В большинстве центров, где используется метановый ДТ, приняты базовые значения для метана, идентичны тем, которые применяются в ВДТ. Лактулоза и глюкоза являются наиболее часто используемыми субстратами, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Очевидные технические преимущества водородного и метанового дыхательных тестов по сравнению с $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -дыхательными тестами – это исключение меченых субстратов, отсутствие необходимости коррекции продукции эндогенного газа и более низкая стоимость [10,30].

Рекомендации по подготовке и выполнению ВДТ и МДТ

Подготовка
<ul style="list-style-type: none"> • Избегать приёма антибиотиков/пробиотиков в течение 4 недель и препаратов висмута в течение 2-4 недель до проведения теста • За три дня до теста исключить прием слабительных средств • За сутки до проведения теста исключить из рациона хлеб, макаронные изделия, клетчатку зерновых, бобовые (невсасывающиеся углеводы) • За 12 часов до начала исследования не курить • За 2 часа до исследования не спать, не выполнять физической нагрузки • Перед проведением теста и приёмом субстрата использовать раствор хлоргексидина для полоскания ротовой полости
Проведение теста
<ul style="list-style-type: none"> • Точно настроить и протестировать стационарный или портативный газоанализатор • Для взятия пробы дыхания должны использоваться системы The Haldane–Priestly, Y-piece или 2-bag • Пробы дыхания должны быть получены после максимального вдоха, 15-секундного периода апноэ и удлинённого выдоха • Анализ пробы выдыхаемого воздуха должен быть выполнен в течение 6 часов после взятия и хранения при – 200С (при исследовании на стационарном газовом хроматографе) • Избегать активной физической нагрузки во время исследования

Методологические вопросы ВДТ и МДТ

Практические особенности водородного и метанового дыхательных тестов весьма вариабельны, что связано с общей недостаточностью стандартизации для подготовки к тесту, процедурой его выполнения и интерпретацией результатов. Для решения этой проблемы группой экспертов Римского консенсуса по водородным дыхательным тестам были опубликованы рекомендации по подготовке пациента к проведению водородного и метанового дыхательных тестов и самой процедуры исследования [10] (Табл. 2).

Существует расхождение относительно повышенного исходного уровня выдыхаемого водорода. Это может произойти по причине плохой гигиены полости рта, продолжительной бактериальной ферментации плохо усвояемых углеводов в желудке, тонком или толстом кишечнике, или после курения. Эту проблему можно свести к минимуму, если избегать продуктов, содержащих трудно усвояемые

углеводы за сутки до тестирования, полоскать полость рта раствором хлоргексидина, а также отказаться от курения перед проведением исследования [10].

Прекращение проведения теста рекомендовано при базовом уровне выдыхаемого водорода выше 16 ppm, что является подтверждением продолжительной бактериальной ферментации в тонкой кишке, а базальный уровень выдыхаемого водорода 20 ppm или выше в принципе уже сразу может свидетельствовать о СИБР. В какой-то степени, обе эти рекомендации могут иметь место в зависимости от специфического клинического сценария. Например, пациенту с повышенным уровнем выдыхаемого водорода натошак, который вечером накануне исследования употреблял в пищу большое количество макаронных изделий или который курил сигареты до проведения теста, он должен быть переделан заново. Но с другой стороны, пациент, который предрасположен к СИБР (имеющий, например, склеродермию или сахарный диабет в анамнезе), который должным образом подготовлен к исследованию, но имеющий повышенный базовый уровень выдыхаемого водорода, можно будет по-прежнему дальше продолжать исследование с обычной интерпретацией результатов [29].

Лактулозный дыхательный тест (ЛДТ)

Лактулоза является синтетическим невсасываемым дисахаридом, состоящим из фруктозы и галактозы, который используют в качестве осмотического слабительного. Лактулоза проходит без изменений по тонкой кишке к слепой кишке, где она метаболизируется бактериями ободочной кишки до короткоцепочечных жирных кислоты и газов, включая водород и/или метан, которые системно поглощаются и в конечном итоге выделяется через легкие и могут быть измерены в выдыхаемом воздухе. Эти свойства обосновывают применение лактулозы в дыхательных тестах как средства оценки времени ороцекального транзита [11,19,38].

Об использовании ЛДТ для диагностики СИБР впервые было сообщено в 1979 году [24]. У лиц с СИБР кишечные бактерии, которые смещены проксимально, теоретически должны привести к раннему повышению (первый пик) уровня выдыхаемого водорода. В классическом описании этого теста второе повышение уровня (второй пик) выдыхаемого водорода должно происходить как следствие брожения лактулозы в слепой кишке. К сожалению, этот классический образец “двух пиков” выделения водорода и метана скорее исключение, чем правило. Гораздо чаще наблюдается один широкий пик.

Обычный протокол исследования предусматривает прием внутрь 10 г лактулозы, разведенной в 200 мл воды. Пробы выдыхаемого воздуха берутся с 15-минутными интервалами в течение от 120 до 240 минут. Положительными результатами считают уровень более 20 ppm при наличии двойного пика уровней водорода, ранее увеличение (в пределах 90 минут) более 20 ppm или устойчивый рост более чем на 12 ppm по сравнению с исходным уровнем водорода (таблица 3). В отличие от глюкозы, которая интенсивно всасывается в проксимальных отделах тонкого кишечника, считается, что лактулоза может больше подходить для выявления ИБР из-за её воздействия на все отделы тонкого кишечника [10,25].

К сожалению, есть ряд серьезных проблем, связанных с получением результатов теста, которые могут указывать на наличие СИБР. Основной проблемой является начальное повышение уровня выдыхаемого водорода или метана, что может быть результатом ускоренного времени ороцекального транзита, что чаще наблюдается у пациентов с диареей. Кроме того, поскольку лактулоза является осмотическим слабительным, она сама по себе ускоряет время ороцекального транзита. Как уже было отмечено, нет общепризнанных золотых стандартов результатов исследования, что затрудняет их интерпретацию для диагностики СИБР. Не удивительно, что точность лактулозного дыхательного теста очень вариабельна и в клинических испытаниях его чувствительность колебалась от 17% до 68%, а специфичность – от 44% до 86% [15].

Глюкоза является моносахаридом, который при нормальных физиологических условиях полностью

Глюкозный дыхательный тест (ГДТ)

Глюкоза является моносахаридом, который при нормальных физиологических условиях полностью

Табл. 3

Методика проведения лактулозного и глюкозного дыхательных тестов для диагностики СИБР

Субстрат	Тест-доза	Продолжительность, мин	Интервал	Измеряемый газ, ppm	Значение
Лактулоза	50 г в 250 мл	120	Каждые 15 мин	Водород или метан	Увеличение на 12 ppm и более по сравнению с исходным (идеально для 2 последовательных измерений). Исходный уровень более 20 ppm (сомнительно, возможно, неправильная подготовка к тесту)
Глюкоза	10 г в 200 мл	120-240	Каждые 15 мин	Водород или метан	Базовый уровень > 20 ppm, или наличие двойного пика, или начальное увеличение (в пределах 90 мин) > 20 ppm, или устойчивый рост на > 10 ppm выше базового уровня

всасывается в проксимальных отделах тонкой кишки. Тем не менее, при наличии ИБР глюкоза ферментируется бактериями прежде, чем она абсорбируется в тонкой кишке.

Глюкозный дыхательный тест для диагностики СИБР был введен в 1976 году [18]. У лиц с СИБР проксимально смещенные кишечные бактерии теоретически должны ферментировать глюкозу, что, в свою очередь, должно привести к повышению уровня выдыхаемого водорода. В классическом описании этого теста единственный пик концентрации водорода после приема глюкозы свидетельствует о СИБР [10,18].

Как и для лактулозного дыхательного теста, так и для теста с глюкозой нет никаких согласованных стандартов его выполнения и интерпретации результатов. Большинство исследователей рекомендуют дозы глюкозы от 50 до 100 г, период взятия дыхательных проб в диапазоне от 120 до 240 мин и определение положительного результата при увеличении уровня выдыхаемого водорода от 10 до 12 ppm по сравнению с исходным уровнем. Протокол, который рекомендован экспертной группой Римского консенсуса, предполагает дозы глюкозы 50 г в 250 мл воды, забор проб выдыхаемого воздуха каждые 15 минут в течение 120 минут, а положительный результат теста определяется как увеличение уровней водорода на 12 ppm или больше от исходного (табл. 3). Как правило, увеличение уровня водорода должно быть устойчивым в течение не менее 2 последовательных проб [10,12].

Точность теста также может значительно варьировать. Чувствительность его находится в диапазоне от 20% до 93%, а специфичность – от 30% до 86% [10,15]. Так как глюкоза полностью всасывается в проксимальных отделах тонкой кишки и не доходит до дистальной тощей и подвздошной кишки, можно предположить, что у пациентов, которые имеют ИБР в дистальных отделах, теста с глюкозой может быть недостаточно информативным для диагностики данного синдрома. Было также зафиксировано, что низкая точность теста наблюдалась у пожилых людей и у больных с циррозом печени, где

отмечались ложно-положительные результаты, а также при ускоренном транзите по тонкому кишечнику с поступлением неабсорбированной глюкозы в толстый кишечник [3,17].

Сравнение ГДТ и ЛДТ

В основе Римского консенсуса лежат результаты 11 клинических исследований, в которых сравнивались водородные дыхательные тесты и аспираты культур из тощей кишки. При этом средняя чувствительность и специфичность составили 62,5% и 81,8% для ГДТ против 52,5% и 85,7% для ЛДТ, соответственно. Исходя из этого, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность были рассчитаны как 80% и 65,5% для ГДТ против 61,5% и 53,6% для ЛДТ, соответственно. Диагностическая точность составила 71,7% для ГДТ против 55,1% для ЛДТ. Основываясь на эти результатах, рабочая группа экспертов пришла к выводу, что ГДТ является наиболее точным методом при подозрении на СИБР [10].

В недавнем исследовании, проведенном в Индии, сравнивали результаты ЛДТ и ГДТ у 325 человек (175 пациентов с СРК с диареей и 150 человек контрольной группы, подобранные по возрасту и полу). Положительные результаты ГДТ отмечены у больных с СРК с диареей по сравнению с контрольной группой (6% против 0,7%; $P < 0,01$), в то время как не было никаких различий при проведении ЛДТ. При использовании ГДТ его чувствительность в диагностике СИБР составила 64%, специфичность – 68%, положительная прогностическая ценность – 12%, а отрицательная прогностическая ценность – 97% [23].

Имеющиеся данные литературы и понимание физиологии всасывания субстрата позволяет сделать следующие выводы. Поскольку перорально принятая глюкоза интенсивно абсорбируется в проксимальных отделах тонкого кишечника человека и обычно не достигает дистальных отделов тонкой кишки или толстой кишки, положительный результат ГДТ, вероятно, предполагает наличие ИБР

Табл. 4

Сравнительная характеристика глюкозного и лактулозного дыхательных тестов

	Чувствительность	Специфичность	Практические особенности	Лечение
ГДТ	20% -93%	30% -86%	Положительный тест, свидетельствует об ИБР проксимальных отделах Ложно-положительные результаты могут возникать при ускоренном транзите по тонкому кишечнику Низкая точность может быть у пожилых людей и пациентов с циррозом печени.	Гиподиагностика может привести к недостаточному лечению больных с СИБР
ЛДТ	17% -68%	44% -86%	Положительный тест может указывать как на СИБР, так и на ускоренный транзит по тонкому кишечнику. Лактулоза ускоряет транзит по тонкому кишечнику. Классический двойной пик часто не видно.	Гипердиагностика может привести к неправильному лечению больных, которые не имеют СИБР

в проксимальной части тонкой кишки. Тем не менее, при отрицательных результатах теста нельзя исключать ИБР в дистальных отделах тонкой кишки [12,26]. С практической точки зрения это означает, что у дыхательного теста с глюкозой специфичность преобладает над чувствительностью.

С другой стороны, поскольку перорально принятая лактулоза не абсорбируется, то теоретически должно быть возможным выявление бактериальной ферментации по всей длине тонкой кишки. К сожалению, при отсутствии ИБР лактулоза всегда достигает толстой кишки, где она ферментируется резидентной флорой. Таким образом, с практической точки зрения, чувствительность ЛДТ преобладает над его специфичностью [12,26].

Поэтому те клиницисты, которые выбирают ЛДТ, получают большее количество ложно-положительных результатов теста с последующим неправильным лечением пациентов с СИБР. Напротив, те клиницисты, которые выбирают ГДТ, чаще получают противоположный результат: вероятность множества ложно-отрицательных результатов может привести к тому, что пациенты с СИБР не получают должного лечения.

Сравнительная характеристика ГДТ и ЛДТ приведена в таблице 4.

Диагностика СИБР в клинической практике

Идеальным подходом в диагностике при подозрении на СИБР было бы подтверждение диагноза до начала лечения антибиотиками. На основании имеющихся доказательств рекомендуется использовать ГДТ, а также дополнительное проведение МДТ для повышения уровня диагностики [10,34]. Лактулоза также может рассматриваться в качестве субстрата, хотя врач должен быть в курсе практических последствий выбора этого субстрата.

Если дыхательный тест недоступен, то обоснованно подлежит рассмотрению количественный анализ аспирата культуры тонкой кишки. Тем не менее, этот метод может оказаться технически сложным, если нет опыта его регулярного проведения. В случае, если тесты недоступны, может быть рассмотрена эмпирическая антибиотикотерапия. Учитывая ограничения, стоимость и возможности проведения тестов, вполне целесообразно выбрать такую стратегию в условиях, где преддиагностическая вероятность высока (предрасполагающие для СИБР условия и клинические проявления).

Тем не менее, для более точной диагностики желательнее объективное тестирование, поскольку оно может обеспечить уровень перестрахования и позволит пациенту чувствовать себя более комфортно с перспективой повторных курсов антибиотикотерапии. Это особенно актуально в эру резкого роста лекарственной устойчивости так называемых «супербактерий». В случае, если имеется нечеткий клинический ответ на лечение или возникает необ-

ходимость повторного лечения, все усилия должны быть направлены на объективное подтверждение диагноза СИБР. В таких случаях рекомендуется направлять пациентов на водородный дыхательный тест или в специализированный центр для проведения исследования количественного анализа аспирата культуры тонкой кишки [31,34].

Заключение

По-прежнему остается потребность в поиске золотого стандарта диагностики СИБР. Инвазивный характер тестирования, отсутствие стандартизации, ошибка выборки, потребность в специализированной инфраструктуре и высокая стоимость ставят под сомнение использование количественного анализа аспирата культуры тонкой кишки как «золотого стандарта». Водородные дыхательные тесты обеспечивают решение ряда практических вопросов. Выбор подходящего пациента, правильная подготовка к исследованию, стандартизированная методика проведения теста и измерение уровней метана улучшает точность диагностики водородных дыхательных тестов.

Учитывая несовершенство нынешних исследований, крайне необходимы дальнейшие большие усилия, направленные на лучшее понимание роли микробиоты в развитии гастроэнтерологических симптомов. Использование сложных молекулярно-генетических методов для определения микрофлоры человека в норме и при патологии даст возможность ускорить решение этого вопроса. Важным и нерешенным вопросом остается вопрос о том, играют ли роль вирусы и грибы в развитии СИБР. Расширение горизонтов науки поможет нам понять, какие из существующих и будущих методов исследования должны быть направлены на количественные и/или качественные изменения микрофлоры, находящейся в просвете или на слизистой оболочке кишечника.

Литература

1. Bardhan PK, Gyr K, Beglinger C, et al. Diagnosis of bacterial overgrowth after culturing proximal small-bowel aspirate obtained during routine upper gastrointestinal endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:253–256.
2. Barker WH, Hummel LE. Macrocytic anemia in association with intestinal strictures and anastomosis. *Bull Johns Hopkins Hospital* 1939;46:215.
3. Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B, et al. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis of the liver: poor performance of the glucose breath hydrogen test. *J Hepatol* 2000;33:382–386.
4. Braden B. Methods and functions: breath tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009;23:337–352.
5. Bures J, Cyrany J, Koboutova D, et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* 2010;16: 2978–2990.
6. 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.
7. Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A, et al. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. Reliability of jejunal culture and inadequacy of breath hydrogen testing. *Gastroenterology* 1990;98:302–309.
8. Dellert SF, Nowicki MJ, Farrell MK, et al. The 13C-xylose breath test for the diagnosis of small bowel bacterial overgrowth in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:153–158.
9. Fariivar S, Fromm H, Schindler D, et al. Sensitivity of bile acid breath test in the diagnosis of bacterial overgrowth in the small intestine with and

- without the stagnant (blind) loop syndrome. *Dig Dis Sci* 1979;24:33–40.
10. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, et al. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(Suppl 1):1–49.
 11. Ghoshal UC, Ghoshal U, Das K, et al. Utility of hydrogen breath tests in diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in malabsorption syndrome and its relationship with oro-cecal transit time. *Indian J Gastroenterol* 2006;25:6–10.
 12. Ghoshal UC. How to interpret hydrogen breath tests. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:312–317.
 13. Gunnarsson M, Leide-Svegborn S, Stenstrom K, et al. Longterm biokinetics and radiation exposure of patients undergoing 14C-glycolic acid and 14C-xylitol breath tests. *Cancer Biother Radiopharm* 2007;22:762–771.
 14. King CE, Toskes PP. Breath tests in the diagnosis of small intestine bacterial overgrowth. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1984; 21:269–281.
 15. 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.
 16. Levitt MD, Furne JK, Kuskowski M, et al. Stability of human methanogenic flora over 35 years and a review of insights obtained from breath methane measurements. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:123–129.
 17. MacMahon M, Gibbons N, Mullins E, et al. Are hydrogen breath tests valid in the elderly? *Gerontology* 1996;42:40–45.
 18. Metz G, Gassull MA, Drasar BS, et al. Breath-hydrogen test for small-intestinal bacterial colonisation. *Lancet* 1976; 1:668–669.
 19. Miller MA, Parkman HP, Urbain JL, et al. Comparison of scintigraphy and lactulose breath hydrogen test for assessment of oro-cecal transit: lactulose accelerates small bowel transit. *Dig Dis Sci* 1997;42:10–18.
 20. Pylaris E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Tzivras D, et al. The prevalence of overgrowth by aerobic bacteria in the small intestine by small bowel culture: relationship with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2012;57:1321–1329.
 21. Quigley EM, Abu-Shanab A. Small intestinal bacterial overgrowth. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:943–959, viii-ix.
 22. Rana SV, Bhardwaj SB. Small intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1030–1037.
 23. Rana SV, Sharma S, Kaur J, et al. Comparison of lactulose and glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Digestion* 2012;85:243–247.
 24. Rhodes JM, Middleton P, Jewell DP. The lactulose hydrogen breath test as a diagnostic test for small-bowel bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol* 1979;14:333–336.
 25. Riordan SM, McIver CJ, Walker BM, et al. The lactulose breath hydrogen test and small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1795–1803.
 26. Romagnuolo J, Schiller D, Bailey RJ. Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1113–1126.
 27. Rumessen JJ. [14C]D-xylitol breath test for small intestinal bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 1989;96:273–274.
 28. Saad RJ, Chey WD. Breath tests for gastrointestinal disease: the real deal or just a lot of hot air? *Gastroenterology* 2007; 133:1763–1766.
 29. Saad RJ, Chey WD. Breath testing for small intestinal bacterial overgrowth. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014;12:1964–1972.
 30. Sabakian AB, Jee SR, Pimentel M. Methane and the gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* 2010;55:2135–2143.
 31. Schiller LR. Evaluation of small bowel bacterial overgrowth. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9:373–377.
 32. Sherr HP, Sasaki Y, Newman A, et al. Detection of bacterial deconjugation of bile salts by a convenient breath-analysis technique. *N Engl J Med* 1971;285:656–661.
 33. Stotzer PO, Kilander AF. Comparison of the 1-gram (14C)-D-xylitol breath test and the 50-gram hydrogen glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth. *Digestion* 2000;61:165–171.
 34. Stotzer PO, Brandberg A, Kilander AF. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in clinical practice: a comparison of the culture of small bowel aspirate, duodenal biopsies and gastric aspirate. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1018–1022.
 35. Tveito K, Brunborg C, Bratlie J, et al. Intestinal malabsorption of D-xylitol: comparison of test modalities in patients with celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:1289–1294.
 36. Tveito K, Brunborg C, Sandvik L, et al. 13C-xylitol and 14C-xylitol breath tests for the diagnosis of celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:166–173.
 37. Valdovinos MA, Camilleri M, Thomforde GM, et al. Reduced accuracy of 14C-D-xylitol breath test for detecting bacterial overgrowth in gastrointestinal motility disorders. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:963–968.
 38. Yu D, Cheeseman F, Vanner S. Combined oro-caecal scintigraphy and lactulose hydrogen breath testing demonstrate that breath testing detects oro-caecal transit, not small intestinal bacterial overgrowth in patients with IBS. *Gut* 2011;60:334–340.

Современные подходы к диагностике синдрома избыточного бактериального роста

А.П. Балабанцева, И.Л. Клярцкая

СИБР развивается в силу строго определенных причин, среди которых основное место занимают возрастные особенности, эндокринные и метаболические расстройства, синдром раздраженной кишки, длительный прием ингибиторов протонной помпы, заболевания тонкой кишки, особенно сопровождающиеся ее гипомоторикой, дисфункция внутренних органов, нарушения иммунитета.

Поскольку СИБР имеет существенное клиническое значение, его своевременная диагностика имеет большое практическое значение.

По-прежнему остается потребность в поиске золотого стандарта диагностики СИБР. Инвазивный характер тестирования, отсутствие стандартизации, ошибка выборки, потребность в специализированной инфраструктуре и высокая стоимость ставят под сомнение использование количественного анализа аспириата культуры тонкой кишки как золотого стандарта. Водородные дыхательные тесты обеспечивают решение ряда практических вопросов. Выбор подходящего пациента, правильная подготовка к исследованию, стандартизированная методика проведения теста и измерение уровней метана улучшает точность диагностики водородных дыхательных тестов.

Учитывая несовершенство нынешних исследований, крайне необходимы дальнейшие большие усилия, направленные на лучшее понимание роли микробиоты в развитии гастроэнтерологических симптомов. Использование сложных молекулярно-генетических методов для определения микрофлоры человека в норме и при патологии даст возможность ускорить решение этого вопроса. Важным и нерешенным вопросом остается вопрос о том, играют ли роль вирусы и грибы

в развитии СИБР. Расширение горизонтов науки поможет нам понять, какие из существующих и будущих методов исследования должны быть направлены на количественные и/или качественные изменения микрофлоры, находящейся в просвете или на слизистой оболочке кишечника.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, водородный дыхательный тест с глюкозой, водородный дыхательный тест с лактулозой

Modern approaches to diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) syndrome

A.P. Balabantseva, I.L. Kiliaritskaia

SIBO develops due to strictly determined causes among which the major role is played by age peculiarities, endocrine and metabolic disorders, irritable bowel syndrome (IBS), taking proton-pump inhibitors (PPIs) for a long time, disorders of the small intestine, especially those accompanied with its decreased motility, dysfunction of inner organs, immune disorders.

As SIBO is important from clinical point of view, its timely diagnosis is of great practical value.

There is still a need to find out a gold standard for diagnosis of SIBO. Using quantitative culture of intestinal aspirate for this purpose is doubtful because of invasive character of the test, no standardization, sampling error, special equipment required and its high cost. Hydrogen breath tests provide solution to a set of practical issues. A choice of an appropriate patient, proper preparation for the test, standardized methods of carrying out the test and checking for methane levels improves accuracy of diagnosis with hydrogen breath tests.

Taking into account that modern investigations are imperfect, great efforts should be taken to understand better the role of microbiota in the development of gastrointestinal symptom. Using complex methods of molecular genetics to determine microflora of an individual in normal and pathological conditions will make it possible to speed up solution of this problem. An important issue which is still to be solved is whether viruses and fungi have an effect on the development of SIBO. Widening horizons of science will help us to understand which of existing and future methods of investigation must be concentrated on studying quantitative and/or qualitative changes of microflora in the intestinal lumen or on the mucous membrane of the intestines.

Keywords: bacterial overgrowth syndrome in the small intestine, the hydrogen breath test with glucose, hydrogen breath test with lactulose