

СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Топчий Т.Б., Минушкин О.Н., Скибина Ю.С., Евсиков А.Е.
ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДПРФ

THE BACTERIAL OVERGROWTH SYNDROME IN CLINICAL PRACTICE

Topchy T.B., Minushkin O.N., Skibina Y.S., Evsikov A.E.
Central state medical Academy

Резюме

Обзорная статья посвящена проблеме синдрома избыточного бактериального роста (СИБР). Даны определения синдрома, эпидемиология, клинические проявления, диагностика. Рассмотрены вопросы патогенеза и связь СИБР с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Приведены новые исследования по изучению СИБР у больных воспалительными заболеваниями кишечника.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, воспалительные заболевания кишечника

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 139 (3): 71–78

Summary

Review article devoted to the problem of small intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBO). This definition of the syndrome, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis. Discussed the pathogenesis and the relationship SIBO with diseases of the gastrointestinal tract. The new studies SIBO in patients with inflammatory bowel disease.

Keywords: bacterial overgrowth syndrome, inflammatory bowel disease

Ekspperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 139 (3): 71–78

При любых заболеваниях (состояниях), сопровождающихся нарушением процессов пищеварения, всасывания, перистальтики или иммунной защиты — могут развиваться изменения микрофлоры кишечника, обозначаемые как «синдром избыточного бактериального роста» (Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome) — патологическое состояние, в основе которого лежит обсеменение либо проксимальных, либо дистальных отделов,

либо всей тонкой кишки свыше 10^4 м.к. (КОЕ) в мл кишечного содержимого за счет:

- микрофлоры, поступающей из верхних отделов ЖКТ (или верхних дыхательных путей);
- ретроградной транслокации микробиоты толстой кишки в дистальные отделы тонкой кишки и сопровождающихся расстройством стула и мальабсорбцией (в первую очередь жиров и витамина В₁₂). (Минушкин О.Н. 2016)

Приводим более ранние определения СИБР.

Под синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке (*Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome*) понимается патологическое состояние, в основе которого лежит повышенное заселение тонкой кишки, преимущественно фекальной микрофлорой, сопровождающееся хронической диареей и мальабсорбцией, в первую очередь жиров и витамина В₁₂. [1,2].

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (*Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome*) — патологическое состояние, в основе которого лежит повышенная контаминация тонкой кишки (более 10^5 КОЕ / мл аспирата) за счет условно-патогенной микрофлоры, поступающей из верхних отделов ЖКТ (или верхних дыхательных путей) или фекальной микрофлоры вследствие ретроградной транслокации, сопровождающееся хронической диареей и мальабсорбцией. [3,5,6].

Синдром избыточного бактериального роста определяется как появление повышенного

количества бактерий (более чем 105 кое/мл) в проксимальном отделе тонкого кишечника. [7].

Увеличение количества условно-патогенной микрофлоры в тонкой кишке выявляется в 70–95 % случаев хронической патологии кишечника. При СИБР увеличивается не только количество, но меняется и спектр микроорганизмов со сдвигом в сторону грамотрицательных бактерий и анаэробов. У 30 % здоровых людей тощая кишка в норме стерильна, у остальных — имеет низкую плотность заселения, которая увеличивается по мере приближения к ободочной кишке и только в дистальном отделе подвздошной кишки обнаруживается микрофлора фекального типа: энтеробактерии, стрептококки, бактероиды и др. [58].

Распространенность СИБР в популяции неизвестна. Это связано с тем, что пациенты часто не обращаются к врачу, общепринятые методы обследования не всегда способны выявить данный синдром, к тому же избыточный бактериальный рост часто протекает бессимптомно либо проявляется

исключительно неспецифическим симптомами, наличие которых может быть обусловлено основным заболеванием.

Анализ отечественной и зарубежной литературы позволяет сделать следующие выводы о частоте встречаемости СИБР: при наличии хронической внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы СИБР встречается у 40–60 % больных [3,17]; среди больных с функциональными нарушениями кишечника СИБР встречается у 39–90 % больных [8,34,35,]; у больных циррозом печени СИБР встречается в 49 % случаев [2,21,27,43]. Частота выявления СИБР зависит от возраста больных [7,25]. По данным зарубежных исследователей у 30–50 % пациентов, длительно принимавших ИППП развивается СИБР [3,38]. По данным отечественного исследования у 57,5 % пациентов хроническим гастритом со снижением секреторной функции желудка или длительно принимавших ИППП наблюдается СИБР. [5]. Логично будет предположить развитие СИБР и у пациентов страдающих язвенной болезнью, ассоциированной с персистенцией НР инфекции. На кафедре гастроэнтерологии «ЦГМА» УДПРФ проводится пилотное исследование, которое показало большой процент выявления СИБР у данной группы пациентов — 62 %. Этот факт указывает на целесообразность проведения ранней диагностики СИБР у больных с клиническими проявлениями язвенной болезни. «СИБР» утяжеляет течение язвенной болезни, привнося или пролонгируя симптомы желудочной и кишечной диспепсии, что является поводом для проведения мероприятий, направленных на его коррекцию. Кроме того, установлена зависимость развития «СИБР» от длительности течения язвенной болезни (61,29 %) (Скибина Ю. С., Минушкин О.Н.).

Есть несколько эндогенных защитных механизмов, которые предотвращают избыточный бактериальный рост. Это секреция соляной кислоты, перистальтика кишечника, правильное функционирование илеоцекального клапана, синтез иммуноглобулинов (IgA) в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и бактериостатические свойства панкреатического сока и желчи [7]. Этиопатогенез СИБР связан с нарушением защитных механизмов: (ахлоргидрия, экзокринная панкреатическая недостаточность, иммуносупрессия), анатомические аномалии (тонкокишечная непроходимость, кишечные дивертикулы, кишечные свищи), хирургические вмешательства в желудочно-кишечном тракте (в области слепой кишки и в области илеоцекального клапана), или с нарушением моторики кишки (склеродермия, периферическая нейропатия у пациентов с сахарным диабетом, радиационная энтеропатия. [7]. Гипотония желудочно-кишечного тракта остается фактором риска СИБР — это может быть наблюдается при гипотиреозе и гастропарезе. До недавнего времени ингибиторы протонной помпы (ИПП) были рассмотрены как одна из причин развития СИБР путем ингибирования секреции соляной кислоты, которая является естественным фактором защиты от СИБР. [16]. Однако новое ретроспективное исследование, проведенное в клинике Мэйо с использованием водородного дыхательного теста с глюкозой,

за период 2004–2010 гг. на группе из 1190 пациентов, не выявлено статистически значимых различий в распространенности СИБР у пациентов, получающих и не получающих ИППП [53]. По данным недавнего российского исследования больных атрофическим хроническим гастритом и больных длительно получающих ИППП отмечается высокая частота развития СИБР, которая увеличивается с удлинением анамнеза, увеличением выраженности атрофии слизистой оболочки желудка и длительности приема ИППП, и в большинстве случаев подтверждается водородным дыхательным тестом, который был проведен с помощью лактулозы. [3,5].

СИБР наблюдается у пациентов, страдающих СРК и наиболее часто у женщин с СРК с диарей и смешанным вариантом.[55].

Еще одним важным фактором риска является нарушение функции илеоцекального клапана с наклонностью к его несостоятельности. Способствуют развитию несостоятельности клапана большие резекции тонкой кишки и сформировавшие синдром короткой кишки; больные перенесшие резекцию тонкой кишки и, имеющие быстрый транзит содержимого с поступлением в тонкую кишку хима, не успевшего метаболизироваться. [25].

Размножение газообразующих бактерий (в первую очередь водорода, метана, сероводорода, углекислого газа) приводит к повышению внутрипросветного давления, во время брожения короткоцепочечные жирные кислоты приводят к изменению осмотического давления и водно-электролитного баланса в просвете кишечника, и как следствие возникает диарея. [25]. Деконъюгация желчных солей нарушает всасывание жиров, что приводит к стеаторее, дефициту большинства жирорастворимых витаминов (витамины А, Е и D3). Дефицит витамина А проявляется в трофических нарушениях в эпидермисе, изменении зрения в темное время суток. Недостаток витамина D3 проявляется в развитии рахита, остеомалации, остеопороза. [41]. Тем не менее, дефицит витамина К, который активно вырабатывается бактериями, не наблюдается. Повышенный расход витамина B12 бактериями способствует развитию гиперхромной В 12 дефицитной анемии.

СИБР является причиной развития синдрома мальабсорбции, патогенез которой связан с тем, что пролиферация микроорганизмов снижает биодоступность к всасыванию белков, углеводов и жиров в кишечнике, функциональное изменение слизистой оболочки кишки так же приводит к потере белка и может развиваться так называемая белковая энтеропатия, которая в свою очередь приведет к гипоальбуминемии. Бактерии выделяют токсины и метаболиты, которые повреждают эпителий кишечных ворсинок. Это приводит к изменению активности дисахаридаз, что изменяет расщепление сахаров. Это очень важно, потому что увеличение доступности простых углеводов способствует развитию кишечной микробиоты, которая зависит от быстрого поглощения и преобразования их. [67]. Токсины, развивающиеся при СИБР способствуют формированию иммунных реакций (одной из которых является III тип реакции Кумбса), гломерулонефрит, стеатогепатит,

артрит, тендинит, дерматологические заболевания и другие. в свою очередь увеличивают диарею. Описаны различные кожные изменения, такие как пурпура, псориаз у пациентов с дивертикулярной

болезнью кишечника и СИБР. Иммунологические комплексы IgG и IgM депонируются в коже, и, вероятно, вовлекаются в развитие вышеупомянутых поражений. [19,45]

Клинические проявления, диагностика

К типичным клиническим симптомам СИБР относят: боли в животе и вздутие, постоянная отрыжка и метеоризм, стеаторея, нарушение всасывания, потеря веса. [2,3,4,32]. СИБР часто проявляется хронической диареей и вследствие синдромом мальабсорбции [29]. Типичные симптомы СИБР (дискомфорт в животе, метеоризм), проявляются через несколько минут или часов после еды. [7,35]. В пожилом возрасте заболевание чаще протекает бессимптомно. [32]. СИБР часто сочетается с СРК [13].

Диагностировать СИБР можно используя микробиологическое исследование аспирата содержимого 12 п.к или тощей кишки и с помощью водородного дыхательного теста (изменение концентрации водорода или метана с использованием лактулозы или глюкозы) [3,7]. Изучение аспирата из тонкой кишки позволяет оценить микробиологический состав, однако получение образцов является трудной задачей, поэтому разработан альтернативный метод изучения СИБР — неинвазивный способ — водородный дыхательный тест с лактулозой. [10,32]. До настоящего времени не разработан единый алгоритм диагностики СИБР и нет единого диагностического теста для верификации данной патологии. Диагноз ставится по совокупности данных: жалоб, анамнеза, комплексных лабораторно-инструментальных методов обследования и дополнительных методов, которые делятся на инвазивные и неинвазивные. Инвазивный (прямой) метод основан на изучении роста микробиологической культуры в аспирате из тонкой кишки. Диагностически значимым является рост культуры более 105 КОЕ/мл или рост *E.coli*. [25]. По данным российских авторов в зависимости от вида и количества микроорганизмов в 1 мл содержимого кишки (Маев И. В. и Самсонов А. А.) выделяют 3 степени СИБР:

I — при наличии увеличения аэробной нормальной кишечной микрофлоры ($>10^5$ – 10^6 КОЕ/мл);

II — наличие увеличения аэробной нормальной кишечной микрофлоры и появление анаэробных бактерий ($>10^6$ – 10^7 КОЕ/мл);

III. — преобладание анаэробной флоры (обсемененность на уровне 10^9 КОЕ/мл и более) [2,3,5]. Однако инвазивные методы также имеют недостатки: а). невозможность в 100 % случаях воспроизвести весь видовой состав флоры находящейся в кишечнике, б). в процессе забора материала в образец может попасть «транзитная» флора из других отделов ЖКТ, в). при заборе аспирата из кишки попадает не все содержимое, а только ограниченная часть всей микрофлоры. [3,25].

Количественное микробиологическое исследование кишечного аспирата стало популярным благодаря своей неинвазивности и, несмотря на его относительно низкую чувствительность. Неинвазивные методы — это косвенные тесты, целью которых является изучение обмена веществ микрофлоры. [2,3,25]. Результат теста считается

положительным при повышении водорода в выдыхаемом воздухе и увеличение его в объеме через 30 минут после нагрузки с лактулозой. Водородные дыхательные тесты могут использовать фруктозу, глюкозу, лактулозу. Последняя используется в качестве нагрузки в диагностике СИБР и основана на разложении ее микрофлорой и всасыванием фруктозы. По разным данным проба считается положительной при повышении уровня водорода от 12 до 20 ppm [17,57,40,61]. Глюкоза полностью метаболизируется в проксимальных отделах тонкой кишки. Лактулоза является синтетическим углеводом и не всасывается в тонкой кишке, что дает ей возможность достигнуть толстой кишки и начать метаболизироваться под воздействием микрофлоры, что открывает более широкие возможности для диагностики СИБР [40,64]. Существует большая разница в чувствительности и специфичности этих проб. По данным разных авторов, чувствительность пробы с лактулозой составляет от 17 % до 85,7 %, а специфичность достигает 90,9 %. В отношении теста с глюкозой эти показатели значительно ниже. Кроме того, используя водородный дыхательный тест, не представляется возможным определить видовой состав флоры. [3,5].

Другие авторы считают, что дыхательный тест с глюкозой — это более точный тест чем с лактулозой [22]. В последнее время важность теста с лактулозой подверглась сомнению. Проведено клиническое сравнительное исследование, по значению глюкозы и лактулозы для дыхательного теста в диагностике СИБР у пациентов с СРК, где было выявлено большую клиническую важность первого теста. Было также показано, что водородный дыхательный тест не является чувствительным для оценки различных степеней СИБР у пациентов с СРК [49]. Водородный дыхательный тест с лактулозой рассматривается как тест с недоказанной чувствительностью, и, кроме того, дает ложноположительные результаты. Эти данные заставляют относиться к водородным тестам с определенной осторожностью. Однако простота их проведения и воспроизведения — сохраняется в качестве основных в клинической практике [22,56].

Оценивая диагностику СИБР в целом, мы не должны забывать про такие базовые, скрининговые исследования как: клинический анализ крови, копрограмма — исследование нейтрального жира (окрашивание свежего образца стула (Судан III); результат считается положительным, если количество капель жира увеличивается). В предыдущие годы, когда водородные дыхательные тесты не были доступны, тест с д-ксилозой был признанным методом оценки нарушения всасывания углеводов. Еще одним из важных лабораторных тестов является исследование кала на кальпротектин. Данный белок, накапливающийся в цитоплазме нейтрофилов, является прямым маркером воспаления в желудочно-кишечном тракте. Он используется

в диагностике воспалительных заболеваний кишечника. В связи с несложностью метода потенциальные возможности его применения были оценены при многих воспалительных гастроэнтерологических заболеваниях. Проведенные в педиатрии исследования показали, что повышенное количество кальпротектина в группе детей с СИБР

и у здоровых детей показали отсутствие статистически значимых различий по этим группам. [20]. Общее заключение по этой группе анамнеза позволяет заключить, что нужно диагностировать заболевание, которое может привести к развитию СИБР и это поможет его диагностировать с большей вероятностью. [32].

Молекулярно-генетический метод

В последние годы широкое распространение получил способ определения видов микроорганизмов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР-диагностика). В основе метода ПЦР лежит комплементарное достраивание участка геномной ДНК или РНК возбудителя, осуществляемое *in vitro* с помощью фермента — термостабильной ДНК-полимеразы. С помощью ПЦР-диагностики определяются некоторые представители микрофлоры

с внутриклеточной или мембранной локализацией. Метод обеспечивает возможность получить информацию о видовом составе флоры, определять бактериальные группы и отдельные виды (до 18 штаммов). Особенностью метода является быстрота выполнения и высокая чувствительность, однако его выполнение весьма дорогостояще, трудоемко и требует индивидуального подбора олигонуклеотидов, что ограничивает его широкое применение. [3,5]

Хромато-масс-спектрометрия

Впервые этот метод был введен в практику в конце восьмидесятых годов XX века. Основой данного метода является фиксация элюата, выделяющегося из хроматографической колонки. Хроматографическое разделение возможно проводить различными методами хроматографии. Методика дает возможность точно установить родовой состав бактерий (до 40 штаммов) [2,3].

Хромато-спектрометрия специфична для определения анаэробных микроорганизмов. Метод помогает дать оценку жизнеспособности

микроорганизмов [3]. С его помощью возможно определение микроорганизмов даже в малых концентрациях. Достоинством метода является также быстрота его воспроизведения. Недостатками метода являются его стоимость, необходимость использования дорогостоящего оборудования, необходимость специального обучения медицинского персонала и необходимость неоднократного проведения исследования при определении широкого спектра микроорганизмов. В связи с этим данный метод не получил широкого применения.

Исследование короткоцепочечных жирных кислот

КЖК, являясь продуктами жизнедеятельности аэробных и анаэробных популяций микроорганизмов [2,3], и, следовательно, могут быть использованы для исследования состояния микробного состава различных биотопов макроорганизма, а также для оценки эффективности лечения, в том числе и для индивидуального подбора терапии [2,3].

Установлено их использование в энергообеспечении эпителиальных тканей, процессах роста и дифференцировки колоноцитов, поставке субстратов для липо- и глюконеогенеза, поддержания ионного и газового обмена, осуществления антибактериального эффекта и блокировке адгезии патогенов, активации местного и системного иммунитета и мн. др. [42, 43, 44].

Исследование КЖК методом газожидкостного хроматографического анализа (ГЖХ-анализа) обладает высокой чувствительностью и специфичностью в отношении верификации родовой принадлежности микроорганизмов, простотой воспроизведения, возможностью быстрого получения данных, а также обеспечивает высокую

точность в оценке анаэробного и аэробного спектра микроорганизмов [3,4].

Метод основан на определении количественного и качественного состава короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) фракции C2-C4, которые являются метаболитами кишечной флоры (уксусная, пропионовая, масляная кислоты), в различных биосубстратах. Результаты исследования КЖК позволяют определять не только состояние микробиоценоза и патологию, приведшую к их развитию, но и индивидуальную терапию и оценивать ее результативность. Кроме того, преимуществом метода является то, что составлена клиническая база данных содержания КЖК (учитывая их физиологические эффекты) во многих биологических субстратах при различной патологии ЖКТ. Разработана адекватная система прогнозирования и мониторинга клинического течения, степени тяжести, стадии патологического процесса и развития осложнений при патологии ЖКТ. [3]

Важным — является отсутствие противопоказаний для применения данной технологии.

Связь СИБР с другими заболеваниями

Хроническая боль в животе часто является причиной развития СИБР и лактазной недостаточностью. Было показано, что лечение пробиотиками ликвидация непереносимости лактозы с помощью диеты приводит к уменьшению симптомов хронической абдоминальной боли. Возникновение хронической абдоминальной боли в раннем возрасте может служить предиктором развития СРК в зрелом возрасте.

В группе детей с хронической абдоминальной болью был проведен дыхательный тест с лактулозой, который был положительный у 91 % пациентов. По сравнению с группой здоровых испытуемых результат составил 35 % соответственно [14]. Некоторые исследователи доказали, что СИБР вызванный аэробными бактериями связан с развитием СРК. [15]. Подсчитано, что 25 % обращений к детскому

гастроэнтерологу, связанной с хронической рецидивирующей абдоминальной болью. Учитывая хроническую абдоминальную боль, как предвестник СРК, следует отметить, что при последнем заболевании в 78–84% случаев встречаются симптомы СИБР. В сравнении с группой взрослых, СИБР является более распространенным у детей, страдающих СРК. Следовательно, существует потребность в контролируемых рандомизированных исследованиях в определении, будет ли лечение СИБР излечивать пациентов с СРК. [14].

Есть предположение, что СИБР связан с ГЭРБ, т.к. по мнению ряда авторов ГЭРБ часто сопровождается СРК. Проведено исследование, которое показало, что СИБР более часто встречается у больных ГЭРБ, чем в популяции [28].

Считается, что СРК связан этиопатогенетически с СИБР и многие врачи назначают антибиотики в начале лечения СРК. Применение антибактериальной терапии было оправдано в лечении данной патологии. [46]. Вздутие живота, женский пол и СРК с диарей относят к предикторам развития СИБР [55]. Однако по данным недавних исследований, СИБР может быть более частым у пациентов с СРК с запором, чем у пациентов, страдающих СРК с диарей [33]. Качественное исследование микрофлоры [48] дуоденальной аспирата, с помощью использования эндоскопии показало, что чаще преобладает в культивированной среде *E. coli*, *Enterococcus spp*, *Klebsiella pneumoniae*. Другое исследование сообщило, что СИБР вызван аэробными бактериями, ассоциированными с развитием СРК, которые подчеркивают роль невсасываемых из ЖКТ антибиотиков (например, рифаксимины) в качестве положительного терапевтического лечения СРК [48]. Хотя многочисленные исследования показывают ассоциацию между СИБР и СРК, вопрос о том, является ли СИБР причиной СРК по-прежнему остается открытым. Следует также отметить гипотезу о связи между СРК и изменением микробиоты кишечника (так называемая гипотеза СИБР). [23,44,60]. Так, американские ученые провели мета-анализ результатов водородно-дыхательного теста у больных СРК — результаты которого не означали, что дыхательные тесты доказывают СИБР, но они фиксировали ненормальное время брожения в кишечнике и динамика проведенных тестов поддерживало тезис о роли патологического распределения микробиоты в развитии СРК [59]. Другие исследователи утверждают, что без тщательного исследования нашли четкую связь между СИБР и СРК [13]. СИБР часто связан с непереносимостью лактозы [65]. Некоторые исследования показывают высокую распространенность непереносимости лактозы у пациентов с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта [64]. СИБР увеличивает вероятность развития лактазной недостаточности у пациентов, страдающих хронической функциональной диареей, как прямой результат брожения лактозы в тонком кишечнике, независимо от времени транзита и чувствительности кишечника [66].

Диарея, запор, вздутие и боли в животе являются частыми жалобами у больных сахарным диабетом 2 типа. Нарушения перистальтики кишечника

предшествует проявление СИБР, который может развиваться у данной группы пациентов в связи с задержкой времени транзита по ЖКТ [50]. Больные муковисцидозом часто страдают СИБР. Массивное производство метана происходит в кишечнике больных муковисцидозом, поэтому тесты для определения только водорода могут иметь ограниченное значение. Дыхательные тесты с метаном и водородом следует проводить у данной группы больных, а также у больных с другой гастроэнтерологической патологией [36]. У больных муковисцидозом возникает экзокринная недостаточность поджелудочной железы, которая приводит к абсорбционным расстройствам и стеаторее [35]. Данная ситуация часто осложняется избыточным ростом бактерий в тонком кишечнике, которая и является СИБР. Антибактериальная терапия, применяемая в период обострения легочной формы муковисцидоза у пациентов с СИБР, значительно улучшает абсорбцию и переваривание жиров. [37]. СИБР может быть причиной плохого ответа на безглютеновую диету и упорство симптомов целиакии. Неконтролируемые исследования показали эффективность рифаксимины в симптоматическом лечении целиакии, симптомы которой не поддавались терапии [11]. Хотя двойное слепое рандомизированное исследование, проведенное в США показало эффективность рифаксимины в лечении больных целиакией, плохо поддающийся терапии [12].

Была найдена связь между синдромом беспокойных ног и заболеваниями желудочно-кишечного тракта. В исследовании Вайншток и Уолтерса [63] продемонстрировано, что больным СИБР и СРК свойственен синдром беспокойных ног. Были выдвинуты три гипотезы развития данного синдрома: первая говорит, что пациенты с «синдромом беспокойных ног» некоторые иммуннонекомпетентны и предрасположены генетически, и, следовательно, более восприимчивы к развитию СИБР. Вторая гипотеза предполагает, что СИБР приводит к аутоиммуннологическим изменениям, которые приводят к формированию аутоантител, воздействующие на клетки мозга и периферические нервы. Третья гипотеза утверждает, что воспалительные процессы, связанные с СИБР приводят к повышенной концентрации гепсидина и дефицита железа в ЦНС, что приведет к синдрому беспокойных ног. Эти гипотезы требуют дальнейшего изучения [63].

Предполагается, что существует связь между СИБР и неалкогольной жировой болезнью печени. Патологические изменения в печени могут возникать в результате воздействия бактериальных токсинов, особенно эндотоксинов, включая липополисахариды. [62]. У пациентов циррозом печени и СИБР чаще развивается печеночная энцефалопатия [24,27]. Спонтанный бактериальный асцит перитонит является осложнением цирроза, развивается в результате транслокации бактерий из тонкой кишки [30]. Исследования показали, что у пациентов с ожирением имеющиеся нарушения моторики желудочно-кишечного тракта развивается СИБР [26,39].

Гастроэнтерологические расстройства часто встречаются у больных сахарным диабетом [42].

В результате основного заболевания, развивается вегетативная нейропатия с нарушением моторики желудочно-кишечного тракта и является фактором риска развитием СИБР. Статистически достоверно СИБР не имеет клинических проявлений у пациентов, страдающих с сахарным диабетом 1 типа [42]. Кроме того, было показано, что больные сахарным

диабетом 2 типа, у которых в генетическом анамнезе (семенном) есть больные СРК является фактором риска развития СИБР. [50]. СИБР часто наблюдается у пациентов с диагнозом гастропарез [21]. Дети, страдающие от энкопреза, наблюдается повышенная выработка метана и наблюдается высокая частота выявления СИБР [31].

СИБР и воспалительные заболевания кишечника

Недавно проведенное исследование говорит, что оральное время транзита увеличивается у пациентов с ВЗК по сравнению с группой здоровых лиц. Данный факт превалировал у пациентов с болезнью Крона по сравнению с пациентами язвенным колитом. Так же было отмечено, что оральное время транзита было значительно выше у СИБР положительных пациентов ВЗК по сравнению с группой СИБР отрицательных пациентов. Таким образом, исследователи пришли к выводу, что задержка орального времени транзита могла быть причиной развития СИБР у пациентов с ВЗК. В данном исследовании у 45,2 % больных ВЗК развился СИБР [51]. К аналогичным выводам (более высоким процент развития СИБР у пациентов с болезнью Крона) было опубликовано и другими авторами [9]. Хотя возникновение СИБР (23 %) в их исследовании было меньше по сравнению с другими исследованиями (45,2 %). Кроме того, было отмечено, что у 17,8 % диагностирован СИБР у больных язвенным колитом по сравнению с группой здоровых лиц (0,86 %). Кроме того, было отмечено, что у пациентов с ВЗК наблюдается значительно меньшая продукция метана (у

2,9 %), по сравнению с группой здоровых лиц. Эти результаты согласуются с другими исследованиями [47].

Дальнейшее изучение проблемы замедленного орального времени у больных ВЗК с СИБР показало, что больные язвенным колитом имели повышенный уровень провоспалительных цитокинов, например ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α и противовоспалительных цитокинов, т.е. ИЛ-10. Представленные данные доказывают, что нарушается равновесие между про — и противовоспалительных цитокинами, которое играет существенную роль в патогенезе развития язвенного колита. Это исследование также показывает, что у пациентов язвенным колитом отмечалось повышение уровня перекисного окисления липидов, в то время как уровень восстановленного глутатиона был значительно меньше, демонстрируя, таким образом оксидативный стресс. Оральное время транзита значительно задерживается у больных язвенным колитом, при этом наблюдается повышенный уровень воспалительных цитокинов. В данном исследовании это явилось причиной развития СИБР у больных язвенным колитом. [52]

Заключение

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что СИБР формируется часто, он может сопровождать патологию любых отделов

желудочно-кишечного тракта и в этом плане он заслуживает изучения и проведения мероприятий, направленных на его профилактику и коррекцию.

Литература

1. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания: патогенетическая нутриционная терапия // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009; 6; С. 86–96.
2. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Синдром избыточного бактериального роста: определение, современные подходы к диагностике и лечебной коррекции. // Гастроэнтерология. 2012; 2; С. 45–49
3. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, современные методы диагностики и подходы к лечебной коррекции. // Медицинский совет 2016, 14: 88–95.
4. Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника. Взгляд на проблему. // Фарматека, 2009, № 2.
5. Логинов В.А. кандидат. Дисс. Синдром избыточного бактериального роста у больных со сниженной кислотопродуцирующей функции желудка (клиническое значение, диагностика и лечение). М. 2015.
6. Almeida J. A., Kim R., Stoita A., McIver C.J., Kurtovic J., Riordan S. M. Lactose malabsorption in the elderly: role of small intestinal bacterial overgrowth. Scand. J. Gastroenterol. 2008;43(2): 146–54.
7. Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, Forstl M, Rejchrt S, Kvetina J, et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. World J Gastroenterol WJG 2010;16:2978–90.
8. Carrara M., Desideri S., Azzurro M., Bulighin G. M. et al. Small intestine bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2008 May-Jun;12(3):197–202.
9. Castiglione F, Del Vecchio Blanco G, Rispo A, et al. Orocecal transit time and bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. J Clin Gastroenterol. 2000;31:63–66.
10. Chandra S, Dutta U, Noor MT, Taneja N, Kochhar R, Sharma M, et al. Endoscopic jejunal biopsy culture: a simple and effective method to study jejunal microflora. Indian J Gastroenterol 2010;29:226–30.
11. Chang MS, Green PHR. A review of rifaximin and bacterial overgrowth in poorly responsive celiac disease. Ther Adv Gastroenterol 2012;5:31–6.

12. Chang MS, Minaya MT, Cheng J, Connor BA, Lewis SK, Green PHR. Double-blind randomized controlled trial of rifaximin for persistent symptoms in patients with celiac disease. *Dig Dis Sci* 2011;56:2939–46.
13. Choung RS, Ruff KC, Malhotra A, Herrick L, Locke GR, Harmsen WS, et al. Clinical predictors of small intestinal bacterial overgrowth by duodenal aspirate culture. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1059–67.
14. Collins BS, Lin HC. Chronic abdominal pain in children is associated with high prevalence of abnormal microbial fermentation. *Dig Dis Sci* 2010;55: 124–30.
15. Collins BS, Lin HC. Double-blind, placebo-controlled antibiotic treatment study of small intestinal bacterial overgrowth in children with chronic abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:382–6.
16. Compare D, Pica L, Rocco A, De Giorgi F, Cuomo R, Sarnelli G, et al. Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO. *Eur J Clin Invest* 2011;41:380–6.
17. Daveson AJM, Anderson RP. Small bowel endoscopy and coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:315–23.
18. Dominguez-Munoz J.E. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr. Gastroenterol Rep.* 2007
19. Fairris GM, Ashworth J, Cotterill JA. A dermatosis associated with bacterial overgrowth in jejunal diverticula. *Br J Dermatol* 1985;112:709–13.
20. Fundaro C, Fantacci C, Ansuini V, Giorgio V, Filoni S, Barbaro F, et al. Fecal calprotectin concentration in children affected by SIBO. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15:1328–35.
21. George N.S., Sankineni A., Parkman H.P. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Gastroparesis *Dig Dis Sci*. 2012. Oct 5.
22. Ghoshal UC. How to interpret hydrogen breath tests. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:312–7.
23. Ghoshal UC, Kumar S, Mehrotra M, Lakshmi C, Misra A. Frequency of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome and chronic non-specific diarrhea. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:40–6.
24. Gupta A, Dhiman RK, Kumari S, Rana S, Agarwal R, Duseja A, et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2010;53:849–55.
25. Hutrya T, Iwan' czak B. Bakteryjny przerost flory jelita cienkiego u dzieci Small bowel bacterial overgrowth in children *Pediatr Współczesna Gastroenterol Hepatol Z' yw Dziecka* 2010;12:130–4.
26. Jouet P, Coffin B, Sabate J-M. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with morbid obesity. *Dig Dis Sci* 2011;56:615. author reply 615–616.
27. Jun DW, Kim KT, Lee OY, Chae JD, Son BK, Kim SH, et al. Association between small intestinal bacterial overgrowth and peripheral bacterial DNA in cirrhotic patients. *Dig Dis Sci* 2010;55:1465–71.
28. Kim K-M, Kim B-T, Lee D-J, Park S-B, Joo N-S, Kim Y-S, et al. Erosive esophagitis may be related to small intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:493–8.
29. Lappinga PJ, Abraham SC, Murray JA, Vetter EA, Patel R, Wu T-T. Small intestinal bacterial overgrowth: histopathologic features and clinical correlates in an underrecognized entity. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 264–70.
30. Lakshmi CP, Ghoshal UC, Kumar S, Goel A, Misra A, Mohindra S, et al. Frequency and factors associated with small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis of the liver and extra hepatic portal venous obstruction. *Dig Dis Sci* 2010;55:1142–8.
31. Leiby A, Mehta D, Gopalareddy V, Jackson-Walker S, Horvath K. Bacterial overgrowth and methane production in children with encopresis. *J Pediatr* 2010;156:766–70. 770.e1.
32. Leung Ki EL, Roduit J, Delarive J, Guyot J, Michetti P, Dorta G. Small intestine bacterial overgrowth. *Rev Med Suisse* 2010;6:186–8. 190–1.
33. Lokiec K, Klupin'ska G, Walecka-Kapica E, Blon'ska A. Estimation of small intestinal bacterial overgrowth in patients with constipation and diarrhea irritable bowel syndrome. *Pol Merkur Lek Organ Pol Tow Lek* 2014;36: 307–10.
34. Lin H. C. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA*. 2004. Aug 18; 292(7): 852–8.
35. Lisowska A, Pogorzelski A, Oracz G, Skorupa W, Cofta S, Socha J, et al. Small intestine bacterial overgrowth and fat digestion and absorption in cystic fibrosis patients. *Acta Sci Pol Technol Aliment* 2010;9:477–83.
36. Lisowska A, Wo' jtowicz J, Walkowiak J. Small intestine bacterial overgrowth is frequent in cystic fibrosis: combined hydrogen and methane measurements are required for its detection. *Acta Biochim Pol* 2009;56:631–4.
37. Lisowska A, Pogorzelski A, Oracz G, Siuda K, Skorupa W, Rachel M, et al. Oral antibiotic therapy improves fat absorption in cystic fibrosis patients with small intestine bacterial overgrowth. *J Cyst Fibros* 2011;10:418–21.
38. Lombardo L., Foti M., Ruggia O., Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010.Jun;8(6): 504–8.
39. Madrid AM, Ponichik J, Quera R, Defilippi C. Small intestinal clustered contractions and bacterial overgrowth: a frequent finding in obese patients. *Dig Dis Sci* 2011;56:155–60.
40. Miazga A. et al. / *Advances in Medical Sciences* 60 (2015) 118–124
41. Mitchell DM, Henao MP, Finkelstein JS, Burnett-Bowie S-AM. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in healthy adults. *Endocr Pract* 2012;18: 914–23.
42. Ojetti V, Pitocco D, Scarpellini E, Zaccardi F, Scaldaferrri F, Gigante G, et al. Small bowel bacterial overgrowth and type 1 diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13:419–23.
43. Pande C., Kumar A., Sarin S. K. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease *Aliment Pharmacol Ther.* 2009. Jun 15; 29(12): 1273–81.
44. Park JS, Yu JH, Lim HC, Kim JH, Yoon YH, Park HJ, et al. Usefulness of lactulose breath test for the prediction of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome. *Korean J Gastroenterol Taehan Sohwagi Hakhoe Chi* 2010;56:242–8.
45. Parodi A, Sessarego M, Greco A, Bazzica M, Filaci G, Setti M, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients suffering from scleroderma: clinical effectiveness of its eradication. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1257–62.
46. Pimentel M. Evaluating a bacterial hypothesis in IBS using a modification of Koch's postulates: part 1. *Am J Gastroenterol* 2010;105:718–21.
47. Pimentel M, Mayer AG, Park S, Chow EJ, Hasan A, Kong Y. Methane production during lactulose breath test is associated with gastrointestinal disease presentation. *Dig Dis Sci*. 2003;48:86–92.

48. Pylaris E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Tzivras D, Kousoulas V, Barbatzas C, Pimentel M. The prevalence of overgrowth by aerobic bacteria in the small intestine by small bowel culture: relationship with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2012;57:1321–9.
49. Rana SV, Sharma S, Kaur J, Sinha SK, Singh K. Comparison of lactulose and glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Digestion* 2012;85:243–7.
50. Rana S, Bhansali A, Bhadada S, Sharma S, Kaur J, Singh K. Orocecal transit time and small intestinal bacterial overgrowth in type 2 diabetes patients from North India. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:1115–20.
51. Rana SV, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Orocecal Transit Time in Patients of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* (2013) 58:2594–2598.
52. Rana SV, et al. Relationship of cytokines, oxidative stress and GI motility with bacterial overgrowth in ulcerative colitis patients. *J Crohns Colitis* (2014).
53. Ratnaparkhi SK, Ellington TG, O'Neill M-T, Umar SB, Harris LA, Foxx-Orenstein AE, et al. Proton pump inhibitor therapy use does not predispose to small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol* 2012;107:730–5.
54. Romond M-B, Colavizza M, Romond PC, Bezirtzoglou E. Selective decontamination by antimicrobials during long term treatment: perspectives for saving host indigenous microbiota. *Anaerobe* 2011;17:468–73.
55. Sachdeva S, Rawat AK, Reddy RS, Puri AS. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in irritable bowel syndrome: frequency and predictors. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(Suppl. 3):135–8.
56. Sachdev AH, Pimentel M. Gastrointestinal bacterial overgrowth: pathogenesis and clinical significance. *Ther Adv Chronic Dis* 2013;4:223–31.
57. Schommer K, Reljic D, Baertsch P, Sauer P. Gastrointestinal complaints in runners are not due to small intestinal bacterial overgrowth. *J Negat Results Biomed* 2011;10:8.
58. Singh, V. V., Toskes, P.P. Small Bowel Bacterial Overgrowth: Presentation, Diagnosis, and Treatment // *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2004; 7 (1): 19–28.
59. Shah ED, Basseri RJ, Chong K, Pimentel M. Abnormal breath testing in IBS: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2010;55:2441–9.
60. Spiegel BMR. Questioning the bacterial overgrowth hypothesis of irritable bowel syndrome: an epidemiologic and evolutionary perspective. *Clin Gastro-enterol Hepatol* 2011;9:461–9. quiz e59.
61. Tarnopolsky MA, Pearce E, Matteliano A, James C, Armstrong D. Bacterial overgrowth syndrome in myotonic muscular dystrophy is potentially treatable. *Muscle Nerve* 2010;42:853–5.
62. Shanab AA, Scully P, Crosbie O, Buckley M, O'Mahony L, Shanahan F, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8. *Dig Dis Sci* 2011;56:1524–34.
63. Weinstock LB, Walters AS. Restless legs syndrome is associated with irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth. *Sleep Med* 2011;12:610–3.
64. Wilder-Smith CH, Materna A, Wermelinger C, Schuler J. Fructose and lactose intolerance and malabsorption testing: the relationship with symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:1074–83.
65. Yakoob J, Abbas Z, Khan R, Hamid S, Awan S, Jafri W. Small intestinal bacterial overgrowth and lactose intolerance contribute to irritable bowel syndrome symptomatology in Pakistan. *Saudi J Gastroenterol* 2011;17:371–5.
66. Zhao J, Fox M, Cong Y, Chu H, Shang Y, Fried M, et al. Lactose intolerance in patients with chronic functional diarrhoea: the role of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:892–900.
67. Zoetendal EG, Raes J, van den Bogert B, Arumugam M, Boonink CCGM, Troost FJ, et al. The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates. *ISME J* 2012;6:1415–26.