

На правах рукописи

ЛОГИНОВ Владимир Алексеевич

**СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА У
БОЛЬНЫХ СО СНИЖЕННОЙ КИСЛОТОПРОДУЦИРУЮЩЕЙ
ФУНКЦИЕЙ ЖЕЛУДКА (КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ,
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ)**

14.01.04 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Москва – 2015

Работа выполнена на кафедре терапии и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Минушкин Олег Николаевич

Официальные оппоненты: **Парфенов Асфольд Иванович,**
доктор медицинских наук, профессор,
Московский клинический научно-
практический Центр НИИ
гастроэнтерологии, заведующий научно-
исследовательским отделом патологии
кишечника

Яковенко Эмилия Прохоровна,
доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ
ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра
гастроэнтерологии и диетологии Факультета
дополнительного профессионального
образования

Ведущая организация: ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ.

Защита диссертации состоится « 15 » июня 2015 г. в 14.00 на заседании диссертационного совета (Д 121.001.01) при ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ по адресу: 109012, Москва, Большой Черкасский пер., д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 21, и на сайте www.unmc.su.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор



Ардатская Мария Дмитриевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

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 синдромом хронической диареи и малабсорбцией (Маев И.В., 2007; Белоусова Е.А., 2009).

Одной из основных причин возникновения СИБР может быть ахлоргидрия любого происхождения. Данные об этой проблеме противоречивы, ряд исследователей отрицают связь длительного приема ингибиторов протонной помпы и с развитием синдрома избыточного бактериального роста (Ratuapli S.K. et al., 2012). Напротив, по данным других зарубежных исследователей, 30-50% пациентов, длительно принимавших ингибиторы протонной помпы (ИПП), страдают СИБР (Lombardo L. et al., 2010; Theisen J. et al., 2000). Кроме того, в литературе фактически нет данных о частоте развития СИБР при атрофическом гастрите со сниженной кислотообразующей функцией желудка.

«Золотым стандартом» диагностики СИБР является посев микрофлоры. Для этого необходима аспирация содержимого тонкой кишки с посевом аспирата. Но бактериологическое исследование имеет ряд издержек, в т.ч. трудности анаэробного культивирования, вероятность получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов, требующих многократных уточнений.

На сегодняшний день наиболее диагностически ценными являются водородные дыхательные тесты (ВДТ), позволяющие определить концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе.

Использование водородного дыхательного теста с лактулозой имеет ряд преимуществ: неограниченный доступ к бактериям всех отделов пищеварительного тракта; высокую корреляцию между скоростью продукции

водорода в пищеварительном тракте и скоростью выделения водорода легкими; четкое разграничение метаболической активности бактерий хозяина.

Однако, отдельные аспекты методики проведения водородных тестов не стандартизированы, имеются различные данные о специфичности и чувствительности водородных дыхательных тестов (Белоусова Е.А. 2009; Передерий В.Г. 2010; Е.Ю.Плотникова 2013), также проведение ВДТ не дает представления о родовом составе микрофлоры.

Определить состав флоры, составляющей биотоп макроорганизма и ее активность позволяет получившее широкое распространение исследование короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в различных биологических субстратах методом газожидкостного хроматографического анализа. Данный способ обладает высокой чувствительностью и специфичностью в отношении верификации родовой принадлежности микроорганизмов, простотой воспроизведения, возможностью быстрого получения данных (Ардатская М.Д., Иконников Н.С., Минушкин О.Н., 2006).

Однако, систематического исследования метаболитов микрофлоры в дуоденальном содержимом, характеризующих изменение состояния микрофлоры у данной категории больных не проводилось.

Для коррекции СИБР применяются различные группы фармакологических средств: антибактериальные препараты, про- и пребиотики (Белоусова Е.А. 2009; Лоранская И.Д. 2013), однако эффективность средств различна и отсутствуют данные о возможности дифференцированного выбора препарата для коррекции СИБР.

Таким образом, на сегодняшний момент отсутствуют данные о сроках формирования СИБР на фоне длительной кислотосупрессивной терапии, о частоте и характере жалоб, также отсутствует единое мнение по отношению к диагностике и лечебной коррекции СИБР у данной категории больных, что делает сегодня данную проблему актуальной.

Цель исследования — изучить состояние микробиоценоза тонкой кишки у больных с заболеваниями верхних отделов ЖКТ, сопровождающихся снижением

желудочной секреции, либо получающих кислотосупрессивную терапию. Разработать алгоритм диагностики и лечения нарушений микробиоценоза тонкой кишки у данной категории больных.

Задачи исследования

1. Изучить: клинические проявления у больных хроническим гастритом со сниженной кислотообразующей функцией желудка и у больных, получающих антисекреторную терапию; оценить состояние микробиоценоза верхних отделов тонкой кишки у больных хроническим гастритом со сниженной кислотообразующей функцией желудка и у больных, получающих антисекреторную терапию.

2. Изучить содержание и профиль короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в дуоденальном содержимом и кале у изучаемых групп больных.

3. Сопоставить результаты водородного дыхательного теста и данные исследования КЖК в дуоденальном содержимом; определить чувствительность и специфичность методов и возможность их использования для диагностики нарушений микробиоценоза тонкой кишки.

4. Оценить эффективность коррекции СИБР с использованием препаратов различных фармацевтических групп.

5. Разработать алгоритм диагностики и лечебной коррекции СИБР у больных атрофическим гастритом со снижением кислотообразующей функцией желудка и у больных, получающих антисекреторную терапию.

Научная новизна исследования

Впервые изучено состояние микрофлоры тонкой кишки у пациентов хроническим гастритом со сниженной кислотообразующей функцией желудка, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне длительной антисекреторной терапии, и установлена высокая частота развития СИБР, зависящая от степени выраженности атрофии, длительности анамнеза хронического гастрита и срока приема ИПП.

Впервые проведен анализ спектра и частоты клинических проявлений СИБР у больных хроническим гастритом со сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка и у больных, длительно принимающих ИПП.

Проведено систематическое исследование КЖК в различных биосубстратах, установлено повышение их абсолютной концентрации и изменение качественного состава в дуоденальном содержимом, свидетельствующее о повышении активности и численности в основном анаэробных микроорганизмов. Впервые проведено изучение информативности различных методов верификации СИБР у данной категории больных, и установлена более высокая чувствительность и специфичность исследования КЖК в различных биосубстратах по сравнению с ВДТ.

Впервые оценена эффективность микробиологической коррекции тонкой кишки у больных ХГ со сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка и у больных на фоне длительного приема ИПП различными препаратами. Установлена высокая эффективность рифаксимины в коррекции СИБР средней и тяжелой степени, а также эффективность комбинированного препарата, содержащего активные метаболиты *V. Subtilis*, сорбенты и пробиотик (Бактистатин) для коррекции СИБР легкой степени.

Практическая значимость работы

Разработан алгоритм диагностики и лечения нарушений микробиоценоза тонкой кишки у пациентов хроническим гастритом со сниженной кислотообразующей функцией желудка и пациентов на фоне антисекреторной терапии; доказана целесообразность сочетанного использования ВДТ и исследования метаболитов микрофлоры КЖК для диагностики СИБР и контроля эффективности лечения. Показана необходимость использования невсасывающегося антибиотика рифаксимины для лечения СИБР средней и тяжелой степени и комбинированного препарата Бактистатина для лечения СИБР легкой степени.

Внедрение результатов в практику

Материалы диссертации используются в учебных программах на кафедре терапии и гастроэнтерологии ФГБУ УНМЦ МЦ УД Президента РФ при чтении лекций в рамках циклов усовершенствования врачей.

Результаты работы внедрены в практику лечебных учреждений Медицинского Центра Управления делами Президента РФ, 51 Городской клинической больницы.

Личный вклад автора

В процессе работы над диссертацией автором лично проанализирована современная литература по изучаемой проблеме, сформулированы цели и задачи научной работы, разработаны дизайн исследования и первичная карта обследования. Автор лично проводил подбор и лечение пациентов, а также контроль эффективности терапии во время стационарного лечения и на амбулаторном этапе исследования, выполнял водородный дыхательный тест, проводил исследование КЖК методом ГЖХ-анализа. Автором проведены анализ и статистическая обработка данных, интерпретация полученного материала, подготовлены публикации по выполненной работе, сформулированы основные положения и выводы диссертационной работы, разработаны практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных ХГ и больных длительно получающих ИПП отчается высокая частота клинических проявлений СИБР, которая увеличивается с удлинением анамнеза, увеличением выраженности атрофии и длительности приема ИПП, и в большинстве случаев подтверждается ВДТ.

2. Исследование КЖК в дуоденальном содержимом у больных с клиническими проявлениями СИБР в тонкой кишке характеризуется увеличением абсолютной концентрации КЖК в дуоденальном содержимом, доминированием в профиле пропионовой и масляной кислот, что свидетельствует о повышении численности и активности микроорганизмов в тонкой кишке.

3. Чувствительность и специфичность ВДТ составляет 78,8% и 75% соответственно, КЖК – 91,1% и 91,6% соответственно, что доказывает

целесообразность дополнения методики ВДТ исследованием метаболитов микрофлоры в дуоденальном содержимом.

4. Рифаксимин является эффективным средством для коррекции СИБР средней и тяжелой степени, для профилактики и коррекции СИБР легкой степени может быть использован препарат Бактистатин.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Область диссертационного исследования Логинова В.А. включает разработку тактики ведения больных со сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка и получающих длительную терапию ингибиторами протонной помпы с целью повышения эффективности диагностики, лечения и профилактики синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке и соответствует паспорту специальности 14.01.04 – Внутренние болезни. Медицинские науки.

Апробация работы состоялась на заседании кафедры терапии и гастроэнтерологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ, протокол № 72 от 04.03.2015.

По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 5 в рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 3 глав, включающих обзор литературы, клиническую характеристику обследованных больных и методы исследования, главы собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 132 страницах машинописного текста, содержит 24 таблицы, 25 рисунков. Библиография включает 148 литературных источников, из них 97 иностранных. Исследование иллюстрировано 2 клиническими наблюдениями.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В ходе работы было обследовано 100 больных, рандомизированных на 2 группы: первую группу составили 40 больных (11 (27,5 %) мужчин и 29 (72,5 %) женщин, средний возраст составил 69 ± 18 лет) страдающих хроническим гастритом (с атрофией тела желудка) со сниженной кислотообразующей функцией. Диагноз верифицирован морфологическим исследованием биоптатов

СО тела желудка и проведением **pH-метрии**, при которой значение рН составило $4,7 \pm 0,4$. Длительность анамнеза заболевания составила $6,5 \pm 1,1$ лет; вторую - 60 больных ГЭРБ, находившихся под наблюдением на протяжении 18 месяцев (32 (53,3 %) мужчины, 28 (46,7 %) женщин; средний возраст составил 58 ± 12 лет), страдающих эрозивной формой ГЭРБ, принимавших ИПП (из них 30 (50 %) человек получали пантопразол; 24 (40 %) человека – омепразол; 6 (10 %) человек – эзомепразол в дозе 20 мг 2 раза в сутки с достижением целевых значений рН $4,6 \pm 0,29$ ед.). Длительность приема ИПП составила 17 ± 6 мес.

«Контрольная группа» – 30 практически здоровых лиц, привлеченных для отработки параметров КЖК (15 мужчин и 15 женщин, средний возраст 43 ± 12 лет).

В исследование включались больные, у которых на фоне адекватной терапии основного заболевания возникали неспецифические для основного заболевания жалобы: вздутие живота, диарея, дискомфорт и боли в животе.

Клинические методы исследования включали сбор жалоб и оценка их интенсивности по 10-бальной шкале ВАШ, анамнеза основного заболевания и физикальный осмотр. Лабораторное обследование включало клинический анализ крови; мочи; биохимическое исследование крови; исследование крови на наличие маркеров вирусных гепатитов В и С.

Инструментальные методы: эзофагогастродуоденоскопия с проведением **эндоскопической pH-метрии** и забором биоптатов СО желудка. Морфологическое исследование биопсионного материала осуществлялось в патологоанатомическом отделении ГКБ № 51.

Для верификации СИБР всем пациентам проводился водородный дыхательный тест с использованием анализатора Gastrolyzer с нагрузкой лактулозой.

Исследование КЖК в биологических субстратах (дуоденальном содержимом и кале) проводили методом газожидкостного хроматографического анализа (ГЖХ-анализа) (Патент РФ на изобретение № 2220755 «Способ разделения смеси жирных кислот фракции C2-C6 методом газожидкостной хроматографии», авт. Ардатская М.Д., Иконников Н.С., Минушкин О.Н., 2002)

Согласно характеру терапевтической коррекции СИБР, больные были разделены на 2 группы: 32 пациента ХГ и ГЭРБ со средней и тяжелой степенью СИБР получали невсасывающийся антибиотик рифаксимин в дозе 800 мг/сутки в течение 7 дней и 28 пациентов ХГ и ГЭРБ со слабой степенью выраженности СИБР, получавшие комплексный препарат, содержащий активные метаболиты *V. Subtilis*, цеолит и соевую муку в дозе 2 капсулы 3 раза в день – 14 дней.

Критериями оценки эффективности служили: динамика жалоб и их выраженности по шкале ВАШ, динамика результатов ВДТ и содержания и профиля КЖК.

Статистическая обработка результатов исследования: Статистическая обработка результатов проводилась с использованием интегрированной системы статистической обработки и графической визуализации данных STATGRAPHICS и стандартного статистического пакета Microsoft Excel для вероятности 95%.

Для протяженных переменных рассчитывали средние величины, их стандартные отклонения и ошибки ($M \pm m$ для $p < 0,05$). Для сравнения средних показателей КЖК между изучаемыми группами и подтверждения их достоверности использовали линейный регрессионный анализ с вычислением доверительных интервалов угла наклона (а) и свободного члена (b) в уравнениях регрессии. Расчет линейной регрессии производился по формуле: $y = a(\pm Sa) + b(\pm Sb) x$, где Sa и Sb стандартная ошибка оценивания. Также был рассчитан множественный коэффициент детерминации R², что позволило получить количественную оценку характера и достоверности полученных данных. Рассчитывали чувствительность и специфичность применяемых методов.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка характера и частоты жалоб у пациентов ХГ и ГЭРБ на фоне длительного приема ИПП.

Характер и частота жалоб у пациентов ХГ представлены на рис.1, из которого видно, что преобладали жалобы на вздутие живота – 60%; жалобы на

диарею, дискомфорт и боли внизу живота предъявляли 45% и 30% пациентов соответственно.

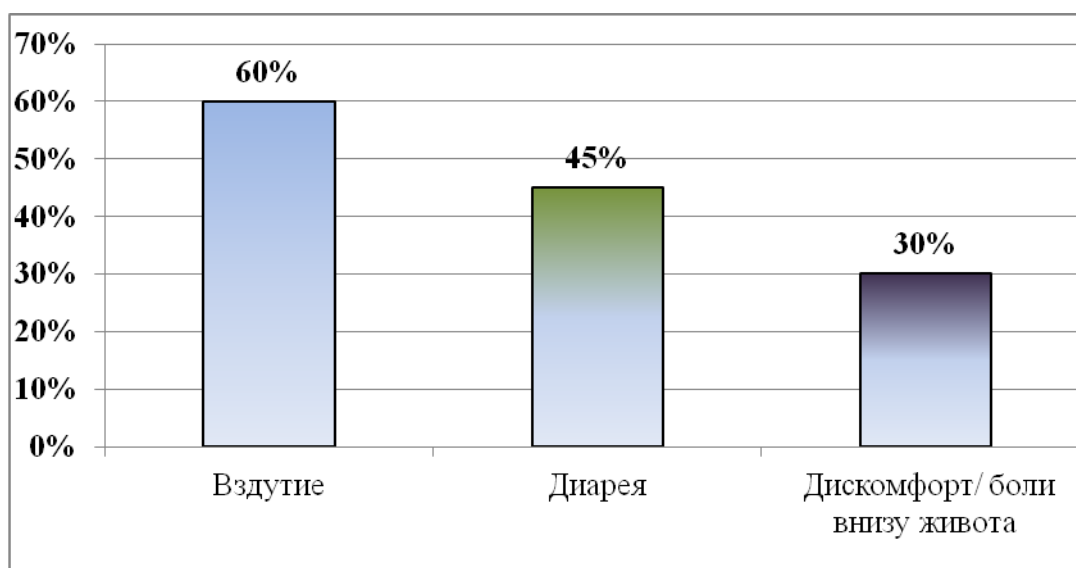


Рисунок 1: Характер и частота жалоб у пациентов ХГ

Характер и частота жалоб у больных ГЭРБ в зависимости от срока приема ИПП, представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы, клинические проявления начинают фиксироваться до 6 мес., частота жалоб нарастает с увеличением времени приема ИПП.

Также нами была проанализирована интенсивность жалоб у больных ХГ с использованием шкалы ВАШ (от 0 до 10 баллов).

Таблица 1. Характер и частота жалоб у больных ГЭРБ, в зависимости от срока приема ИПП (N=60)

Жалобы/ срок приема ИПП	до 6 месяцев		от 6 до 12 месяцев		более 12 месяцев	
	п	%	п	%	N	%
Вздутие живота	8	4,8%	17*	28,3%	35*	58,3%
Диарея	5	8.3%	12	20%	25*	41,7%
Дискомфорт/боли в животе	7	11.7%	18*	30%	38*	63,3%

Примечание:* - $p < 0,05$ – по сравнению показателей между группами по времени приема ИПП.

Выраженность симптомов по шкале ВАШ у пациентов ХГ составила: вздутие живота $7,5 \pm 0,8$; диарея $6,75 \pm 0,9$; дискомфорт/боли в животе $4,2 \pm 0,8$.

Выраженность аналогичных жалоб у пациентов ГЭРБ на фоне длительного приема ИПП составила: 0-6 мес.: вздутие живота $1,7 \pm 0,5$; диарея $1,1 \pm 0,4$;

дискомфорт/боли в животе $0,7 \pm 0,2$; 6-12 мес.: вздутие живота $5 \pm 1,3$; диарея $4,3 \pm 1,2$; дискомфорт/боли в животе $4 \pm 0,7$; более 12 мес.: вздутие живота $6,9 \pm 2,3$; диарея $6,9 \pm 2,1$; дискомфорт/боли в животе $6,1 \pm 1,9$.

Таким образом, из приведенных данных видно, что в обеих группах больных доминировали симптомы диареи и вздутия живота, однако в группе пациентов ГЭРБ также был выражен дискомфорт внизу живота. У пациентов ГЭРБ на фоне приема ИПП частота и выраженность симптомов нарастала с увеличением продолжительности кислотосупрессивной терапии. Это совпадает с данными литературы (Lombardo L., Foti M., Ruggia O., Chiecchio A., 2010).

Частота выявления синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных, длительно принимающих ИПП, и пациентов ХГ со сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка (по результатам ВДТ)

Нами проведено изучение частоты регистрации СИБР у больных ХГ с помощью ВДТ. Полученные данные отображены на рис. 2, из которого видно, что из 40 больных ХГ у 23 человек (57,5%), по результатам ВДТ выявлен СИБР.

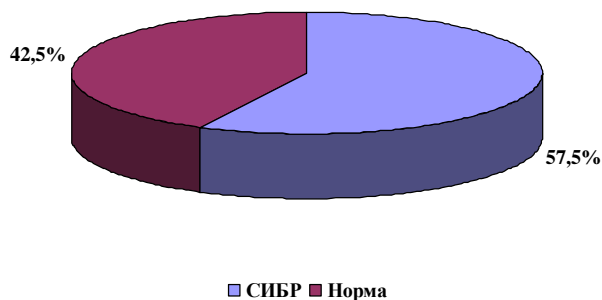


Рисунок 2. Выявленные изменения при ВДТ у больных ХГ

Таблица 2. Распределение больных ХГ с положительным ВДТ по степени повышения уровня водорода в выдыхаемом воздухе (N=23)

Степень повышения водорода в выдыхаемом воздухе	Количество больных N=23 (100%)
1 степень	10 (43,4%)
2 степень	8 (34,9%)
3 степень	5 (21,7%)

Все пациенты с положительным результатом ВДТ были разделены в зависимости от степени повышения водорода в выдыхаемом воздухе, полученные данные приведены в табл. 2.

Как видно из таблицы, наибольшее количество пациентов ХГ с положительным ВДТ (43,4%) имело 1 степень повышения концентрации водорода в выдыхаемом воздухе, 2 и 3 степень – 34,9% и 21,7% соответственно.

У всех пациентов было изучено состояние СОЖ для уточнения степени выраженности атрофии. В исследуемой группе преобладали пациенты с 1ой степенью атрофии – 18 (45%) человек, вторая и третья степень атрофии составили 14 (35%) и 8 (20%) человек соответственно.

Мы провели оценку зависимости степени атрофии и результатов ВДТ, полученные данные изображены на рис. 3

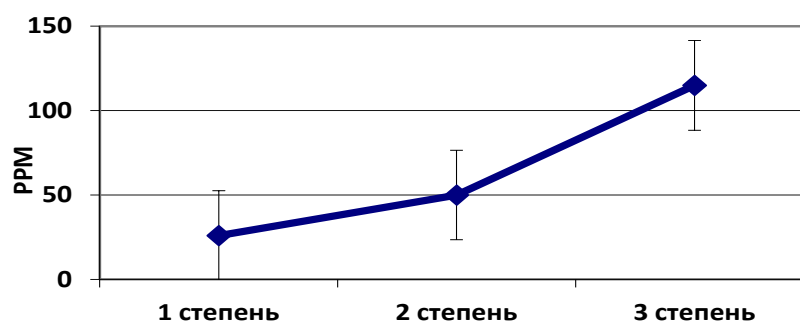


Рисунок 3. Распределение больных ХГ (N=23) по степени повышения уровня водорода в выдыхаемом воздухе в зависимости от степени атрофии СОЖ

Анализируя полученные данные, можно заключить, что степень атрофии СОЖ и угнетение кислотопродуцирующей функции желудка увеличивает степень выраженности СИБР, проявляющуюся повышением содержания водорода в выдыхаемом воздухе.

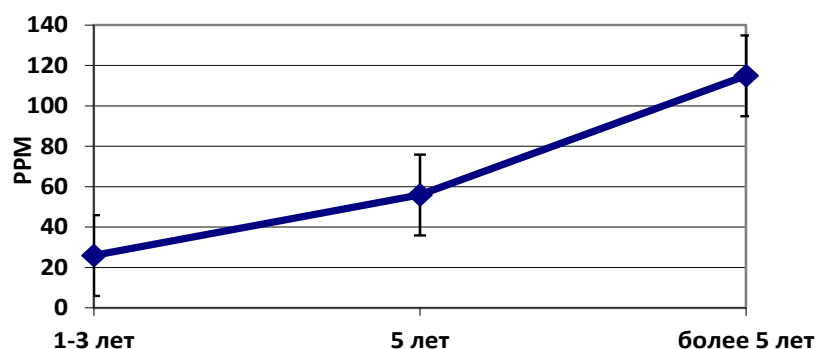


Рисунок 4. Распределение больных ХГ (N=23) по степени повышения уровня водорода в выдыхаемом воздухе в зависимости от длительности анамнеза.

Мы провели оценку зависимости длительности анамнеза ХГ и результатов ВДТ, полученные данные изображены на рис. 4, из которого видно, что с появлением и развитием атрофии слизистой и снижением кислотопродуцирующей функции частота и тяжесть СИБР нарастает.

Нами изучена частота регистрации СИБР с помощью ВДТ у больных ГЭРБ на фоне длительного приема ИПП в разные сроки терапии (табл. 4). Отмечено, что частота выявления СИБР увеличивается со временем приема ИПП.

Таблица 4. Частота регистрации СИБР на разных сроках приема ИПП (N=60)

Срок приема ИПП	До 6 месяцев	От 6 до 12 месяцев	Более 12 месяцев
Наличие СИБР	5 человек (8,3%)	13 человек (21,7%)*	37 человек (61,6%)*

Примечание: * - $p < 0,05$ – по сравнению показателей между группами по времени приема ИПП

Распределение больных ГЭРБ, в зависимости от степени повышения ВДТ и срока приема ИПП представлено в табл. 5.

Таблица 5. Распределение больных ГЭРБ, в зависимости от степени повышения ВДТ и срока приема ИПП (N=37)

Степень/ Сроки	До 6 месяцев		От 6 до 12 месяцев		Более 12 месяцев	
	n	%	n	%	N	%
1 степень	4	10,8%	7	18,9%*	18	48,6%*
2 степень	1	2,7%	4	10,8%*	12	32,5%*
3 степень	-	-	2	5,4%*	7	18,9%*
Итого	5	13,5%	13	35,1%*	37	100%*

Примечание: * $p < 0,05$ – по сравнению показателей между группами по времени приема ИПП

Как видно из таблицы, мы отметили увеличение количества пациентов с более выраженной степенью повышения градиента водорода в выдыхаемом воздухе с увеличением срока приема ИПП.

Анализ данных, представленных в данном разделе, показывает, что увеличение длительности анамнеза и степени выраженности атрофии СОЖ у больных ХГ, а также длительный прием ИПП сопутствует увеличению частоты и выраженности СИБР у этих категорий пациентов, что совпадает с данными литературы (Lombardo L., Foti M., Ruggia O., Chiecchio A., 2010).

Результаты изучения короткоцепочечных жирных кислот в дуоденальном содержимом и кале у изучаемых групп больных.

Результаты изучения абсолютной концентрации КЖК, относительного содержания С2-С4 (уксусной, пропионовой, масляной) кислот (т.е. долевого участия кислоты в общем пуле кислот с длиной цепью атомов углерода С2-С4: $pC_n = C_n / (C_2 + C_3 + C_4)$) и значений анаэробного индекса (АИ)¹, отражающего окислительно-восстановительный потенциал внутриполостной среды, в дуоденальном содержимом у больных на фоне терапии ИПП в зависимости от длительности приема и у больных ХГ со сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка представлены в табл. 6. У больных, получавших ИПП, отмечается достоверное повышение абсолютной концентрации КЖК по сравнению с нормой, наиболее выраженное в подгруппе больных, принимающих ИПП более 12 месяцев. Аналогичная картина наблюдается и у больных ХГ по сравнению с нормой.

Результаты изучения профиля С2-С4 кислот демонстрируют достоверное повышение относительного содержания пропионовой (С3) и масляной (С4) кислот при снижении содержания уксусной (С2) кислоты у больных получавших ИПП и ХГ по сравнению с нормой. Причем более выраженные изменения в профиле кислот констатируются также в группе больных, принимающих ИПП более 12 месяцев.

¹ АИ – отношение суммы концентраций (С) восстановленных кислот к менее восстановленным: (С пропионовая+С масляная)/С уксусная (Гунзалус И., Стайнер Р., 1963).

Значения АИ в группе ГЭРБ и ХГ смещаются в область более отрицательных значений по сравнению с нормой, при этом наиболее значимые отклонения АИ выявляются в группе больных ГЭРБ, принимающих ИПП более 12 месяцев.

Выявленные изменения параметров КЖК указывают на увеличение численности и активизацию микроорганизмов в тонкой кишке, в основном представителей анаэробной флоры, родов пропионибактерий, фузобактерий, клостридий, являющихся продуцентами данных кислот (Готтшалк Г., 1982; Ардатская М.Д., 2003), при чем усугубление выявленных изменений происходит с увеличением длительности приема ИПП.

Результаты изучения аналогичных показателей КЖК в дуоденальном содержимом у больных ХГ и получавших ИПП с *наличием клинических проявлений СИБР в зависимости от результата ВДТ (+/-)* представлены в табл. 7, из которой видно, что у больных обеих подгрупп отмечается достоверное повышение абсолютной концентрации КЖК по сравнению с нормой, однако эти показатели более выражены в подгруппе больных с наличием клинических проявлений.

Результаты относительного содержания С2-С4 кислот демонстрируют разнонаправленные изменения в зависимости от результатов ВДТ.

При положительном результате ВДТ отмечается достоверное, по сравнению с нормой, повышение относительного содержания пропионовой и масляной кислот при снижении содержания уксусной кислоты. У подгруппы больных с наличием клинических проявлений, но с отрицательным результатом ВДТ, отмечается повышение относительного содержания уксусной и, в большей степени, пропионовой кислот при снижении относительного содержания масляной кислоты.

Значения АИ при положительном результате ВДТ смещены в область более отрицательных значений по сравнению с нормой, при отрицательных значениях ВДТ – практически не изменены, с тенденцией смещения в область слабоотрицательных значений.

Таблица 6. Результаты исследования абсолютной концентрации КЖК (С2-С6) (мг/г), относительного содержания С2-С4 кислот; значений анаэробных индексов (АИ) в дуоденальном содержимом у больных ГЭРБ на фоне приема ИПП в зависимости от длительности приема и у больных ХГ (атрофическим) со сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка.

ГРУППЫ	Е (мг/г)	Уксусная кислота С2 (ед.)	Пропионовая кислота С3 (ед.)	Масляная кислота С4 (ед.)	АИ (ед.)
Норма	0,074±0,004	0,739±0,006	0,149±0,003	0,112±0,002	-0,353(±0,011)
ГЭРБ (0-6 мес.)	0,082±0,010	0,721±0,012	0,156±0,011	0,123±0,010	-0,387 (±0,021)
ГЭРБ (6-12 мес.)	0,101±0,019*	0,701±0,014*	0,165±0,012*	0,134±0,010*	-0,426(±0,025)*
ГЭРБ (> 12 мес.)	0,125±0,031*,**	0,689±0,016*,**	0,171±0,012*,**	0,140±0,011*,**	- 0,451(±0,029)*,**
ХГ	0,095±0,021*	0,694±0,012*	0,170±0,010*	0,136±0,008*	-0,441 (±0,019)*

Таблица 7. Результаты исследования абсолютной концентрации КЖК (С2-С6) (мг/г), относительного содержания С2-С4 кислот, анаэробных индексов (АИ) в дуоденальном содержимом у больных ХГ и ГЭРБ с наличием клинических проявлений СИБР в зависимости от результата ВДТ (+/-).

ГРУППЫ	Е (мг/г)	Уксусная кислота С2 (ед.)	Пропионовая кислота С3 (ед.)	Масляная кислота С4 (ед.)	АИ (ед.)
Норма	0,074±0,004	0,739±0,006	0,149±0,003	0,112±0,002	-0,353(±0,011)
Клиника «+» /ВДТ «+»	0,132±0,028* **	0,671±0,017* **	0,180±0,011* **	0,149±0,010*	-0,490 (±0,031)* **
Клиника«+»/ВДТ «->»	0,109±0,021*	0,753±0,011**	0,169±0,010* **	0,079±0,009* **	-0,329±0,019**

Примечание: *p<0,05 – по сравнению показателей с нормой, ** p<0,05- по сравнению показателей между группами

Таким образом, нами выявлено 2 типа изменений содержания и профиля КЖК в зависимости от результатов ВДТ при общем наличии клинических проявлений. Первый тип характеризуется повышением продукции КЖК с доминированием в профиле долей пропионовой и масляной кислот. Второй тип брожения (доминирование в профиле С2-С4 в основном пропионовой кислоты) - пропионовокислый, при котором выделения водорода не происходит (Готтшалк Г., 1982). Это диктует необходимость применения не только ВДТ, но и исследования метаболитов микрофлоры (КЖК) для более точной диагностики избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

Нами были изучены параметры КЖК в дуоденальном содержимом и кале у больных ХГ и получавших ИПП с положительным результатом водородного дыхательного теста *в зависимости от времени регистрации прироста концентрации водорода.*

При регистрации прироста концентрации водорода в выдыхаемом воздухе до 60 минут достоверные изменения параметров КЖК отмечены в дуоденальном содержимом и кале, и заключаются в повышении абсолютной концентрации КЖК (С2-С6) до $0,129 \pm 0,030$ мг/г и $15,49 \pm 2,14$ до мг/г соответственно, доминировании в профиле С2-С4 кислот долей пропионовой ($0,176 \pm 0,012$ ед. и $0,285 \pm 0,016$ ед. соответственно) и масляной ($0,142 \pm 0,010$ ед. и $0,249 \pm 0,012$ ед. соответственно) кислот при снижении доли уксусной кислоты ($0,682 \pm 0,017$ ед. и $0,466 \pm 0,021$ ед. соответственно) и отклонении значений АИ в область резкоотрицательных значений. ($-0,466 (\pm 0,024)$ ед. и $-1,146 (\pm 0,051)$ ед. соответственно) ($p < 0,05$).

При регистрации прироста концентрации водорода в выдыхаемом воздухе после 60 минут достоверные изменения параметров КЖК отмечаются только в кале, и имеют аналогичный характер сдвигов: $E (C2-C6) = 12,81 \pm 1,99$ мг/г, $pC2 = 0,530 \pm 0,016$ ед., $pC3 = 0,244 \pm 0,014$ ед., $pC4 = 0,226 \pm 0,011$ ед., $AI = -0,887 (\pm 0,044)$ ед. ($p < 0,05$ между группами)

Таким образом, при наличии избыточного бактериального роста в проксимальных отделах тонкой кишки фиксируются наиболее значимые

изменения параметров КЖК как в дуоденальном содержимом, так и в кале; при избыточном заселении микроорганизмами преимущественно дистальных отделов изменения параметров КЖК наблюдаются в основном в кале.

Чувствительность и специфичность исследования КЖК и ВДТ для диагностики СИБР у исследуемых групп больных.

Нами были рассчитаны чувствительность и специфичность исследования КЖК и ВДТ для диагностики СИБР у исследуемых групп больных (за 100% чувствительности и специфичности принимали всю совокупность положительных результатов: клинические проявления, данные ВДТ и изменения содержания и профиля КЖК).

Чувствительность и специфичность исследования КЖК составили: $(164/180)=91,1\%$ и $(55/60)=91,6\%$ соответственно, тогда как исследование ВДТ $(142/180)=78,8\%$ и $(45/60)=75\%$ соответственно.

В соответствии с поставленными задачами у больных изученных групп, исследована эффективность антибактериального препарата рифаксими́на и комбинированного препарата Бактистатин, в зависимости от степени выраженности СИБР, которая оценивалась по степени повышения водорода и выраженности изменений параметров КЖК.

Таким образом, 32 пациента (19 пациентов, получавших ИПП, и 13 пациентов ХГ) со второй и третьей степенью повышения ВДТ и выраженными изменениями параметров КЖК получали в качестве терапии Альфа Нормикс в суточной дозе 800 мг, а 28 пациентов (18 пациентов, получавших ИПП, и 10 пациентов ХГ) с первой степенью повышения ВДТ и менее выраженными изменениями параметров КЖК получали в качестве терапии комбинированный препарат Бактистатин.

Оценка клинической эффективности терапии СИБР средней и тяжелой степени рифаксими́ном у больных ГЭРБ, длительно принимающих ИПП, и больных ХГ.

Динамика жалоб у пациентов с СИБР средней и тяжелой степени представлена в табл. 8.

Таблица 8 Динамика жалоб у больных ХГ и ГЭРБ с СИБР средней и тяжелой степени на фоне терапии рифаксимином в дозе 800 мг/сутки.

Жалобы	Лечение N=32 (100%)	
	до лечения	после лечения
Метеоризм/Вздутие	32 (100%)	5 (15,6%)*
Диарея	32 (100%)	5 (15,6%)*
Дискомфорт/ Боли в животе	30 (93,8%)	4 (12,5%)*

Примечание:* $p < 0,05$ – по сравнению показателей между группами до и после лечения

Из таблицы видно, что после завершения лечения наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения частоты симптомов.

Нами была проведена оценка динамики выраженности симптомов по шкале ВАШ у больных ХГ и больных длительно принимающих ИПП на фоне лечения Рифаксимином. Выраженность метеоризма уменьшилась с $7,2 \pm 1,5$ баллов до $1,1 \pm 0,2$ баллов, диареи с $6,8 \pm 1,3$ до $1,3 \pm 0,3$ балла, дискомфорта/болей в животе с $5,9 \pm 1,4$ до $1,1 \pm 0,5$ балла ($p < 0,05$).

**Оценка клинической эффективности терапии СИБР легкой степени
Бактистатином у больных ГЭРБ, длительно принимающих ИПП,
и больных ХГ.**

Динамика жалоб у пациентов с СИБР легкой степени представлена в таблице 9. Из таблицы видно, что на фоне терапии Бактистатином у пациентов с легкой степенью СИБР наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения частоты и интенсивности симптомов: до лечения жалобы на боли в области живота предъявляли 6 (21,4%) человек, на метеоризм – 23 (82,1%), на диарею – 19 (67,9%), после лечения боли уменьшились у 3 (10,7%), метеоризм — у 19 (67,9%), диарея — у 17 (60,7%).

Нами была проведена оценка динамики выраженности симптомов по шкале ВАШ у больных ХГ и больных длительно принимающих ИПП на фоне лечения Бактистатином. Выраженность метеоризма уменьшилась с $5,5 \pm 0,24$ баллов до $1,6 \pm 0,2$ балла, диареи с $6,4 \pm 0,29$ до $1,9 \pm 0,2$ балла, дискомфорта/болей в животе с $4,5 \pm 0,24$ до $1,1 \pm 0,1$ балла ($p < 0,05$).

Таблица 9 Динамика жалоб у больных ХГ и ГЭРБ с СИБР легкой степени на фоне терапии Бактистатином.

Жалобы	Лечение N=28 (100%)	
	до лечения	после лечения
Метеоризм/Вздутие	23 (82,1%)	4 (14,3%)*
Диарея	19 (67,9%)	2 (7,1%)*
Дискомфорт/ Боли в животе	6 (21,4%)	3 (10,7%)

Примечание:* $p < 0,05$ – по сравнению показателей между группами до и после лечения.

Оценка динамики результатов ВДТ на фоне лечебной коррекции у больных изучаемых групп в зависимости от степени выраженности СИБР.

Данные, полученные при изучении результатов ВДТ после проведения терапии рифаксимином у пациентов ХГ и ГЭРБ с СИБР средней и тяжелой степени представлены в табл. 10

Таблица 10 Распределение больных ХГ и ГЭРБ по степени повышения уровня водорода в выдыхаемом воздухе до и после лечения рифаксимином.

Степень повышения водорода	Лечение N=32 (100%)	
	до лечения	после лечения
Нормальный показатель	-	24 (75%)*
1 степень	-	4 (12,5%)*
2 степень	20 (62,5%)	4 (12,5%)*
3 степень	12 (37,5%)	-

Примечание:* $p < 0,05$ – по сравнению показателей между группами до и после лечения.

Из таблицы видно, что на фоне проводимого лечения отмечается достоверное увеличение числа больных с нормальным показателем ВДТ и с 1-ой степенью.

Данные, полученные при изучении показателя ВДТ после проведения терапии Бактистатином у пациентов ХГ и ГЭРБ с СИБР легкой степени показаны в табл. 11. Из таблицы видно, что у 20 (71,4%) из 28 больных показатели водородного дыхательного теста нормализовались, у 8 (28,6%) уровни водородного теста не изменились.

Таблица 11 Распределение больных ХГ и ГЭРБ по степени повышения уровня водорода в выдыхаемом воздухе до и после лечения Бактистатином.

Степень повышения водорода	Лечение N=28 (100%)	
	До лечения	После лечения
Нормальный показатель	-	20 (71,4%)*
1 степень	28 (100%)	8 (28,6%)*
2 степень	-	-
3 степень	-	-

Примечание:* $p < 0,05$ – по сравнению показателей между группами до и после лечения.

Оценка содержания и профиля КЖК в дуоденальном содержимом и кале у больных длительно принимающих ИПП и больных ХГ на фоне лечебной коррекции СИБР.

Результаты изучения параметров КЖК в дуоденальном содержимом и кале у больных ХГ и больных длительно принимающих ИПП с СИБР на фоне лечения рифаксимином и комбинированным препаратом Бактистатином представлены в табл. 12, из которой видно, что на фоне лечения отмечается снижение абсолютной концентрации КЖК в изученных биосубстратах, выявлена нормализация профилей С2-С4 кислот в дуоденальном содержимом и кале, смещение значений АИ в сторону нормальных показателей.

Тактика ведения пациентов ХГ и получавших длительную терапию ИПП с СИБР в тонкой кишке.

На основании полученных данных в ходе исследования разработана и рекомендована следующая тактика ведения пациентов (рис 5). Пациентам с ХГ и получающих длительную терапию ИПП, предъявляющим жалобы на диарею, вздутие и абдоминальный дискомфорт, показано проведение ВДТ. При наличии клинических проявлений и отсутствии положительного результата на СИБР, для верификации диагноза рекомендовано проведение исследования содержания и профиля КЖК в дуоденальном содержимом. При верификации СИБР средней и тяжелой степени необходимо назначение рифаксимины в дозе 800 мг/сутки на 7 дней, а при СИБР легкой степени возможно назначение комбинированного препарата активных метаболитов *B.Subtilis* на 14 дней.

Таблица 12 Результаты исследования абсолютной концентрации КЖК (С2-С6) (мг/г), относительного содержания С2-С4 кислот; значений анаэробных индексов в дуоденальном содержимом и кале у больных ХГ и ГЭРБ с СИБР на фоне лечения Альфа Нормиксом (рифаксимин) и комбинированным препаратом Бактистатин.

ГРУППЫ	Субстрат	Е (мг/г)	Уксусная кислота С2 (ед.)	Пропионовая кислота С3 (ед.)	Масляная кислота С4 (ед.)	АИ (ед.)
Норма	Дуоденальное содержимое	0,074±0,004	0,739±0,006	0,149±0,003	0,112±0,002	-0,353(±0,011)
	Кал	10,51±2,50	0,634±0,004	0,189±0,005	0,176±0,004	-0,576(±0,012)
ХГ и ГЭРБ(СИБР) до лечения (Р)	Дуоденальное содержимое	0,131±0,029*	0,675±0,016*	0,181±0,012*	0,144±0,011*	-0,481 (±0,023) *
	Кал	15,21±2,32*	0,475±0,022*	0,282±0,016*	0,243±0,012*	-1,105(±0,049)*
ХГ и ГЭРБ(СИБР) после лечения (Р)	Дуоденальное содержимое	0,075±0,016**	0,721±0,021**	0,158±0,011**	0,121±0,007**	-0,386 (±0,024)**
	Кал	9,45±3,87**	0,610±0,026**	0,201±0,013**	0,189±0,011**	-0,639(±0,024)*
ХГ и ГЭРБ(СИБР) до лечения (Б)	Дуоденальное содержимое	0,096±0,019*	0,709±0,012*	0,162±0,009*	0,129±0,008*	-0,410 (±0,019) *
	Кал	11,45±1,99	0,576±0,019*	0,223±0,013*	0,201±0,011*	-0,736(±0,031)*
ХГ и ГЭРБ(СИБР) после лечения (Б)	Дуоденальное содержимое	0,079±0,014**	0,732±0,021**	0,150±0,010**	0,118±0,006**	-0,367 (±0,021)**
	Кал	8,94±2,85	0,617±0,019**	0,198±0,014**	0,185±0,010**	-0,621(±0,019)*

Примечание: * $p < 0,05$ – по сравнению показателей с нормой, ** $p < 0,05$ - по сравнению показателей на фоне лечения

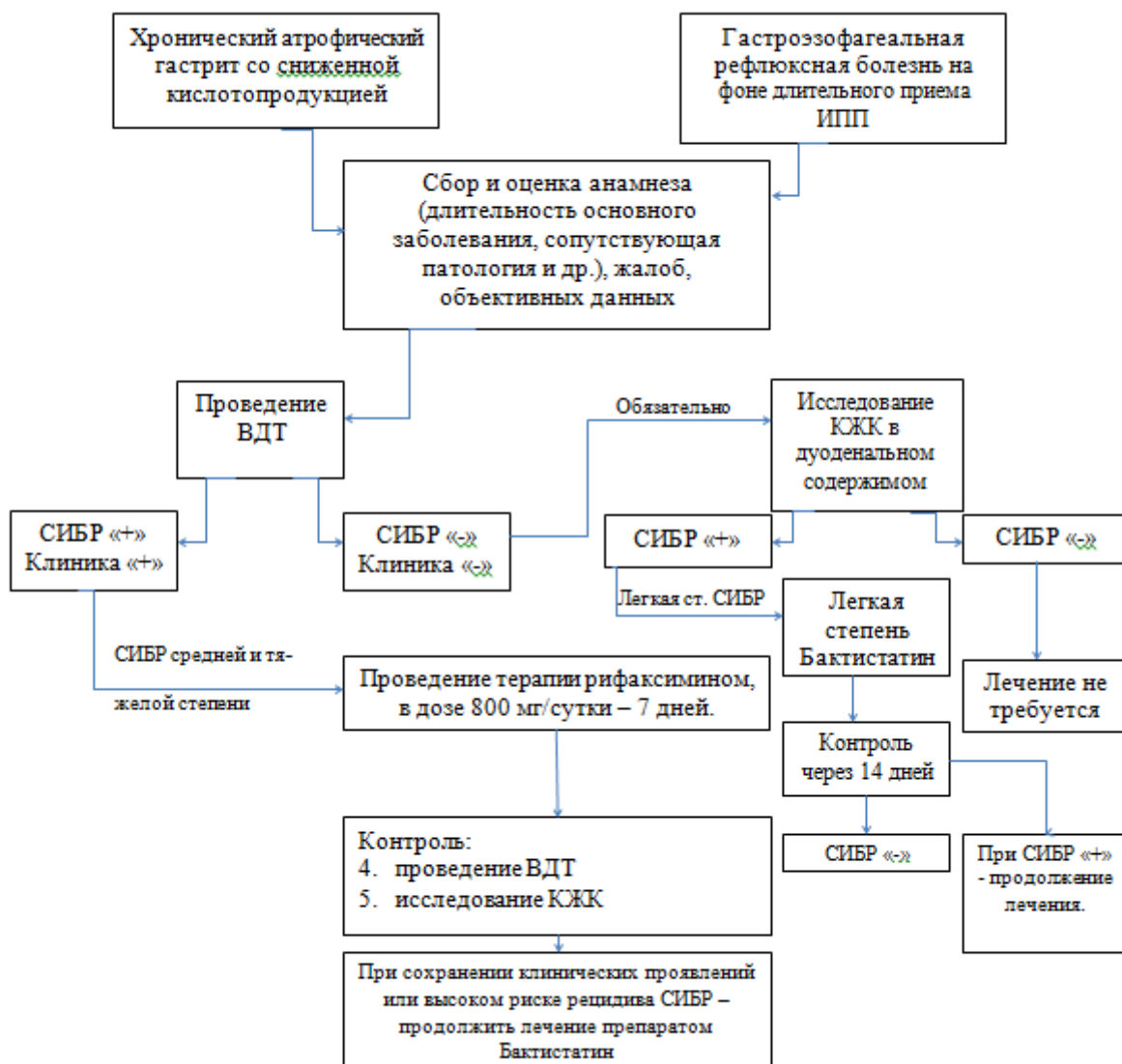


Рисунок 5 Тактика ведения пациентов ХГ и получавших длительную терапию ИПП с СИБР в тонкой кишке

После проведения лечения необходимо выполнение контрольного ВДТ или исследования КЖК. При сохранении жалоб или наличия высокого риска рецидива СИБР – показано продолжение терапии комбинированным препаратом активных метаболитов *V.Subtilis* до 1 месяца.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов ХГ и больных, длительно получавших ИПП, отмечается высокая частота жалоб, связанных с развитием СИБР:

- 1.1. В группе ХГ преобладали жалобы на вздутие живота – 60%; жалобы на диарею и дискомфорт и боли внизу живота предъявляли 45% и 30% пациентов соответственно. В группе больных, длительно получавших ИПП, частота регистрации жалоб зависит от времени приема препаратов: с увеличением срока приема ИПП частота их нарастает. Жалобы на вздутие живота – от 0 до 6 месяцев предъявляли 4,8% пациентов; 6 – 12 месяцев – 28,3%; более 12 месяцев – 58,3%. Жалобы на диарею – 0 – 6 месяцев – предъявляли 8,3%; 6 – 12 месяцев – 20%; более 12 месяцев – 41,7%. Жалобы на дискомфорт/боли в животе – от 0 до 6 месяцев – 11,7%; от 6 до 12 месяцев – 30%; более 12 месяцев – 63,3%:
- 1.2. Наличие СИБР у пациентов ХГ и пациентов, длительно получавших ИПП, подтверждается результатами ВДГ (57,5% и 61,6% соответственно).
2. У исследованных групп больных отмечается достоверное повышение абсолютной концентрации КЖК в дуоденальном содержимом, с доминированием в профиле кислот относительного содержания пропионовой (С3) и масляной (С4) кислот при снижении содержания уксусной (С2) кислоты по сравнению с нормой. Значения АИ в обеих группах смещаются в область более отрицательных значений по сравнению с нормой. Изменение параметров КЖК у пациентов, длительно получающих ИПП, усугубляется с увеличением длительности кислотосупрессивной терапии.
3. Чувствительность и специфичность метода ВДГ для верификации СИБР составила 78,8% и 75% соответственно; исследования КЖК методом ГЖХ-анализа в дуоденальном содержимом - 91,1% и 91,6% соответственно.
4. Клиническая эффективность терапии СИБР у изученных групп больных рифаксимином и комбинированным препаратом, содержащим активные метаболиты *B. Subtilis*, сорбенты и пробиотик подтверждаются

динамикой клинических проявлений, динамикой результатов ВДТ и нормализацией содержания и профиля КЖК в различных биосубстратах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Метод ВДТ является чувствительным и специфичным для верификации СИБР у больных со сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка, его целесообразно использовать для массового обследования больных ХГ с атрофией тела желудка и больных, длительно получающих ИПП, с целью верификации СИБР и определения необходимости проведения антибактериальной терапии, а также предупреждения развития осложнений длительного приема ИПП.
2. В дополнение к исследованию ВДТ у исследованных групп больных необходимо проводить исследование содержания и профиля КЖК методом ГЖХ в дуоденальном содержимом для подтверждения результата ВДТ и получения данных о микробной контаминации тонкой кишки в условиях его неэффективности.
3. Применение рифаксими́на (Альфа Нормикс) в дозе 800 мг/сутки сроком на 7 дней целесообразно для коррекции СИБР средней и тяжелой степени.
4. Применение препарата Бактистатин по 2 капсулы в течение 14 дней целесообразно у больных с СИБР легкой степени и для профилактики развития СИБР у больных изученных групп.
5. Контрольные исследования ВДТ и КЖК методом ГЖХ-анализа необходимо проводить после окончания лечения для верификации результатов проведенной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Минушкин О.Н., **Логинов В.А.** Синдром избыточного бактериального роста у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, длительно принимающих ингибиторы протонной помпы // **Кремлевская медицина. Клинический вестник** – 2014. - №2. – С. 30 – 33.
2. **Логинов В.А.**, Минушкин О.Н. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью при длительном приеме ингибиторов протонной помпы и больных хроническим атрофическим гастритом// **Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова** 2014 Том 9, №4, С. 38-42
3. **Логинов В.А.**, Минушкин О.Н. Синдром избыточного бактериального роста: некоторые аспекты клиники и диагностики// **Кремлевская медицина. Клинический вестник.** 2013. № 4. С. 91-95
4. Ардатская М.Д., **Логинов В.А.**, Минушкин О.Н. Синдром избыточного бактериального роста у больных со сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка: некоторые аспекты диагностики // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2014. - №112. – С. 30 – 36.
5. **Логинов В.А.**, Диагностика нарушений микробиома при заболеваниях желудочно-кишечного тракта// **Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова** 2014 Том 9, №4, С. 104-108
6. Ардатская М.Д., **Логинов В.А.**, Минушкин О.Н. Новые возможности диагностики и коррекции микробиологических нарушений кишечника// **Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum.** 2013. № 2. С. 51-58

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИ – анаэробный индекс

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВДТ – водородный дыхательный тест

ГЖХ-анализ – газожидкостный хроматографический анализ

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИПП – ингибиторы протонной помпы

КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

СИБР – синдром избыточного бактериального роста

СО – слизистая оболочка

СОЖ – слизистая оболочка желудка

ХГ – хронический гастрит со сниженной кислотопродукцией

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

<http://www.gastroscan.ru/literature/>