

СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

К.В. Жданов, Д.А. Гусев, С.М. Захаренко, К.В. Козлов,
А.С. Сигидаев, М.В. Куртуков, В.С. Сукачев

Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург

Small intestinal bacterial overgrowth in patients with chronic hepatitis C

K.V. Zhdanov, D.A. Gusev, S.M. Zacharenko, K.V. Kozlov, A.S. Sigidayev, M.V. Kurtukov, V.S. Sukachev
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg

Резюме. С целью оценки частоты выявления синдрома избыточного бактериального роста у больных хроническим гепатитом С, поиска возможной взаимосвязи между развитием дисбиотических изменений в тонкой кишке и течением хронического гепатита С были обследованы 80 пациентов (68 мужчин и 12 женщин). Помимо стандартных лабораторных исследований, всем больным проводился водородный дыхательный тест с нагрузкой лактулозой, а также фиброгастродуоденоскопия и пункционная биопсия печени с дальнейшим гистологическим исследованием гепатобиоптата. Было выяснено, что синдром избыточного бактериального роста по данным водородного дыхательного теста выявляется у 40 % больных хроническим гепатитом С, при этом выраженность его увеличивается по мере прогрессирования патологического процесса в ткани печени. Кроме того, у больных, имеющих эндоскопические признаки катарального дуоденита по данным фиброгастродуоденоскопии, уровень молекулярного водорода при выполнении водородного дыхательного теста на соответствующих этапах измерения был достоверно ниже, что может быть связано с дефицитом сахаролитической и/или преобладанием протеолитической флоры при развитии синдрома избыточного бактериального роста.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, хронический гепатит С, водородный дыхательный тест, АЛТ, гистологическая активность.

Введение

Согласно современным данным, в желудочно-кишечном тракте человека существует около 400 видов микроорганизмов. Содержание колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл внутрипросветного содержимого по мере продвижения от желудка к толстой кишке увеличивается с 10^{2-3} до 10^{12-14} (табл. 1). Одновременно возрастает доля анаэробных микроорганизмов и снижается их окислительный потенциал.

Кишечные микроорганизмы представлены резидентной, сопутствующей и остаточной популяциями.

Abstract. In order to estimate the frequency of detection of bacterial overgrowth syndrome in patients with chronic hepatitis C, find a possible relationship between development dysbiotic changes in the small intestine and over chronic hepatitis C were examined 80 patients (68 males and 12 females). In addition to standard laboratory tests for all patients was performed hydrogen breath test with a load of lactulose and fibrogastroduodenoscopy and hepatic biopsy with subsequent histological examination of biopsy. It was found that bacterial overgrowth syndrome, according to the hydrogen breath test detected 40 % of patients with chronic hepatitis C, and the severity of it increases with the progression of the pathological process in the liver tissue. Furthermore, in patients with endoscopic signs of catarrhal duodenitis according fibrogastroduodenoscopy, the level of molecular hydrogen when the hydrogen breath test at the appropriate stages of measurement was significantly lower, which may be due to the lack of saccharolytic and / or the predominance of proteolytic flora in the development of bacterial overgrowth syndrome.

Key words: small intestinal bacterial overgrowth, chronic hepatitis C, H₂-breath test, ALT, histological activity.

Доминирующая популяция состоит главным образом из бактерий семейств Bifidobacteria, Lactobacillus и бактероидов. Сопутствующая популяция включает в себя зубактерии, фузобактерии, энтерококки, пептококки и кишечную палочку. В остаточную популяцию входят клостридии, дрожжеподобные грибы, бациллы и др.

В двенадцатиперстной, тощей кишках и проксимальном отделе подвздошной кишки микроорганизмы локализуются преимущественно пристеночно, вплотную прилегая друг к другу и к рецепторам апикальных поверхностей эпителиоцитов крипт. В дистальной части подвздошной кишки

число бактериальных клеток увеличивается, причем просветная флора количественно доминирует над пристеночной.

Таблица 1

Распределение микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте [1]

Отдел ЖКТ	Количество, КОЕ/мл	Микроорганизмы
Желудок	$0-10^3$	Streptococcus spp., Lactobacillus spp., Helicobacter pylori, Candida spp.
Тонкая кишка	10^2-10^4	Streptococcus spp., Lactobacillus spp., Bifidobacterium spp., Bacteroides spp., Eubacterium spp., Veillonella spp.
Толстая кишка	$10^{12}-10^{14}$	Bifidobacterium spp., Bacteroides spp., Eubacterium spp., Lactobacillus spp., Veillonella spp., Actinomyces spp., Bacillus spp., Corynebacterium spp., Fusobacterium spp., Peptostreptococcus spp., Pseudomonas spp., Streptococcus spp., Clostridium spp., Candida spp.

Основную роль в поддержании нормального физиологического состояния микрофлоры желудочно-кишечного тракта играют бактерии семейств Lactobacillus и Bifidobacteria, которые представляют собой грамположительные неспорообразующие анаэробы, не обладающие патогенными свойствами. Они обладают сахаролитическим типом метаболизма. В процессе сбраживания углеводов под действием ферментов лактобацилл и бифидобактерий образуются короткоцепочечные жирные кислоты — молочная, уксусная, масляная, пропионовая. В присутствии этих кислот тормозится развитие условно-патогенных штаммов, которые в большинстве своем обладают протеолитическим типом метаболизма. Кроме того, масляная и пропионовая кислоты повышают митотическую активность и регулируют дифференцировку эпителия кишечной стенки. Лактобациллы и бифидобактерии синтезируют аминокислоты, белки, витамины В1, В2, В6, В12, К, никотиновую и фолиевую кислоты, вещества с антиоксидантной активностью.

Из аэробных микроорганизмов сопутствующей популяции серьезная роль принадлежит негемолитической кишечной палочке — Escherichia coli, которая вырабатывает витамины (В1, В2, В6, В12, К, никотиновую, фолиевую, пантотеновую кислоты), участвует в обмене холестерина, билирубина, холина, желчных и жирных кислот, опосредованно влияет на всасывание железа и кальция.

Нормальное содержание бактерий в верхних отделах кишечника колеблется в узком интервале 10^3-10^4 КОЕ/мл кишечного содержимого, и эта величина является достаточно постоянной для тонкой кишки. Видовой состав микробиоты также существенно не меняется при нормальных условиях и представлен семействами Streptococcus spp., Lactobacillus spp., Bifidobacterium spp., Bacteroides spp., Eubacterium spp., Veillonella spp. В то же время под воздействием многочисленных факторов может происходить нарушение существующего баланса с развитием синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), характеризующегося нарушением качественного и количественного состава микробиоты тонкой кишки, сопровождающегося различной выраженности клиническими проявлениями и требующего в большинстве случаев специфической коррекции.

В ряде исследований последних лет было доказано наличие экспрессии белков вируса гепатита С в эпителиальных клетках тонкой кишки [2].

Учитывая тот факт, что у многих больных хроническим гепатитом С (ХГС) мы часто отмечаем проявления той или иной выраженности секреторной и осмотической диареи, метеоризма и явлений мальабсорбции, было проведено исследование с целью оценки частоты выявления СИБР у больных ХГС, а также поиска возможной взаимосвязи между развитием этого состояния и течением ХГС.

Материалы и методы

Было обследовано 80 больных ХГС (68 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 18 до 45 лет, в среднем $29 \pm 1,3$ года. Поскольку на сегодняшний день наиболее диагностически ценными методами определения избыточного бактериального роста в клинических условиях являются водородные дыхательные тесты (ВДТ), позволяющие определить концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе [3, 4, 5], для выявления СИБР нами был использован ВДТ с нагрузкой лактулозой в дозировке 20 г. Принцип метода основан на определении в выдыхаемом воздухе уровня водорода, который образуется в кишечнике при ферментации лактулозы облигатной и факультативной анаэробной кишечной микрофлорой. У человека водород может продуцироваться только кишечными бактериями толстого (если речь идет о здоровом человеке) и тонкого кишечника (при СИБР). До 80 % этих газов выделяются естественным путем, остальные всасываются кровью и выделяются легкими [6, 7].

Измерение H_2 в выдыхаемом воздухе проводилось в частях на миллион (ppm) через 15 мин в течение 4 часов. Тест оценивался как положительный при исходном уровне водорода в выдыхаемом воздухе более 20 ppm и/или повышении уровня водорода на 20 и более ppm от исходного

уровня после однократного приема натощак 20 г лактулозы, что свидетельствовало о наличии дисбиотических нарушений в тонкой кишке.

Кроме того, выполнялась пункционная биопсия печени с целью морфологического подтверждения хронического гепатита, а также оценки патологических изменений в ткани печени.

Результаты и обсуждения

Наличие СИБР в тонкой кишке было установлено у 32 пациентов (40%) с ХГС. Один из вариантов характерного для данного состояния результата ВДТ в графическом выражении представлен на рисунке 1.

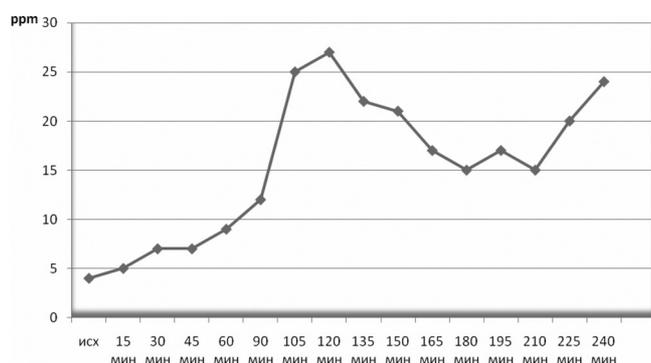


Рис. 1. Один из вариантов кривой концентрации водорода в выдыхаемом воздухе при проведении ВДТ с лактулозой. Отмечается нарастание уровня водорода на 105–135 мин, что соответствует наличию СИБР

Результаты ВДТ были сопоставлены с показателями некрОВОспалительной активности в ткани печени больных хроническим гепатитом С (при оценке использовался индекс гистологической активности по Knodell). Полученные данные свидетельствовали об увеличении содержания водорода в выдыхаемом воздухе на этапах измерения, соответствующих времени нахождения тестового дисахарида в проксимальных отделах тонкой кишки у больных с умеренной активностью патологического процесса в печени по сравнению с показателями на аналогичных этапах измерения у больных со слабовыраженной активностью патологического процесса в печени (ME – 40,75 ppm и 20,25 ppm соответственно (Wald – Wolfowitz, $p < 0,05$)). Таким образом, с увеличением активности воспаления в печени степень дисбиотических изменений в тонкой кишке, по данным ВДТ, достоверно увеличивается.

Кроме того, при анализе уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) сыворотки отмечалось более выраженное увеличение этого показателя у пациентов, у которых, по данным ВДТ, выявлялись признаки СИБР по сравнению с пациентами без СИБР. В то же время нормальные показатели АЛТ

сыворотки достоверно чаще отмечались в группе больных без признаков СИБР по сравнению с таковыми в группе пациентов с наличием СИБР, по данным ВДТ (табл. 2).

Таблица 2

Показатели цитолитической активности у больных ХГС при наличии и отсутствии СИБР (критерий $\chi^2 = 4,22$; $p < 0,05$)

	Наличие СИБР, по данным ВДТ	Отсутствие СИБР, по данным ВДТ
АЛТ N	3 4,8%	10 16,1%
АЛТ > N	27 43,5%	22 35,5%

Таким образом, увеличение степени выраженности воспалительных изменений в ткани печени сопровождается развитием СИБР в тонкой кишке, что указывает на взаимосвязь этих процессов.

Пациентам для оценки изменения состояния слизистой оболочки тонкой кишки выполнялась фиброгастроуденоскопия (ФГДС). Несмотря на то, что область исследования при данном методе ограничивается залуковичными отделами двенадцатиперстной кишки, полученные результаты могут дать нам хотя бы ориентировочное представление об общей картине патологических изменений слизистой тонкой кишки. Такие изменения были представлены, в основном, картиной катарального дуоденита.

Согласно современным представлениям, развитие СИБР сопровождается повреждением эпителиоцитов тонкой кишки, однако полученные нами данные свидетельствуют о том, что в группе пациентов с наличием эндоскопических признаков катарального дуоденита отмечается снижение показателей уровня водорода в выдыхаемом воздухе по сравнению с группой пациентов без признаков поражения слизистой оболочки залуковичных отделов тонкой кишки (табл. 3).

Таблица 3

Результаты ВДТ в зависимости от наличия эндоскопических изменений в тонкой кишке (Me (SE), $p < 0,05$)

	Наличие эндоскопических признаков катарального дуоденита	Отсутствие эндоскопических признаков катарального дуоденита
105 мин.	18,6 ± 2,6 (ppm)	27,5 ± 7,12 (ppm)
165 мин.	25,8 ± 4,5 (ppm)	47,1 ± 8,8 (ppm)

На основании этих результатов можно сделать предположение, что повреждение слизистой оболочки тонкой кишки формируется при развитии синдрома избыточного бактериального роста за счет преобладания протеолитической флоры, которое может быть не зафиксировано при проведении ВДТ, методика которого основывается на ферментации тестового дисахарида углеводферментирующей флорой. В то же время преобладание микроорганизмов с сахаролитическим типом метаболизма, определяемое при выполнении ВДТ, возможно обеспечивает протективное действие на слизистую оболочку за счет выработки в процессе ферментации углеводов короткоцепочечных жирных кислот, являющихся энергетическим субстратом для пролиферации эпителия кишечной стенки.

Выводы

В нашем исследовании СИБР выявлялся у 40% больных ХГС.

Дисбиотические изменения в тонкой кишке достоверно чаще встречались у больных ХГС с повышенной активностью АЛТ сыворотки. Кроме того, с увеличением активности патологического процесса в ткани печени (по результатам гистологического исследования гепатобиоптата) степень выраженности СИБР, по данным ВДТ, увеличивалась.

У больных, имеющих эндоскопические признаки катарального дуоденита, уровень молекулярного водорода при выполнении ВДТ на соответствующих этапах измерения был достоверно ниже, что может быть связано с дефицитом сахаролитической и/или преобладанием протеолитической флоры при развитии СИБР.

Литература

1. Буторова, Л.И. Значение лактулозы в регуляции кишечной микрофлоры / Л.И. Буторова, А.В. Калинин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2002. — № 6. — С. 21–26.
2. Deforges, S. Expression of hepatitis C virus proteins in epithelial intestinal cells in vivo / S. Deforges [et al.] // J. Gen. Virol. — 2004 Sep. — №. 85 (Pt 9). — P. 2515–23.
3. Abraczinskas, D. Intestinal gas and bloating / D. Abraczinskas, S.E. Goldfinger. — 2010. — Available from: URL: <http://www.uptodate.com>
4. Передерий, В.Г. Синдром избыточного бактериального роста: от микробиологии до лечения / В.Г. Передерий, В.А. Козлов, А.К. Сизенко. // Сучасна гастроентерологія. — 2011. — № 1(57). — P. 124–129.
5. Braden, B. Methods and functions: Breath tests // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2009. — V. 23, № 3. — P. 337–352.
6. Gasbarrini, A. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference / A. Gasbarrini [et al.] // Aliment. Pharmacol. Therapeut. — 2009. — V. 29, suppl. 1. — P. 1–49.
7. Hamilton, L.H. Breath tests and gastroenterology / L.H. Hamilton. — 2nd ed. — Milwaukee, WI, USA: Quintron Instrument company, 1998.

Авторский коллектив:

Жданов Константин Валерьевич — начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н. профессор, тел. 8(812)542-92-14, e-mail: ZhdanovKV@rambler.ru;

Гусев Денис Александрович — профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н. тел. 8(812)292-33-57, e-mail: gusevden-70@mail.ru;

Захаренко Сергей Михайлович — заместитель начальника кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел. 8(812)292-33-57, e-mail: zsm1@mail.ru;

Козлов Константин Вагимович — преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н. тел. 8(812)292-33-57, e-mail: kosttiak@mail.ru;

Сигидаев Алексей Сергеевич — адъюнкт кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел. 8(812)292-33-57, e-mail: sigiday@yandex.ru;

Куртуков Максим Викторович — врач клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел. 8(812)292-33-57, e-mail: maxkurt84@mail.ru;

Сукачев Виталий Сергеевич — адъюнкт кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел. 8(812)292-33-57, e-mail: dr.sukachev@gmail.com.